



# Synthesis and properties of S-alkyl 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)-pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

S. O. Fedotov<sup>1</sup>, A. S. Hotsulia<sup>1</sup>

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

An important direction of modern pharmaceutical science is the creation of promising biologically active compounds, which in the hands of scientists can be transformed into effective medicinal products. Heterocyclic compounds are the undisputed leader in solving this problem. A well-known fact and a well-founded approach to achieving the desired pharmacological effect is the combination of different heterocyclic fragments in the structure of one molecule. And here it makes sense to focus our attention on such heterocycles as pyrazole and 1,2,4-triazole. After all, a number of well-known medicines have already been invented on their basis. Thus, the construction of a chemical tandem with heterocyclic blocks of the specified nature is an actual and promising direction of scientific work.

**The aim** of the work was to create a number of S-alkyl derivatives of 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and study their properties, as well as preliminary selective establishment biological potential of these compounds.

**Materials and methods.** The synthesis of the target products of chemical transformation was successfully implemented by the step-by-step use of well-known methods of organic synthesis. Thus, the first stage was successfully implemented with the help of available reagents, the role of which was performed by diethyl oxalate and 1-(3-fluorophenyl)ethan-1-one with the participation of sodium methylate. The next stage involved hydrazinolysis. Subsequently, the corresponding potassium xanthogenate was successfully synthesized, which was subsequently transformed under the action of hydrazine hydrate into the target 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. The next stage was S-alkylation. The structure of all synthesized substances was determined with IR spectrophotometry, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, and elemental analysis. The individuality of the compounds was confirmed by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. In silico studies were carried out with well-known software products, namely: AutoDock Vina, Biovia Discovery Studio, Hyper Chem 7.5, and Open Babel. Cyclooxygenase-2, lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase, and anaplastic lymphoma kinase were used as model enzymes.

**Results.** The optimal conditions for the stepwise creation of S-alkyl derivatives of 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol were established and the preparation of the specified compounds was carried out. The use of molecular docking made it possible to determine the perspective of further research on anti-inflammatory, antifungal, and antitumor properties in a number of synthesized structures.

**Conclusions.** S-alkyl derivatives of 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol are reasonably promising objects for the study of antifungal activity.

**Key words:** 1,2,4-triazole, pyrazole, properties, computer simulation.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 5–11**

## Синтез і властивості похідних S-алкіл 4-аміно-5-(5-(3-фторфеніл)піразол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу

С. О. Федотов, А. С. Гоцупля

Важливий напрям сучасної фармацевтичної науки – створення перспективних біологічно активних сполук, які можна перетворити на ефективні лікарські засоби. Беззаперечним лідером у цьому аспекті є гетероциклічні сполуки. Відомий і цілком обґрунтований підхід до досягнення необхідного фармакологічного ефекту – поєднання в структурі однієї молекули різних гетероциклічних фрагментів. Перспективними є такі гетероцикли, як піразол і 1,2,4-тріазол, адже на їхній основі вже розроблено низку відомих ліків. Отже, побудова хімічного тандему з гетероциклічними блоками цієї природи – актуальний і перспективний напрям наукової роботи.

**Мета роботи** – створення ряду S-алкілпохідних 4-аміно-5-(5-(3-фторфеніл)піразол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу та дослідження їхніх властивостей, а також попереднє вибіркове встановлення біологічного потенціалу цих сполук.

**Матеріали та методи.** Синтез цільових продуктів хімічного перетворення успішно реалізовано шляхом поетапного використання відомих методів органічного синтезу. Перший етап успішно реалізовано за допомогою доступних реагентів – дітилоксалату і 1-(3-фторфеніл)етан-1-ону за участі метилату натрію. Наступний етап передбачав гідразиноліз. Згодом успішно синтезовано

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273461>

UDC 547.792:77:367.057.03/04  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273461](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273461)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 5–11**

**Key words:** 1,2,4-triazole, pyrazole, properties, computer simulation.

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

Received: 16.01.2023 // Revised: 02.02.2023 // Accepted: 10.02.2023

відповідний ксантогенат калію, який надалі під дією гідазингідрату перетворювали на цільовий 4-аміно-5-(5-(3-фторфеніл)піразол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол. Наступний етап – S-алкілювання. Структуру всіх синтезованих речовин визначили за допомогою ІЧ-спектрофотометрії, ЯМР-спектроскопії  $^1\text{H}$  та елементного аналізу. Індивідуальність сполук підтверджено методом високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії. Дослідження *in silico* здійснили, застосувавши відомі програмні продукти: AutoDock Vina, Biovia Discovery Studio, Hyper Chem 7.5 та Open Babel. Як модельні ферменти використовували циклооксигеназу-2, ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазу та кіназу анапластичної лімфоми.

**Результати.** Встановлено оптимальні умови поетапного створення S-алкілпохідних 4-аміно-5-(5-(3-фторфеніл)піразол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, одержано ці сполуки. Застосування молекулярного докінгу дало змогу визначити перспективи наступних досліджень протизапальних, протигрибкових і протипухлинних властивостей ряду синтезованих структур.

**Висновки.** S-алкілпохідні 4-аміно-5-(5-(3-фторфеніл)піразол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу – досить перспективні об'єкти для вивчення протигрибкової активності.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, піразол, властивості, *in silico* дослідження.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 5–11**

Derivatives of 1,2,4-triazole show a wide range of biological activity [1–4]. Obtaining condensed systems based on this heterocycle increases the probability of creating a promising biologically active substance [5–8]. The specified direction of research led to the successful introduction into medical practice of such drugs as triazolam, alprazolam, estazolam, brotizolam and sitagliptin. Special attention of scientists is also focused on the detection of anticancer properties of 1,2,4-triazole derivatives, including condensed systems with their participation [9–11].

In general, 1,2,4-triazole derivatives are characterized by versatile possibilities of chemical modification, which is not least due to the active use of the “hybrid-pharmacophore” approach to the construction of new molecules. This information is confirmed by numerous scientific works of domestic and foreign scientists [12–15]. Competent selection of the accompanying heterocycle makes it possible to enhance the desired properties or lead to their occurrence. And here the pyrazole fragment can come in handy, which significantly expands the synthetic possibilities and improves the pharmacological profile of the target products of chemical transformation. But despite the significant interest of the scientific community in combining the pyrazole fragment with condensed systems based on 1,2,4-triazole, the level of practical results remains insignificant.

Thus, the relevance of conducting research in the field of synthetic chemistry of condensed 1,2,4-triazole systems, which are combined with pyrazole, is undeniable.

## Aim

The aim of the work was to create a number of S-alkyl derivatives of 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and study their properties, as well as preliminary selective establishment biological potential of these compounds.

## Materials and methods

Part of the work, which is devoted to the synthesis of target substances, is based on the use of common methods of organic synthesis. Reagents and solvents were used from known suppliers (“UKRORGSYNTEZ Ltd”) and were further purified if necessary.

1-(3-Fluorophenyl)ethan-1-one, diethyl oxalate and sodium methylate were used as reagents in the first stage of chemical transformation. The interaction was carried out in the medium of methanol. The second stage involved conducting a reaction with the calculated amount of hydrazine hydrate. The third stage was based on the interaction of the synthesized hydrazide with carbon disulfide in a 9 % butan-1-ol solution. The successfully isolated xanthogenate with twice the amount of hydrazine hydrate further formed 4-amino-5-(3-(3-fluorophenyl)pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. The next stage was carried out in an ethanol environment and involved interaction with haloalkanes (Fig. 1).

To confirm the structure of all synthesized compounds, proton nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$  NMR) and infrared (IR) spectra were recorded, and elemental analysis was also performed. The individual character of the obtained substances and the degree of their purity were confirmed using the data of chromatography-mass spectra.

Melting points were determined in open capillaries with “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). Analysis of the percentage content of elements (C, H, N, S) was performed with the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). IR spectroscopy (spectral range 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ ) was performed on the basis of the Bruker ALPHA FT-IR spectrometer with the ALPHA-T module (Bruker optics, Germany).  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a Varian-Mercury 400 spectrometer with tetramethylsilane as an internal standard in DMSO- $d_6$  solution. Chromatograph “Agilent 1260 Infinity HPLC” with spectrometer “Agilent 6120” made it possible to obtain chromatography-mass spectra (ionization method – electrospray (ESI)).

**Molecular docking.** To identify molecules with increased positive tropism to certain biological targets, the molecular docking method was implemented. Macromolecules from the Protein Data Bank (PDB) were used as biological targets, namely: fragments of cyclooxygenase-2 in complex with celecoxib, lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase in complex with fluconazole and anaplastic lymphoma kinase in complex with crizotinib [16–18].

The similarity of the synthesized compounds to the structure of known drugs with anti-inflammatory, antifungal and anti-cancer activity determined the choice of models of appro-

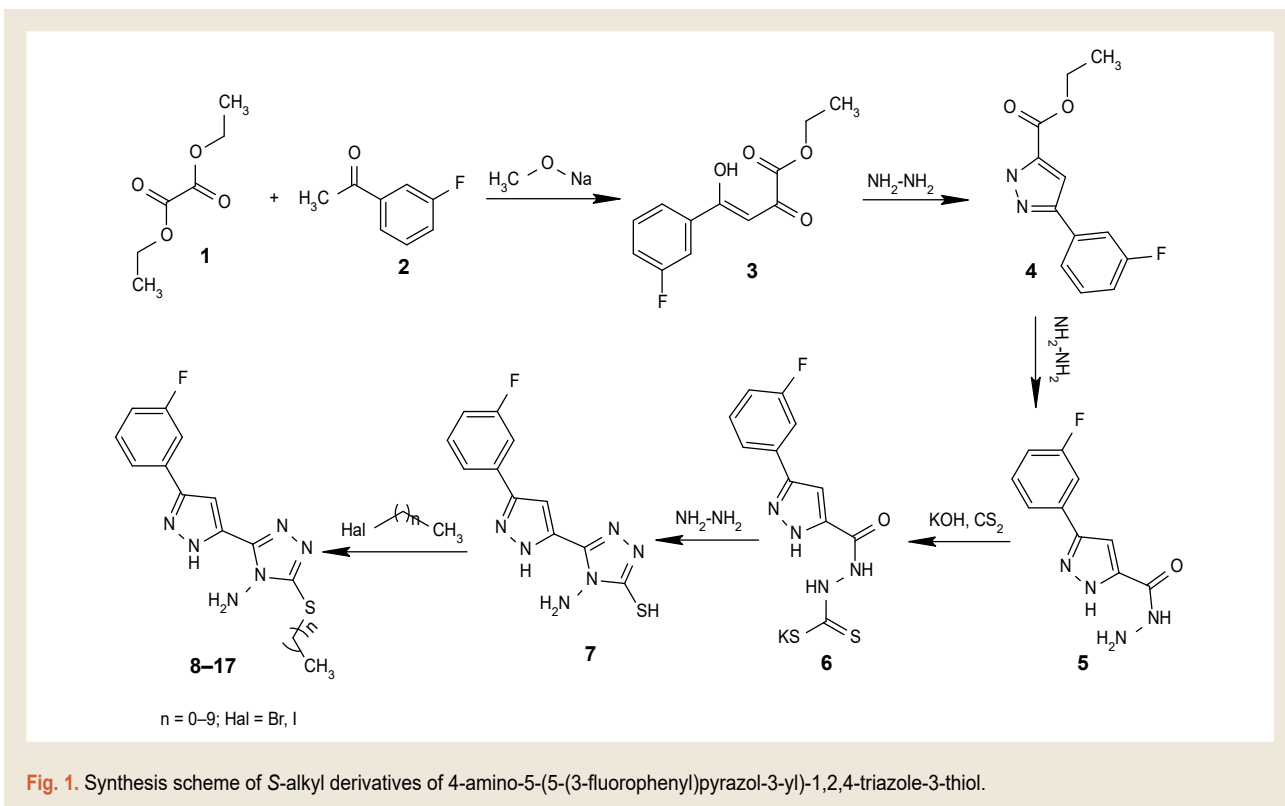


Fig. 1. Synthesis scheme of S-alkyl derivatives of 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol.

appropriate biotargets. Thus, in the structure of celecoxib, which is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, a pyrazole fragment is present. The well-known antifungal drugs fluconazole and voriconazole, which are inhibitors of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase, are built with the participation of the 1,2,4-triazole ring. A representative of anaplastic lymphoma kinase inhibitors, crizotinib, also has a pyrazole ring in its structure.

The implementation of *in silico* studies involved the following algorithm:

1) working with the ligand: forming structural formulas of compounds with the MarvinSketch 6.3.0 program and saving them in mol format; preparation of the 3D structure of compounds – molecular modeling (Hyper Chem 8 program using the MM+ molecular mechanics method and the semi-empirical quantum mechanical method PM3 with the maximum number of cycles and the Polak-Ribiere algorithm and saving in PDB file format); conversion of PDB- to PDBQT-files using the software product AutoDockTools-1.5.6;

2) working with the enzyme: elimination of water molecules and ligands from the file with the Discovery Studio 4.0 software package and saving the enzyme in PDB format; converting enzyme from PDB to PDBQT file using AutoDockTools-1.5.6;

3) molecular docking: with the “Vina” program; creation of visual objects with the Discovery Studio 4.0 software tool.

## Results

**Ethyl 4-(3-fluorophenyl)-2,4-dioxobutanoate (3).** Sodium hydride (0.2 mol) was added to a mixture of 1-(3-fluorophenyl)ethan-1-one (0.10 mol) and diethyl oxalate (0.15 mol) in

60 ml of anhydrous toluene. The resulting mixture was stirred at 30 °C for 8 hours. The solvent was removed under a vacuum. The crude mixture was poured into 100 ml of ice water and acidified with dilute hydrochloric acid. The resulting crystalline precipitate was filtered and washed with water. It was crystallized from methanol. Yellow crystalline substance. Yield – 83 %. M. p.: 96–98 °C. IR (cm<sup>-1</sup>): 1736 (C=O, ester), 1687 (C=O, ketone), 1445 (C=C). <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (ppm), *J* (Hz): 15.10 (s, 1H, OH), 7.62–7.36 (m, 4H, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.45 (s, 1H, =CH), 4.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Analytical calculated (%) for (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>4</sub>) C, 60.51; H, 4.65; found C, 60.35; H, 4.66.

**Ethyl 5-(3-fluorophenyl)pyrazole-3-carboxylate (4).** A mixture of ethyl 4-hydroxy-4-(3-fluorophenyl)-2-oxobutanoate (0.1 mol) and hydrazine hydrate (0.5 mol) in 40 ml of propan-1-ole was heated to boiling for 8 hours. After removing the alcohol, an oily liquid was obtained, which was poured onto crushed ice. A white crystalline substance was formed. Yield: 79 %. M. p.: 135–137 °C. IR (v, cm<sup>-1</sup>): 1734, 1725 (C=O, ester), 1438 (C=C). <sup>1</sup>H NMR,  $\delta$  (ppm), *J* (Hz): 12.45 (s, 1H, NH, pyrazole), 7.86 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.48–7.19 (m, 4H, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.34 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Analytical calculated (%) for (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, 61.53; H, 4.73; N, 11.96; found C, 61.36; H, 4.72; N, 11.99.

**5-(3-Fluorophenyl)pyrazole-3-carbohydrazide (5).** A mixture of ethyl 5-(3-fluorophenyl)pyrazole-3-carboxylate (0.1 mol) and hydrazine hydrate (0.2 mol) was heated to boiling in 40 ml of ethanol for 6 hours. After cooling, the precipitate was filtered and recrystallized from water (Fig. 1). Yield: 80 %. M. p.: 173–175 °C; IR (v, cm<sup>-1</sup>): 3390–3245 (NH, NH<sub>2</sub>),

1608 (C=O);  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz): 12.48 (s, 1H, NH, pyrazole), 9.24 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H,  $\text{NHNH}_2$ ), 7.88 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.46–7.21 (m, 4H, 3-F- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.31 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{NHNH}_2$ ). Analytical calculated (%) for ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$ ) C, 54.54; H, 4.12; N, 25.44; found C, 54.37; H, 4.13; N, 25.51.

Potassium 2-(5-(3-fluorophenyl)pyrazole-3-carbonyl)hydrazine-1-carbo-dithioate (6). To carry out the reaction, weigh (0.2 mol) 5-(3-fluorophenyl)-pyrazole-3-carbohydrazide and potassium hydroxide equivalent (0.2 mol). A 9 % solution in butan-1-ole was prepared from potassium hydroxide, in which 5-(3-fluorophenyl)pyrazole-3-carbohydrazide was dissolved. After the complete dissolution of the substance, stirring was performed, during which 0.3 mol of  $\text{CS}_2$  was added dropwise. After the addition of carbon disulfide, the mixture was stirred for another 0.5 hours. As a result of the chemical process, the formation of a yellow crystalline substance was observed.

4-Amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol (7). The calculated amount of potassium 2-(5-(3-fluorophenyl)pyrazole-3-carbonyl)hydrazine-1-carbo-dithioate (0.2 mol) was dissolved in 180 ml of purified water and the calculated 5-fold excess of hydrazine hydrate was added. In this form, the mixture was boiled for 6 hours. At the end of the heating, the solution was cooled and gradually, with constant stirring, concentrated hydrochloric acid was added to it until the medium becomes acidic ( $\text{pH} = 1-2$ ) and a white precipitate of thiol began to form. The reaction was very violent. The formed precipitate was filtered and dried. Yield: 81 %. M. p.: 277–279 °C; IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390–3245 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 1608 (C=O);  $^1\text{H NMR}$ ,  $\delta$  (ppm),  $J$  (Hz):  $\delta$  13.87 (s, 1H, SH) 11.45 (s, 1H, NH, pyrazole), 8.05 (s, 1H, CH, pyrazole), 7.58–7.48 (m, 4H, 3-F- $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.18 (s, 2H  $\text{NH}_2$ ). Analytical calculated (%) for ( $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FN}_6\text{S}$ ) C, 47.82; H, 3.28; N, 30.42; S, 11.60; found C, 47.69; H, 3.27; N, 30.50; S, 11.63.

S-alkyl derivatives of 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol (8-17). To a mixture of 0.005 mol of 4-amino-5-(5-(3-fluoro-phenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and 0.005 mol of sodium hydroxide dissolved in 40 ml of ethanol, 0.005 mol of haloalkane (iodomethane, bromoethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane, 1-bromopentane, 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromooctane, 1-bromononane, 1-bromodecane) were added. This mixture was heated for 2 hours, cooled, filtered the sediment, and washed with purified water. For analysis, it was crystallized from methanol. These were white substances, insoluble in water, soluble in organic solvents.

$^1\text{H NMR}$  spectra of the synthesized compounds contain signals of protons of aromatic fragments, which are fixed in the form of doublets and multiplets (aryl derivatives) and singlet (pyrazole fragment). For example, in the spectrum of compound 17, there are multiplet signals in the “aromatic” zone at 7.58–7.51 ppm, which are formed with the help of hydrogens in the second, fifth, and sixth positions of the 3-fluorophenyl substituent. At the same time, the signal of the aromatic proton in the fourth position of this substituent has the form of a doublet of doublets with a chemical shift value of 7.20–7.15 ppm.

The analysis of  $^1\text{H NMR}$  spectra also demonstrates that the signals of protons of S-alkyl fragments (8–17) are observed in the strong part of the field in the region of 3.23–0.82 ppm. For example, singlet signals of methyl protons S- $\text{CH}_3$  of fragment (8) are present at 1.84 ppm. S- $\text{C}_2\text{H}_5$  protons of group (9) form a triplet at 1.37 ppm and a quadruple at 3.13 ppm. The gradual transition from the S- $\text{CH}_3$  to the S-( $\text{CH}_2$ ) $_n$ - $\text{CH}_3$  fragment leads to a slight chemical shift of the proton signals of the  $\text{CH}_3$  group to the region of stronger fields (from 2.66 to 0.82 ppm). Multiplet signals of protons of ( $\text{CH}_2$ ) $_n$ -fragments are also recorded in the high-field part of the spectrum (1.78–1.19 ppm) and are difficult to differentiate. The specified spectral features are determined by the electron-donating properties of the alkyl substituent and the positive inductive effect, which increases with the elongation of the alkyl substituent. In the spectra of the synthesized compounds, there are also singlet signals of protons of the amino group at 5.75–5.77 ppm.

In order to substantiate further studies, the results of molecular docking with the active centers of COX-2, lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase, and anaplastic lymphoma kinase were visualized.

Visualization of the interaction of the synthesized thiol (7) with the active center of COX-2 made it possible to establish its multifaceted nature. Thus, among the interactions, the following can be noted: intermolecular hydrogen chemical bonds, which are realized with the help of the hydrogen of the amino group and the amino acid residue of methionine (MET A: 523),  $\pi$ -S – formed with the participation of the thiol group and the amino acid fragment of tryptophan (TRP A: 388),  $\pi$ - $\sigma$  – formed by the  $\pi$ -chemical bond of the 3-fluorophenyl substituent and fragments of alanine (ALA A: 528) and leucine (LEU A: 360). Among other interactions, amide- $\pi$  stacking can be noted – a triazole fragment and a glycine residue (GLY A: 527) are involved,  $\pi$ -alkyl – valine fragments are involved (VALA: 117, VALA: 524, VALA: 532). The transition to the S-methyl derivative (8) changes in a certain way the pattern of interactions with the active center of COX-2. The disappearance of  $\pi$ -S and intermolecular hydrogen chemical bonds is observed, i.e., the participation of covalently bound Sulfur and the amino group is eliminated, which may be associated with a change in the spatial configuration of the molecule in the zone of the active center. Instead, new forms of interactions appear in the form of a  $\pi$ -donor hydrogen bond involving pyrazole and triazole fragments and a tyrosine residue (TYR A: 356) and in the form of alkyl interactions with the methyl group of valine residues (VAL A: 89) and tyrosine (TYR A: 116). The coordination of the specified ligand in the active center is strengthened by the already discussed  $\pi$ -alkyl interactions, which are formed during interaction with the amino acids VAL A: 350, VAL A: 524 and LEU A: 353. The elongation of the alkyl substituent is expected to be accompanied by an increase in alkyl interactions. For example, the ethyl substituent of compound 9 binds to the active center of the enzyme already with the help of 4 amino acid residues: VAL A: 89, VAL A: 117, LEU A: 93, TYR A: 116. It is also necessary to

**Table 1.** The value of the energy of intermolecular interactions of the studied compounds with COX-2 (3LN1)

N	$E_{min}^*$	N	$E_{min}$	N	$E_{min}$	N	$E_{min}$
7	-7.2	9	-5.9	12	-2.5	15	-5.3
8	-6.8	10	-4.7	13	-3.1	16	-8.1
Celecoxib	-8.4	11	-2.6	14	-1.8	17	-8.1

\* $E_{min}$ : minimum complexation energy, kcal/mol.

note the active assistance of the Fluorine atom in the possible interaction: this atom actively supports the formation of an intermolecular hydrogen chemical bond with the residue TYR A: 386 (9). And these are not all possible intermolecular hydrogen bonds: the TYR A: 356 residue also joins the coordination of this compound (9), which binds to the triazole fragment ( $\pi$ -donor hydrogen bond).  $\pi$ -S interaction, which disappeared in the case of the ethyl substituent (9) and was not formed by the pentyl substituent (12), has a tendency to stable formation with the participation of all other alkyl substituents (10, 11, 13–17). The enzyme-ligand interactions of celecoxib with COX-2 are characterized by the following types:  $\pi$ - $\sigma$  (phenyl fragment with VAL A: 524), amide- $\pi$  stacking (phenyl fragment with GLY A: 527), alkyl (methyl substituent of the 4-methylphenyl fragment with LEU A: 385, TRP A: 388, TYR A: 386, *tert*-butyl substituent from LEU A: 353, LEU A: 360, VAL A: 117),  $\pi$ -alkyl (phenyl moiety from ALA A: 528, LEU A: 353; pyrazole moiety with ALA A: 528, VAL A: 350), C-H (ARG A: 514, HIS A: 90), intermolecular hydrogen bond (N and O of sulfonamide moiety with GLN A: 193, PHE A: 519, SER A: 354). Thus, the number of interactions with the active center of COX-2, which can form synthesized substances in comparison with the standard ligand, is an order of magnitude smaller. Although the nature of the docking interactions of the synthesized ligands is similar to celecoxib. The results of calculating the affinity of the synthesized ligands to COX-2 are shown in Table 1.

The interaction of synthesized substances with the active site of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase occurs with the participation of amino acid residues of various natures. For example, thiol (7) uses aryl and pyrazole fragments to implement a  $\pi$ -alkyl interaction with the residues ALA A: 400, CYS A: 394 and PRO A: 320. The  $\pi$ -donor hydrogen bond strengthens the coordination in the enzyme binding site of these fragments, which is formed with the direct participation of threonine (THR A: 260). In addition, the active participation of the Fluorine atom, which forms an intermolecular hydrogen bond with the THR A: 264 residue, is monitored. The triazole fragment does not stand aside from contact with the active center. Thus, this heterocycle is involved in interaction with residues ALA A: 256 ( $\pi$ - $\sigma$  interaction) and LEU A: 100 ( $\pi$ -alkyl interaction). This fragment is assisted by a thiol group. With its help, an intermolecular hydrogen chemical bond is formed with the LEU A: 100 residue.

The appearance of an alkyl substituent on the Sulfur atom made it possible to determine characteristic changes in the interaction with the active center of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase. For example, molecules with methyl (8), ethyl (9) and propyl

(10) substituents in the process of coordination in the active center form a relatively significant number of intermolecular hydrogen chemical bonds. This interaction is formed due to the Nitrogen atoms of the triazole ring (from CYS A: 394 and THR A: 260), with the participation of the Hydrogen atom conjugated with the Nitrogen atom of the pyrrole type of the pyrazole ring (from PRO A: 386) and in contact with the Fluorine atom of 3-fluorophenyl substitute (from ARG A: 326).

Among other interactions that create the possibility of forming stable complexes with the active center of the enzyme, it is necessary to note:  $\pi$ -alkyl interaction involving the phenyl fragment and the LEU A: 324 residue, the pyrazole ring and the CYS A: 394 residue, the 1,2,4-triazole skeleton and the PRO A residue: 320. Hydrogen bonds formed with the participation of the triazole fragment and the THR A: 260 residue increase the probability of binding to the active site of the  $\pi$ -donor protein. In addition, all synthesized compounds are able to form alkyl interactions with S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> with the participation of ALA A: 400, ILE A: 404, LEU A: 324, TYR A: 76, MET A: 79, PHE A: 83. It is also possible to note the  $\pi$ -S interaction between the pyrazole fragment and the CYS A residue: 394 (17) or between the Sulfur atom of the synthesized ligand and PHE A: 83 (14). Visualization of standard ligand docking in the active site of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase, demonstrating the formation of bonds involving the 2,4-difluorophenyl substituent with ARG A: 96 (hydrogen bond), LEU A: 321, MET A: 79 ( $\pi$ -alkyl interaction), TYR A: 76 ( $\pi$ - $\pi$  T-like interaction) and involving triazole fragments with ALA A: 256, LEU A: 100, LEU A: 321 ( $\pi$ -alkyl interaction), PHE A: 83 ( $\pi$ - $\pi$  T-like interaction).

Thus, not only a certain similarity in the structure of the synthesized ligands to fluconazole is observed, but also a certain similarity in the nature of the amino acid residues that take part in the location of these ligands in the active center of the enzyme.

The calculation of the interaction energies of the obtained ligands with the active site of lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase demonstrates the ability of a number of compounds to influence the activity of this enzyme (Table 2).

Visualization of docking results of the synthesized thiol (7) with respect to anaplastic lymphoma kinase allowed us to determine the following types of interactions with the active site of the protein. This is, above all, the  $\pi$ -alkyl interaction of phenyl, pyrazole and triazole fragments with LEU A: 1122, LEU A: 1256, and VAL A: 1130. Additionally, the connection between the ligand and the target protein is strengthened by the Fluorine atom, which coordinates with the GLY residue A: 1269 and the Hydrogen atom of pyrrole

**Table 2.** The value of the energy of intermolecular interactions of the studied compounds with lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (3LD6)

N	$E_{min}^*$	N	$E_{min}$	N	$E_{min}$	N	$E_{min}$
7	-8.5	9	-9.0	12	-8.7	15	-7.0
8	-8.8	10	-8.5	13	-8.3	16	-6.8
Fluconazole	-10.1	11	-8.5	14	-7.3	17	-4.2

\* $E_{min}$ : minimum complexation energy, kcal/mol.

**Table 3.** Energetic values of intermolecular interactions of the studied compounds with anaplastic lymphoma kinase (2XP2)

N	$E_{min}^*$	N	$E_{min}$	N	$E_{min}$	N	$E_{min}$
7	-7.4	9	-7.7	12	-8.5	15	-7.9
8	-7.6	10	-8.2	13	-8.4	16	-6.6
Crizotinib	-9.4	11	-8.4	14	-6.5	17	-7.7

\* $E_{min}$ : minimum complexation energy, kcal/mol.

Nitrogen of pyrazole (intermolecular hydrogen bond with MET: 1199). The appearance of methyl (8) and ethyl (9) substituents does not have a significant effect on the nature of the interaction with the specified enzyme. The increase of up to three Carbon atoms in the structure of the *S*-alkyl substituent (10) additionally contributes to the appearance of alkyl interactions, which are realized with the participation of LEU A: 1196 and LYS A: 1150. The *S*-butyl derivative (11) is additionally stabilized by the C-H bond, which is formed between the pyrazole fragment and the GLY A residue: 1202. Further increase in the length of the alkyl fragment (12–16) did not have a significant effect on the nature of active interactions with the active site of the protein. Only in 3-(decylthio)-5-(3-(3-fluorophenyl)pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazole-4-amine (17) the overall interaction of the ligand with the enzyme is improved due to two intermolecular hydrogen chemical bond, which is formed with the participation of the amino group of the molecule and the residues ALA A: 1200 and MET A: 1199. The specified analysis allows us to preliminarily assert the low probability of the effect of the synthesized compounds on the activity of the kinase of anaplastic lymphoma. The effective location in the active center of the kinase of anaplastic lymphoma of crizotinib is provided by the following amino acid residues: ALA A: 1148 ( $\pi$ -alkyl interaction), ASNA: 1254 (intermolecular bond involving the Fluorine atom of the 2,6-dichloro-3-fluorophenyl substituent), GLU A: 1197 (intermolecular hydrogen bond formed with the participation of the Nitrogen atom of the amino group), GLY A: 1269 (intermolecular halogen bonds with the participation of the Fluorine and Chlorine atoms of the 2,6-dichloro-3-fluorophenyl substituent), LEU A: 1122 (alkyl- and  $\pi$ -alkyl interaction with piperidine and pyrazole fragments, respectively), LEU A: 1256 ( $\pi$ - $\sigma$  interaction with pyridine and phenyl fragments), MET A: 1199 (intermolecular hydrogen bond involving the Nitrogen atom of the pyridine fragment). Quantitative indicators of the energy of intermolecular interactions demonstrate that most of the synthesized compounds have affinity for anaplastic lymphoma kinase (Table 3). But none of the synthesized substances exceeds the value of crizotinib (Table 3).

Thus, the indicated study made it possible to more precisely and specifically determine the prospects of further research on the mentioned class of compounds.

## Conclusions

1. Simple and preparatively convenient methods for the synthesis of 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)-pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazol-3-thiol and its *S*-alkyl derivatives have been developed.

2. The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by a complex of physical-chemical methods (IR spectrophotometry, <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, elemental analysis, chromatography-mass spectrometry).

3. It was established by the method of molecular docking that the further study of antifungal activity is a priority in a number of synthesized compounds. Among the synthesized substances, 3-(ethylthio)-5-(3-(3-fluorophenyl)pyrazol-5-yl)-1,2,4-triazol-4-amine was recommended for the purpose of extended research on antifungal activity.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about authors:

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

ORCID ID: [0000-0002-0421-5303](https://orcid.org/0000-0002-0421-5303)

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

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

## Відомості про авторів:

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

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

## References

- [1] Othman, A. A., Kihel, M., & Amara, S. (2019). 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1660-1675. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.003>
- [2] Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R, -4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 45(3), 504-514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
- [3] Frolova, Y., Kaplaushenko, A., & Nagornaya, N. (2020). Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(1), 70-88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
- [4] Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C<sup>5</sup>atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1117-1121.
- [5] Gotsulya, A., Zaika, Y., & Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 46(2), 308-321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>
- [6] Ismail, M. I., Mohamady, S., Samir, N., & Abouzid, K. A. M. (2020). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 7H-[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Inhibitors as Antitumor Agents. *ACS omega*, 5(32), 20170-20186. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>
- [7] Boraie, A. T. A., Ghabbour, H. A., Gomaa, M. S., El Ashry, E. S. H., & Barakat, A. (2019). Synthesis and Anti-Proliferative Assessment of Triazolo-Thiadiazepine and Triazolo-Thiadiazine Scaffolds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(24), 4471. <https://doi.org/10.3390/molecules24244471>
- [8] Sonawane, R. K., & Mohite, S. K. (2021). Heterocyclic Bridgehead Nitrogen Atom System: Review on [1,2,4] Triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazole and Its Pharmacological Screening. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 217-220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
- [9] Charitos, G., Trafalis, D. T., Dalezis, P., Potamitis, C., Sarli, V., Zoumpoulakis, P., & Camoutsis, C. (2019). Synthesis and anticancer activity of novel 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4784-4794. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.09.015>
- [10] Šermukšnytė, A., Kantminienė, K., Jonuškienė, I., Tumosienė, I., & Petrikaitė, V. (2022). The Effect of 1,2,4-Triazole-3-thiol Derivatives Bearing Hydrazone Moiety on Cancer Cell Migration and Growth of Melanoma, Breast, and Pancreatic Cancer Spheroids. *Pharmaceuticals*, 15(8), 1026. <https://doi.org/10.3390/ph15081026>
- [11] Grytsai, O., Valiashko, O., Penco-Campillo, M., Dufies, M., Hagege, A., Demange, L., Martial, S., Pagès, G., Ronco, C., & Benhida, R. (2020). Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorganic chemistry*, 104, 104271. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271>
- [12] Safonov, A. A. (2020). Method of synthesis novel N'-Substituted-2-((5-(Thiophen-2-Ylmethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-YL)Thio)acetohydrazides. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(2), 242-252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
- [13] Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gut'j, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 18-25. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848>
- [14] Gotsulya, A. S. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(2), 211-219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
- [15] Fedotov, S. O., & Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(3), 268-274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
- [16] Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287* [Software]. Retrieved from <https://www.3dsbiovia.com/>
- [17] ChemAxon. (2015). *MarvinSketch, Version 6.3.0*. [Software]. Retrieved from <https://www.chemaxon.com>
- [18] Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. Retrieved from <http://www.pdb.org>



# Озонолітичний синтез 2-гідроксибензилового спирту для виробництва гастродину

А. Г. Галстян<sup>ID</sup>\*A,C,D,F, А. С. Гасанова<sup>B,C,E</sup>, Г. В. Тарасенко<sup>ID</sup>D,E

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

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

2-Гідроксибензиловий спирт – важливий активний фармацевтичний інгредієнт для виробництва багатьох лікарських засобів, як-от гастродину, що має широкий спектр сприятливих впливів під час лікування хворих на епілепсію, хворобу Альцгеймера, Паркінсона, афективні розлади, церебральну ішемію, пацієнтів із когнітивними порушеннями. Відомо, що 2- і 4-гідроксибензиловий спирти та суміші цих сполук отримують взаємодією фенолу з формальдегідом за наявності основних каталізаторів. Через високу реакційну здатність із формальдегідом, виділення чистих сполук із реакційних сумішей, отриманих під час взаємодії фенолу з формальдегідом, є складною проблемою. Виділення 2-гідроксибензилового спирту в чистому вигляді з реакційних сумішей можливе тільки шляхом процесів, які не можливі в промислових масштабах, супроводжується низькими виходами цільового продукту.

Розв'язати ці проблеми можна за допомогою процесу прямого окиснення відповідного 2-гідрокситолуолу озоном у рідкій фазі, оскільки вже відомі методи селективного озонування метилбензолів до відповідних оксигенопохідних. Тому актуальним є розроблення нового низькотемпературного синтезу 2-гідроксибензилового спирту за допомогою озону.

**Мета роботи** – вивчити реакцію окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту, каталітичних домішок сполук перехідних металів і мінеральних кислот для розроблення нового методу синтезу 2-гідроксибензилового спирту.

**Матеріали та методи.** Для дослідів використали оцтовий ангідрид кваліфікації «ч. д. а.», льодяну оцтову кислоту кваліфікації «х. ч.», яку перед застосуванням очищали перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію, 2-гідрокситолуол кваліфікації «х. ч.», манган (II) ацетат кваліфікації «ч.», сульфатну та фосфорну кислоти кваліфікації «х. ч.».

Для визначення концентрації озону в газовій фазі застосували спектрофотометричний метод, що ґрунтується на вимірюванні оптичної густини газового потоку в УФ-області. Для цього застосували спектрофотометр СФ-46 ЛОМО, в камеру вимірювання якого встановили проточну кювету з кварцовими вікнами. Матеріал кювети – тефлон. Безперервний контроль поточної концентрації озону з записом результатів аналізів як кінетичної кривої здійснили під час проходження озоновмісного газу через кювету при певній довжині хвилі монохроматичного джерела світла.

**Результати.** Вивчили реакцію окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту – оцтового ангідриду. Показано, що за наявності сульфатної кислоти вдається здійснити пряме озонування 2-гідрокситолуолу до 2-гідроксибензилового спирту, який утворюється як 2-ацетоксибензилацетат із виходом 13,0 %. Основними продуктами реакції в цих умовах є аліфатичні сполуки, що утворюються після руйнування ароматичного кільця. Селективність окиснення за спиртом суттєво підвищується при додаванні до системи каталізатора – манган (II) ацетату. За його наявності утворюється каталітична система  $\text{Ac}_2\text{O} - \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{Mn(III)}$ , що запобігає озонолізу та спрямовує окиснення передусім за метильною групою субстрату з утворенням 2-ацетоксибензилацетату з виходом 63,2 %.

**Висновки.** Розроблено екологічно чистий, низькотемпературний метод синтезу 2-гідроксибензилового спирту шляхом ведення процесу окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту – оцтового ангідриду за наявності сульфатної кислоти та манган (II) ацетату.

**Ключові слова:** озон, каталізатор, 2-гідрокситолуол, 2-гідроксибензиловий спирт, окиснення, манган (II) ацетат, сульфатна кислота.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 12–17**

## Ozonolytic synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol for the production of gastrodin

A. H. Halstian, A. S. Hasanova, H. V. Tarasenko

2-Hydroxybenzyl alcohol is an important active pharmaceutical ingredient for the production of many drugs, in particular gastrodin, which has a wide range of beneficial effects on epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, affective disorders, cerebral ischemia, cognitive disorders.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/272608>

UDC 615.31:547.568.1].057

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.272608](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.272608)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 12–17

Key words: ozone, catalyst, 2-hydroxytoluene, 2-hydroxybenzyl alcohol, oxidation, manganese (II) acetate, sulfuric acid.

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

Received: 19.12.2022 // Revised: 10.01.2023 // Accepted: 23.01.2023



It is known that 2- and 4-hydroxybenzyl alcohols and mixtures of both compounds are obtained by the interaction of phenol with formaldehyde in the presence of basic catalysts. Due to its high reactivity with formaldehyde, the isolation of pure compounds from the reaction mixtures obtained during the interaction of phenol with formaldehyde is a big problem. Isolation of 2-hydroxybenzyl alcohol in pure form from reaction mixtures is possible only using processes that cannot be carried out on an industrial scale and is accompanied by low yields of the target product. It is possible to get rid of these problems by means of the process of direct oxidation of the 2-hydroxytoluene with ozone in the liquid phase since methods of selective ozonation of methylbenzene to the oxygen derivatives are already known. Therefore, the development of a new low-temperature synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol using ozone is an urgent task.

**The aim of the work** is to study the reaction of the oxidation of 2-hydroxytoluene by ozone in a solution of a stop reagent and catalytic impurities of compounds of transition metals and mineral acids for the development of a new method of synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol.

**Materials and methods.** For the experiments, acetic anhydride of p. a. qualification was used; glacial acetic acid of puriss. qualification, which before use was purified by distillation under vacuum in the presence of potassium permanganate, 2-hydroxytoluene of puriss. Qualification, manganese (II) acetate of pur. Qualification, sulfuric and phosphoric acids of puriss. qualification.

To determine the concentration of ozone in the gas phase, a spectrophotometric method was used, based on the measurement of the optical density of the gas flow in the UV region. For this purpose, a spectrophotometer SF-46 LOMO was used, in the measuring chamber of which a flow cuvette with quartz windows was installed. The material of the cuvette was Teflon. Continuous monitoring of the current concentration of ozone, with the recording of the analysis results in the form of a kinetic curve, was carried out when ozone-containing gas passed through the cuvette at a certain wavelength of a monochromatic light source.

**Results.** The reaction of oxidation of 2-hydroxytoluene by ozone in a solution of the stop reagent – acetic anhydride was studied. It was shown that in the presence of sulfuric acid, it was possible to carry out direct ozonation of 2-hydroxytoluene to 2-hydroxybenzyl alcohol, which was formed in the kind of 2-acetoxybenzyl acetate with a yield of 13.0 %. The main products of the reaction under these conditions are aliphatic compounds, which are formed after the destruction of the aromatic ring. The selectivity of oxidation by alcohol was significantly increased when a catalyst – manganese (II) acetate – was added to the system. In its presence, a catalytic system  $As_2O_3 - H_2SO_4 - Mn(III)$  was created, which prevents ozonolysis and directed oxidation mainly to the methyl group of the substrate with the formation of 2-acetoxybenzyl acetate with a yield of 63.2 %.

**Conclusions.** An environmentally friendly, low-temperature method for the synthesis of 2-hydroxybenzyl alcohol was developed by conducting the oxidation of 2-hydroxytoluene with ozone in a solution of the stop reagent – acetic anhydride in the presence of sulfuric acid and manganese (II) acetate.

**Key words:** ozone, catalyst, 2-hydroxytoluene, 2-hydroxybenzyl alcohol, oxidation, manganese (II) acetate, sulfuric acid.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 12–17**

2-Гідроксибензиловий спирт – важливий активний фармацевтичний інгредієнт для виробництва багатьох лікарських засобів, як-от гастродину, що має широкий спектр сприятливих впливів під час лікування хворих на епілепсію, хворобу Альцгеймера, Паркінсона, афективні розлади, церебральну ішемію, пацієнтів із когнітивними порушеннями. Механізми дії передбачають модуляцію нейромедіаторів, антиоксидантну, протизапальну активності, пригнічення активації мікроглії, регуляцію мітохондріальних каскадів, регуляцію нейротрофінів тощо [1].

Відомо [2], що 2- та 4-гідроксибензиловий спирти та суміші цих сполук отримують взаємодією фенолу з формальдегідом за наявності основних каталізаторів. Труднощі викликає виділення чистих сполук із реакційних сумішей, що одержані під час взаємодії фенолу з формальдегідом. Через свою високу реакційну здатність гідроксибензилові спирти реагують з формальдегідом, що є в зоні реакції, з утворенням 2,6- та 2,4-дигідроксиметилфенолів і 2,4,6-тригідроксиметилфенолу, а з фенолом – з утворенням 2,2'-, 2,4'- та 4,4'-дигідроксидифенілметану. Тому їх виділення в чистому вигляді з реакційних сумішей не можливе в промислових масштабах, супроводжується низькими виходами цільового продукту.

Позбутися цих проблем можна шляхом прямого окиснення відповідного 2-гідрокситолуолу озоном у рідкій фазі, оскільки вже відомі методи селективного озонування метилбензолів до відповідних оксигенохідних [3–6]. Отже, актуальним є розроблення нового низько-

температурного синтезу 2-гідроксибензилового спирту за допомогою озону.

## Мета роботи

Вивчити реакцію окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту, каталітичних домішок сполук перехідних металів і мінеральних кислот для розроблення нового методу синтезу 2-гідроксибензилового спирту.

## Матеріали і методи дослідження

Для дослідів використали оцтовий ангідрид кваліфікації «ч. д. а.», льодяну оцтову кислоту кваліфікації «х. ч.», яку перед застосуванням очищали перегонкою під вакуумом за наявності перманганату калію, 2-гідрокситолуол кваліфікації «х. ч.», манган (II) ацетат кваліфікації «ч.», сульфатну та фосфорну кислоти кваліфікації «х. ч.».

Для визначення концентрації озону в газовій фазі застосували спектрофотометричний метод, що ґрунтується на вимірюванні оптичної густини газового потоку в УФ-області. Для цього застосували спектрофотометр СФ-46 ЛОМО, в камеру вимірювання якого встановили проточну кювету з кварцовими вікнами. Матеріал кювети – тефлон. Безперервний контроль поточної концентрації озону з записом результатів аналізів як кінетичної кривої здійснили під час проходження озоновмісного газу через кювету при певній довжині хвилі монохроматичного джерела світла [7].

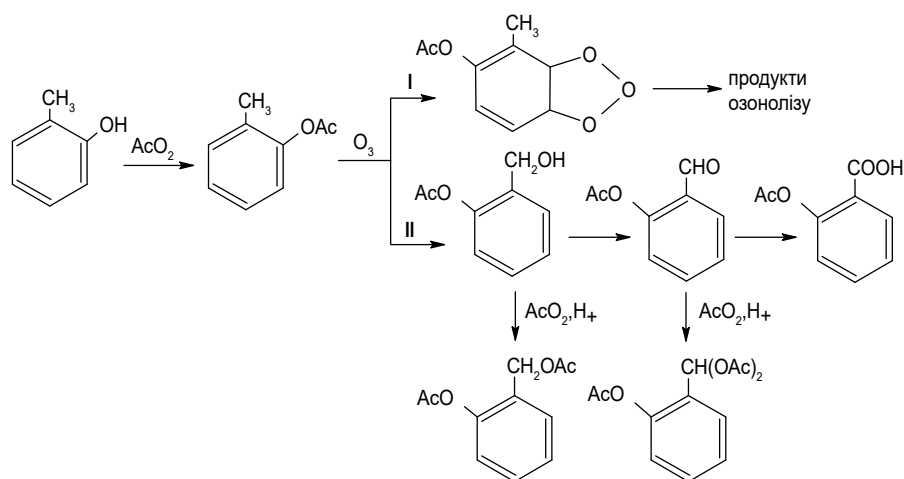


Рис. 1. Схема перетворення 2-гідрокситолуолу в реакції з озonom.

Кількісний вміст реакційної маси визначали методом газоріднинної хроматографії на хроматографі Цвет-500 із полум'яно-іонізаційним детектором на колонці 3 м, діаметром 4 мм, що заповнена носієм хроматон N-AW з нерухомою фазою SE-30 у кількості 5 % від ваги носія за таких умов: температура випарника – 250 °С, температура термостату – 190 °С, швидкість газу-носія (азот) – 1,8 л·год<sup>-1</sup>, водню – 1,8 л·год<sup>-1</sup>, повітря – 18 л·год<sup>-1</sup>. Як внутрішній стандарт використали 4-нітрохлорбензол.

## Результати

Відомо [6], що реакція фенолів з озonom відбувається з високою швидкістю ( $k = 10^2 \div 10^3$  л·(моль·с)<sup>-1</sup>) за НО-групою субстрату з наступним руйнуванням бензольного кільця. Під час дослідів, що здійснили, як розчинник використали оцтовий ангідрид, який швидко ацилює 2-гідрокситолуол уже в процесі приготування розчину для окиснення. Надалі озон атакує 2-ацетокситолуол з переважним утворенням озонідів і продуктів окиснення за метильною групою: 2-ацетоксибензилацетату (7,8 %), 2-ацетоксибензилідендіацетату (3,4 %) та 2-ацетоксибензойної кислоти (9,2 %) (табл. 1). При додаванні до системи катализатора процесу ацилювання, а саме сульфатної кислоти, змінюється склад ароматичних продуктів: вихід ацильованого спирту збільшується до 13,0 %, а кислота в оксидаті не ідентифікується (табл. 1).

Грунтуючись на даних, що отримали, запропоновано схему озонолітичних перетворень 2-гідрокситолуолу, що наведена на рис. 1. Озон реагує за двома напрямками – за бензольним кільцем (I) і метильною групою (II) (рис. 1).

Основний напрям – озоноліз ароматичного кільця (I), а вихід 2-ацетоксибензилацетату становить 13,0 %.

Виявлене утворення продуктів окиснення 2-ацетокситолуолу озonom – 2-ацетоксибензилацетату та 2-ацетоксибензилідендіацетату – пояснюється перебігом швидкого ацилювання оцтовим ангідридом (стоп-реагентом) за наявності сульфатної кислоти 2-ацетоксибензильового

Таблиця 1. Продукти реакції озону з 2-ацетокситолуолом при 5 °С

[H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ] <sub>до</sub> , моль·л <sup>-1</sup>	Вихід продуктів окиснення, %			
	озоніди	2-ацетоксибензилацетат	2-ацетоксибензилідендіацетат	2-ацетоксибензойна кислота
–	78,6	7,8	3,4	9,2
1,2	78,0	13,0	7,5	–

[ArCH<sub>3</sub>]<sub>до</sub> = 0,4; [O<sub>3</sub>]<sub>до</sub> = 4,0·10<sup>-4</sup> моль·л<sup>-1</sup>; V<sub>p</sub> = 0,01 л.

Таблиця 2. Константи швидкості реакції озону з ароматичними сполуками при 5 °С

Сполука	[O <sub>3</sub> ] <sub>до</sub> ·10 <sup>4</sup> , моль·л <sup>-1</sup>	[ArH] <sub>до</sub> ·10 <sup>2</sup> , моль·л <sup>-1</sup>	k <sub>эф</sub> , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>
Толуол	0,28 ± 0,57	7,7 ± 28,3	0,82 ± 0,08 [6]
2-Гідрокситолуол	0,35 ± 0,90	9,9 ± 31,9	(2,26 ± 0,02)·10 <sup>3</sup>
2-Ацетокситолуол	0,28 ± 0,57	15,1 ± 35,9	0,59 ± 0,06
Бензильовий спирт	0,20 ± 0,75	5,8 ± 14,8	3,40 ± 0,30 [6]
Бензальдегід	0,20 ± 0,75	6,8 ± 10,8	2,30 ± 0,20 [6]
2-Гідроксибензильовий спирт	0,37 ± 0,57	1,1 ± 1,5	34,16 ± 3,51
2-Гідроксибензальдегід	0,37 ± 0,57	1,1 ± 1,5	71,50 ± 7,20
2-Ацетоксибензилацетат	0,37 ± 0,57	0,8 ± 0,9	0,24 ± 0,02
2-Ацетоксибензилідендіацетат	0,40 ± 0,57	0,5 ± 0,8	0,27 ± 0,02

спирту та 2-ацетоксибензальдегіду під час їх появи в розчині (рис. 1, напрям II). Утворені після ацилювання продукти доволі стійкі до дії озону, і це сприяє їх накопиченню в окисній системі (табл. 2).

Для збільшення виходу 2-гідроксибензильового спирту здійснили дослідження кінетики та механізму реакції окиснення 2-ацетокситолуолу озonom за наявності перехідних металів, зокрема ацетатів кобальту та мангану, що

**Таблиця 3.** Вплив природи перехідного металу на селективність окиснення 2-ацетокситолуолу озоном в оцтовому ангідриді за наявності сульфатної кислоти при 5 °С

Каталізатор	Вихід продуктів реакції, %	
	2-ацетоксибензилацетат	2-ацетоксибензилідендіацетат
Mn(OAc) <sub>2</sub>	63,2	14,0
Co(OAc) <sub>2</sub>	15,4	8,9
[ArCH <sub>3</sub> ] <sub>0</sub> = 0,4; [Me(OAc) <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> = 0,18; [H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ] <sub>0</sub> = 1,2; [O <sub>3</sub> ] <sub>0</sub> = 4 · 10 <sup>-4</sup> моль·л <sup>-1</sup>		

**Таблиця 4.** Константи швидкості реакцій каталітичного циклу при окисненні 2-ацетокситолуолу за наявності сульфатної кислоти та манган (II) ацетату при 5 °С

Номер реакції	Реакція	k <sub>еф</sub> , л·моль <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>	r <sub>0</sub> , моль·л <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup>
1	O <sub>3</sub> + 2-ацетокситолуол	0,59 ± 0,06	9,5 · 10 <sup>-5</sup>
2	Mn <sup>2+</sup> + O <sub>3</sub>	19,20 ± 0,19	1,4 · 10 <sup>-3</sup>
3	Mn <sup>3+</sup> + 2-ацетокситолуол	(10,00 ± 1,00) · 10 <sup>-3</sup>	7,2 · 10 <sup>-4</sup>
[ArCH <sub>3</sub> ] <sub>0</sub> = 0,4; [Me(OAc) <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> = 0,18; [H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ] <sub>0</sub> = 1,2; [O <sub>3</sub> ] <sub>0</sub> = 4 · 10 <sup>-4</sup> моль·л <sup>-1</sup>			

**Таблиця 5.** Вплив концентрації манган (II) ацетату на селективність окиснення 2-ацетокситолуолу озоном за метильною групою при 5 °С

[Mn(OAc) <sub>2</sub> ] <sub>0</sub> , моль·л <sup>-1</sup>	Продукти реакції, моль·л <sup>-1</sup>		Селективність окиснення за метильною групою, %
	2-ацетоксибензилацетат	2-ацетоксибензилідендіацетат	
0,04	0,125	0,021	36,5
0,08	0,175	0,039	53,5
0,14	0,213	0,048	65,2
0,18	0,253	0,056	77,2
0,20	0,258	0,053	77,8
Умови наведені в таблиці 4.			

ефективно проявили себе в озонолітичних перетвореннях метилбензолів [5–7]. Виявили, що активним каталітичним ефектом в умовах дослідів характеризується лише манган (II) ацетат. За його наявності сумарна селективність окиснення 2-ацетокситолуолу озоном за метильною групою зростає до 77,2 %, а вихід ацильованого спирту досягає 63,2 % (табл. 3).

За даними, що наведені в таблиці 3, кобальт (II) ацетат не має каталітичної активності в реакції окиснення 2-ацетокситолуолу озоном в оцтовому ангідриді за наявності сульфатної кислоти. Це доволі несподівано, оскільки Со (II) характеризується вищим редокс-потенціалом, ніж Mn (II). Для з'ясування цього здійснили дослідження, в результаті яких встановили такі факти:

1. При озонуванні Со (III) за наявності сульфатної кислоти колір розчину залишається рожевим, що характерно для розчину двовалентного кобальту;

2. У системі As<sub>2</sub>O – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – O<sub>3</sub> Со(II) 2-ацетокситолуол окиснюється дуже повільно;

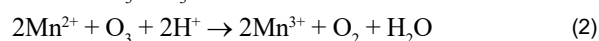
3. В оцтовому ангідриді без сульфатної кислоти Со (II) швидко окиснюється до Со (III), який доволі повільно реагує з оцтовим ангідридом (за нашими даними, при 20 °С k<sub>(Co(III)+Ac<sub>2</sub>O)</sub> = 2,1 · 10<sup>-3</sup> л·(моль·с)<sup>-1</sup>), в результаті чого і після 10 хв витримки розчину (без подачі озону) концентрація Со (III) у розчині майже не змінюється;

4. Введення у систему Со (III) – As<sub>2</sub>O сульфатної кислоти (1,2 моль·л<sup>-1</sup>) призводить до швидкого (протягом 1 хв) відновлення Со (III) до Со (II). Доданий до системи одночасно з сульфатною кислотою 2-ацетокситолуол протягом контрольованого часу майже не витрачається.

## Обговорення

Сукупність цих експериментальних даних – доволі переконливий доказ швидкого відновлення Со (III) у реакції з оцтовим ангідридом за наявності сульфатної кислоти. Кінетичні дослідження підтверджують цей висновок: константа швидкості Со (III) з оцтовим ангідридом при 278 К дорівнює 2,1 · 10<sup>-3</sup> л·(моль·с)<sup>-1</sup>, а за наявності сульфатної кислоти зростає на два порядки – k = 0,1 л·(моль·с)<sup>-1</sup>. При цьому швидкість реакції витрачання Со (III) – r = 7,2 · 10<sup>-4</sup> моль·(л·с)<sup>-1</sup>, а за реакцією з оцтовим ангідридом – r = 0,18 моль·(л·с)<sup>-1</sup>. Отже, Со (III) у системі, що дослідили, втрачає свою каталітичну здатність внаслідок високої швидкості відновлення за реакцією з оцтовим ангідридом за наявності сульфатної кислоти.

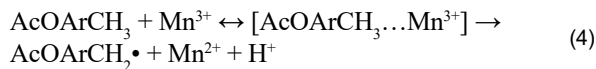
Манган (II) ацетат за цих умов зберігає каталітичну активність і забезпечує селективне окиснення 2-ацетокситолуолу. За наявності манган (II) ацетату озон атакує не молекулу субстрату, а передусім частинки каталізатора, переводячи їх в активну форму Mn (III) (2), що, своєю чергою, відновлюються за реакцією з 2-ацетокситолуолом, ініціюючи процес окиснення за метильною групою (3):



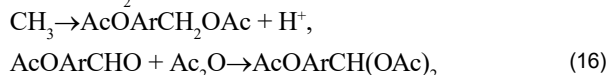
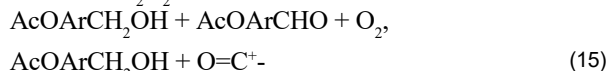
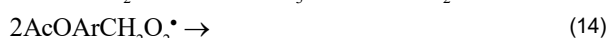
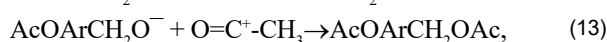
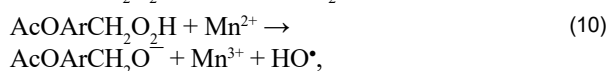
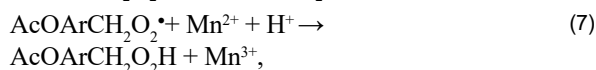
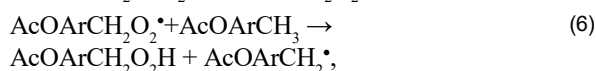
Аналіз експериментальних даних, що одержали, дає змогу припустити: селективне окиснення 2-ацетокситолуолу за метильною групою залежить від співвідношення швидкостей реакцій (1), (2) та (3). За даними, що наведені в таблиці 4, константа швидкості озонолізу 2-ацетокситолуолу (1) значно перевищує константу швидкості його окиснення Mn (III) (3). Отже, за наявності манган (II) ацетату окиснення 2-ацетокситолуолу без руйнування ароматичної системи можливе лише при зрівнянних концентраціях солі металу та субстрату, коли швидкість реакції селективного окиснення (3) перевищує швидкість реакції озонолізу (табл. 4). Це спостерігали на практиці (табл. 3).

За даними, що наведені в таблиці 5, зі збільшенням концентрації каталізатора вихід 2-ацетоксибензилацетату зростає і досягає максимуму при концентрації манган (II) ацетату 0,18 моль·л<sup>-1</sup>. Її збільшення надалі не впливає на швидкість і селективність окиснення. Імовірно, це є кінетичним підтвердженням утворення 2-ацетоксибен-

зильного радикалу через проміжний координаційний комплекс [8], що утворюється при взаємодії іона металу з субстратом:



Згідно з експериментальними даними та відомостями фахової літератури [9,10], запропоновано таку схему каталітичного окиснення 2-ацетокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту:



В умовах каталізу манган (II) ацетатом озон витрачається передусім в реакції (2) з утворенням активної форми каталізатора Mn (III) (табл. 4), що ініціює окиснення 2-ацетокситолуолу за метильною групою з утворенням 2-ацетоксибензильних радикалів за реакцією (3). 2-Ацетоксипероксидні радикали, що утворюються в умовах окиснення за реакцією (5), далі можуть витрачатися за реакціями (6–8) (реакції продовження ланцюга) або рекомбінувати за реакціями (11–14) (обрив ланцюга) з утворенням продуктів реакції (15,16).

Як показали оцінні розрахунки, реакції (6–8) перебігають істотно повільніше, ніж реакція ініціювання (3) та реакція рекомбінації радикалів (11) або (14), тобто окиснення за метильною групою здійснюється, імовірно, за іонно-радикальним неланцюговим механізмом. Про неланцюговий механізм свідчать і такі факти: селективність окиснення за метильною групою досягає максимуму при зіставних концентраціях субстрату і каталізатора, витрата озону на 1 моль субстрату близька до теоретичного, припинення подачі озону в зону реакції призводить до відновлення Mn (III) до Mn (II).

Грунтуючись на експериментальних даних, розробили новий препаративний синтез 2-гідроксибензильного спирту. Він полягає у тому, що у колбу на 25 мл (мішалка працює) завантажують 14 мл оцтового ангідриду, 0,8 мл

(0,98 моль·л<sup>-1</sup>) сульфатної кислоти і 1,1 г (0,73 моль·л<sup>-1</sup>) 2-гідрокситолуолу. Після розчинення 2-гідрокситолуолу реакційну масу переносять у термостатований реактор, що являє собою скляну колонку ємністю 30 мл, забезпечену пористою перегородкою для диспергування озоноповітряної суміші. Після витримування протягом 0,3 години і позитивного аналізу на кінець ацилювання 2-гідрокситолуолу в реактор додають суміш, що складається з 6 мл оцтового ангідриду, 0,22 мл (0,4 моль·л<sup>-1</sup>) сульфатної кислоти і 0,48 г (0,46 моль·л<sup>-1</sup>) манган (II) ацетату. Після змішування розчинів реакційну масу термостатують при 5 °С і пропускають через неї озоноповітряну суміш зі швидкістю 30 л·ч<sup>-1</sup> з концентрацією озону 4,0·10<sup>-4</sup> моль·л<sup>-1</sup>. Після 0,8 год окиснення реакційну масу виливають на 100 мл льодяної води. Масло, що утворюється, екстрагують етером, екстрагент відганяють при атмосферному тиску, а сирий 2-ацетоксибензилацетат кип'ятять 1 год у суміші, що складається з 4 мл 35 % хлоридної кислоти і 2 мл етилового спирту. Після кип'ятіння реакційну масу виливають на лід, протягом 1 год випадає осад 2-гідроксибензильного спирту, який фільтрують і сушать. Отримують 0,74 г 2-гідроксибензильного спирту, вихід від теоретичного – 58,8 %; T<sub>пл</sub> = 359–361 К.

## Висновки

1. Вивчено кінетику та запропоновано механізм каталітичного окиснення 2-гідрокситолуолу озоном у розчині стоп-реагенту. Показано, що ефективна каталітична система для одержання 2-гідроксибензильного спирту – поєднання манган (II) ацетату та сульфатної кислоти. Типовий каталізатор озонолітичних перетворень метилбензолів до карбонових кислот – кобальт (II) ацетат – за цих умов не має каталітичної активності внаслідок високої швидкості відновлення за реакцією з оцтовим ангідридом за наявності сульфатної кислоти.

2. У результаті досліджень розроблено озонолітичний синтез і запропоновано препаративний спосіб одержання 2-гідроксибензильного спирту, що відрізняється низькими температурами, атмосферним тиском та екологічною чистотою. Наведені дані можуть бути підґрунтям для створення сучасних озонних технологій синтезу ароматичних спиртів та альдегідів.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля «Розробка каталітичних систем, енерго- та ресурсозберігаючих технологій органічного синтезу, нафтопереробки та спалювання паливних газів», держреєстрація № 0117U000563.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Галстян А. Г., д-р хім. наук, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: [0000-0001-5167-2454](https://orcid.org/0000-0001-5167-2454)

Гасанова А. С., студентка каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.  
Тарасенко Г. В., канд. тех. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-0995-7322](https://orcid.org/0000-0002-0995-7322)

#### Information about authors:

Halstian A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.  
Hasanova A. S., Student of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.  
Tarasenko H. V., PhD, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] A Review on Central Nervous System Effects of Gastrodin / Y. Liu, J. Gao, M. Peng et al. *Frontiers in pharmacology*. 2018. Vol. 9. P. 24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00024>
- [2] Pat. US4192959A. Process for the preparation of pure 2-hydroxybenzyl alcohol, pure 4-hydroxybenzyl alcohol or a mixture of both hydroxybenzyl alcohols / K. Bauer, A. Krempel, R. Molleken, K. Wedemeyer, H. Fiege. № 2729075; заявл. 14.06.78; опубл. 11.03.80.
- [3] Каталитическое окисление 3-нитротолуола озоном в среде уксусного ангидрида / Э. В. Потепенко, Г. А. Галстян, А. Г. Галстян, Л. П. Шпак. *Вісник Східноукраїнського державного університету*. 1999. Т. 20, № 4. С. 81-84.
- [4] P-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone / H. Pan, S. Li, M. Shu et al. *ScienceAsia*. 2018. Vol. 44, Iss. 3. P. 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [5] Hwang K. C., Sagadevan A., Kundu P. The sustainable room temperature conversion of p-xylene to terephthalic acid using ozone and UV irradiation. *Green Chemistry*. 2019. Vol. 21, Iss. 22. P. 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/C9GC02095K>
- [6] Галстян Г. А., Тюпало Н. Ф., Разумовский С. Д. Озон и его реакции с ароматическими соединениями в жидкой фазе. Луганск : Издательство ВНУ, 2004. 272 с.
- [7] Галстян А. Г., Бушуєв А. С., Василенко Є. Ю. Озонування 4-амінотолуолу як новий метод синтезу 4-амінобензальдегіду – напівпродукту для одержання протитуберкульозних засобів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 1. С. 13-19. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Pidcock A. Principles and Applications of Homogeneous Catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1981. Vol. 208, Iss. 2. P. C49-C50. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)82693-5](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)82693-5)
- [9] Pryor W. A., Gleicher G. J., Church D. F. Relative Reactivities of Alkylbenzenes and Related Compounds toward Ozone. The Mechanism of Ozonation at Benzylic Positions. *Journal of Organic Chemistry*. 1984. Vol. 49, Iss. 14. P. 2574-2578. <https://doi.org/10.1021/jo00188a012>
- [10] The kinetics and reaction mechanism with alkylbenzenes in liquid phase / G. A. Galstyan, E. V. Potapenko, I. M. Pluzhnik et al. *Regional Conference on Ozone Generation and Application to Water and Waster Treatment*. 1998. P. 667-694.

#### References

- [1] Liu, Y., Gao, J., Peng, M., Meng, H., Ma, H., Cai, P., Xu, Y., Zhao, Q., & Si, G. (2018). A Review on Central Nervous System Effects of Gastrodin. *Frontiers in pharmacology*, 9, 24. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00024>
- [2] Bauer, K., Krempel, A., Molleken, R., Wedemeyer, K., & Fiege, H. (1980). *Process for the preparation of pure 2-hydroxybenzyl alcohol, pure 4-hydroxybenzyl alcohol or a mixture of both hydroxybenzyl alcohols* (U.S. Patent No. 4,192,959). Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [3] Potapenko, E. V., Galstyan, G. A., Galstyan, A. G., & Shpak, L. P. (1999). Каталитическое окисление 3-нитротолуола озоном в среде уксусного ангидрида [Catalytic oxidation of 3-nitrotoluene with ozone in acetic anhydride]. *Вісник Східноукраїнського державного університету*, 20(4), 81-84. [in Russian].
- [4] Pan, H., Li, S., Shu, M., Ye, Y., Cui, Q., & Zhao, Z. (2018). P-Xylene catalytic oxidation to terephthalic acid by ozone. *ScienceAsia*, 44(3), 212-217. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2018.44.212>
- [5] Hwang, K. C., Sagadevan, A., & Kundu, P. (2019). The sustainable room temperature conversion of p-xylene to terephthalic acid using ozone and UV irradiation. *Green Chemistry*, 21(22), 6082-6088. <https://doi.org/10.1039/C9GC02095K>

- [6] Galstyan, G. A., Tyupalo, N. F., & Razumovskiy, S. D. (2004). *Ozon i ego reaktsii s aromaticheskimi soedineniyami v zhidkoy faze* [Ozone and its reactions with aromatic compounds in the liquid phase]. Lugansk: VUNU. [in Russian].
- [7] Halstian, A. H., Bushuiev, A. S., & Vasylenko, Ye. Yu. (2022). Ozonuvannya 4-aminotoluolu yak novyi metod syntezy 4-aminobenzaldehydu – napivproduktu dlia oderzhannia protytuberkuloznykh zasobiv [Ozonation of 4-aminotoluene as a new method of synthesis of 4-aminobenzaldehyde – an intermediate for the production of anti-tuberculosis drugs]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15, 1(38), 13-19. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.249620>
- [8] Pidcock, A. (1981). Principles and Applications of Homogeneous Catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 208(2), C49-C50. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)82693-5](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)82693-5)
- [9] Pryor, W. A., Gleicher, G. J., & Church, D. F. (1984). Relative Reactivities of Alkylbenzenes and Related Compounds toward Ozone. The Mechanism of Ozonation at Benzylic Positions. *Journal of Organic Chemistry*, 49(14), 2574-2578. <https://doi.org/10.1021/jo00188a012>
- [10] Galstyan, G. A., Potapenko, E. V., Pluzhnik, I. M., Romanenko, A. G., & Galstyan, A. G. (1998). The kinetics and reaction mechanism with alkylbenzenes in liquid phase. *Regional Conference on Ozone Generation and Application to Water and Waster Treatment* (pp. 667-694).



## Study of the chemical composition of the freon extract of the Damask rose (*Rosa damascena* Mill.)

O. I. Panasenko<sup>id</sup>A,E,F, V. M. Odyntsova<sup>id</sup>A,E,F, O. M. Denysenko<sup>id</sup>A,E,F, T. Ye. Shkopynska<sup>id</sup>A,B,C,  
V. I. Mozul<sup>id</sup>B,E,F, V. V. Holovkin<sup>id</sup>\*B,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

*Rosa damascena* Mill. a rather popular variety of roses has anti-inflammatory, wound-healing, and antiseptic effects.

**The aim of this study** was to establish the component composition of the freon extract of Damask rose grown *in vitro* and to substantiate the advantages of this method and the prospects for the use of phytosubstances in medical practice.

**Materials and methods.** The object of the study was the freon extract of Damask rose, grown by the method of clonal micropropagation *in vitro*. The qualitative and quantitative determination of the components of the freon extract was determined using the chromat-mass spectrometric method.

**Results.** According to the results of the chromat-mass-spectrometric study, 60 compounds were identified, 6 of which were in the isomeric state.

The following components prevailed by percentage: phenylethyl alcohol – 64.070 %, citronellol – 6.090 %, nonadecane – 4.636 %, heneicosane – 2.590 %, geraniol – 1.749 %.

**Conclusions.** The chemical composition of the freon extract of *Rosa damascena* Mill., grown *in vitro*, was investigated for the first time using the chromat-mass-spectrometric method.

The main components of rose petals: phenylethyl alcohol – 64.070 %, citronellol – 6.090 %, nonadecane – 4.636 %, heneicosane – 2.590 %, geraniol – 1.749 %.

**Key words:** *Rosa damascena* Mill., chromatography-mass spectrometry, chemical composition.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 18–22**

### Дослідження хімічного складу фреонового екстракту троянди дамаської (*Rosa damascena* Mill.)

О. І. Панасенко, В. М. Одинцова, О. М. Денисенко, Т. Є. Шкопінська, В. І. Мозуль, В. В. Головкін

**Мета роботи** – встановити компонентний склад фреонового екстракту троянди дамаської, вирощеної в умовах *in vitro*, та обґрунтувати переваги цього методу, перспективи використання фітосубстанцій у медичній практиці.

**Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження – фреоновий екстракт троянди дамаської, що вирощена методом клонального мікророзмноження в культурі *in vitro*. Якісне та кількісне визначення компонентів фреонового екстракту здійснили за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу.

**Результати.** У результаті хромато-мас-спектрометричного дослідження ідентифіковано 60 сполук, із них 6 в ізомерному стані.

За відсотковим вмістом переважали такі компоненти: phenylethyl alcohol – 64,070 %, citronellol – 6,090 %, nonadecane – 4,636 %, heneicosane – 2,590 %, geraniol – 1,749 %.

**Висновки.** Уперше за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу дослідили хімічну композицію фреонового екстракту *Rosa damascena* Mill., що вирощена в умовах *in vitro*. Основні компоненти пелюстків троянди: phenylethyl alcohol – 64,070 %, citronellol – 6,090 %, nonadecane – 4,636 %, heneicosane – 2,590 %, geraniol – 1,749 %.

**Ключові слова:** *Rosa damascena* Mill., хромато-мас-спектрометрія, хімічний склад.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 18–22**

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/269905>

UDC 615.322:582.711.712].07

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.269905](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.269905)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 18–22**

**Key words:** *Rosa damascena* Mill., chromatography-mass spectrometry, chemical composition.

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

Received: 21.12.2022 // Revised: 11.01.2023 // Accepted: 17.01.2023

Damask rose (*Rosa damascena* Mill.) is a hybrid of *R. gallica* and *R. phoenicia*, a member of the *Rosaceae* family, which has more than 200 species and 18,000 varieties worldwide. Most of them were formed as a result of selection, multiple repeated crossings, and selection [1].

*Rosa damascena* Mill. is a perennial branchy shrub up to 1.5 m. Homeland is considered to be the Middle East, in particular the city of Damascus in Syria [2]. Despite the large selection of synthetic drugs on the pharmaceutical market, the Damask rose has not lost its popularity as a source of biologically active substances [3,4]. Thus, Iranian scientists proved the positive effect of Damask rose extract in the treatment of liver diseases [5]. Further studies of the antioxidant effect confirmed the prospects of using this extract in Alzheimer's disease [6]. Available data on the analgesic properties of rose oil in patients with migraine [7]. It is worth noting the presence of antimicrobial and anti-inflammatory effects. For example, in an article by Turkish scientists [8], the effect of an alcoholic extract against *Escherichia coli* (ATCC 25922) and *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) was investigated.

In turn, Japanese researchers were able to argue the feasibility of using rose water in the treatment of inflammatory skin infections [9].

It is the combination of antimicrobial and anti-inflammatory action that determines the fact that rose essential oil is included in many skin care products.

*Rosa damascena* Mill. was grown by the method of clonal micropropagation *in vitro*. The advantage of this method is obtaining healthy planting material identical to the original one with the preservation of all properties of the variety (genetically homogeneous, free from viruses), rapid plant reproduction, and acceleration of the transition of plants from the juvenile to the reproductive phase.

## Aim

The aim of this study was to establish the component composition of the freon extract of Damask rose grown *in vitro* and to substantiate the advantages of this method and the prospects for the use of phytosubstances in medical practice.

## Materials and methods

The object of the study was the freon extract of Damask rose, grown by the method of clonal micropropagation *in vitro*.

Parts of shoots with rose buds were used for introduction into *in vitro* culture. The whole process was carried out according to the methods generally accepted in biotechnology [10]. Explants were cultured *in vitro* from March to May. They were cultivated on a modified nutrient medium of Murashige and Skoog with growth regulators at an air temperature of 22–24 °C and relative humidity of 65–70 %. The nutrient medium was sterilized in an autoclave under a pressure of 0.11 MPa for 25 minutes. The duration of the passage was 28–30 days.

For introduction into *in vitro* culture, nutrient medium MS with the addition of 2.0 mg/l BAP, 0.2 mg/l IAA and 25.0 mg/l ascorbic acid was used. Explants 0.8–1.2 cm in size with one node were planted.

Removal of apical dominance and induction of the development of axillary buds were used as the main method of propagation at the subcultivation stage. The best morphometric indicators were recorded on the MS medium with the addition of 2.0 mg/l BAP, 0.2 mg/l IAA and 0.5 mg/l adenine. Under such cultivation conditions, the reproduction ratio ranged from 1:7 to 1:12 per passage, while the length of the shoots reached from 11 to 28 mm.

Freon extract was obtained by the Soxhlet method using a low-boiling solvent Freon 12 (difluorodichloromethane).

The analysis of freon extract was carried out by the chromatographic method. For this, standard methods of determining chemical compounds were applied [11,12]. The resulting dilution was analyzed on a high-performance gas chromatograph Agilent 7890B GC System (Agilent, Santa Clara, CA, USA) with a mass spectrometric detector Agilent 5977 BGC/MSD (Agilent, Santa Clara, CA, USA). DB-5 ms chromatographic column 30 m long × 250 μm × 0.25 μm. The speed of the carrier gas (helium) was 1.3 ml/min. The injection volume was 0.5 μl. Flow division – 1:5. The temperature of the sample introduction unit was 200 °C → 12 °C/s → 265 °C. Thermostat temperature: programmable, 70 °C (1 min delay) → 10 °C/min → 270 °C (4 min delay). The temperature of the GC/MS interface was 275 °C; ion sources – 230 °C; of a quadrupole mass analyzer – 150 °C. Ionization type: EI at electron energy 70 eV 30–700 m/z. The NIST14 mass spectrum library was used to identify the components.

Biosafety ethics were observed by all scientists during the entire study.

## Results

According to the results of the chromatographic method, 60 compounds were identified, 6 of which were in the isomeric state. The following components prevailed by percentage: phenylethyl alcohol – 64.070 %, citronellol – 6.090 %, nonadecane – 4.636 %, heneicosane – 2.590 %, geraniol – 1.749 %.

## Discussion

A review of information in the professional literature showed that phenylethyl alcohol exhibits broncholytic, antiseptic, antimicrobial activity, and is used for the treatment of chronic bronchitis, or other bronchopulmonary diseases [13]. It stimulates the central nervous system, stimulates blood circulation, metabolic processes, and breathing.

Citronellol is widely used in perfumery, cosmetics and has an antifungal effect against *Candida albicans* [14].

Geraniol exhibits bacteriostatic, antiseptic, and fungistatic effects. It is part of many ointments that are prescribed for rheumatism, neuralgia, and colds, inhibits inflammation; affects bronchial secretion, increases or decreases the amount of sputum [15,16]. The works of scientists contain data on a wide range of antimicrobial and antifungal effects of nonadecane and heneicosane [17].

Taking into account all the above, *Rosa damascena* Mill., grown *in vitro*, can be recommended for further research as a promising plant with a wide range of therapeutic effects.

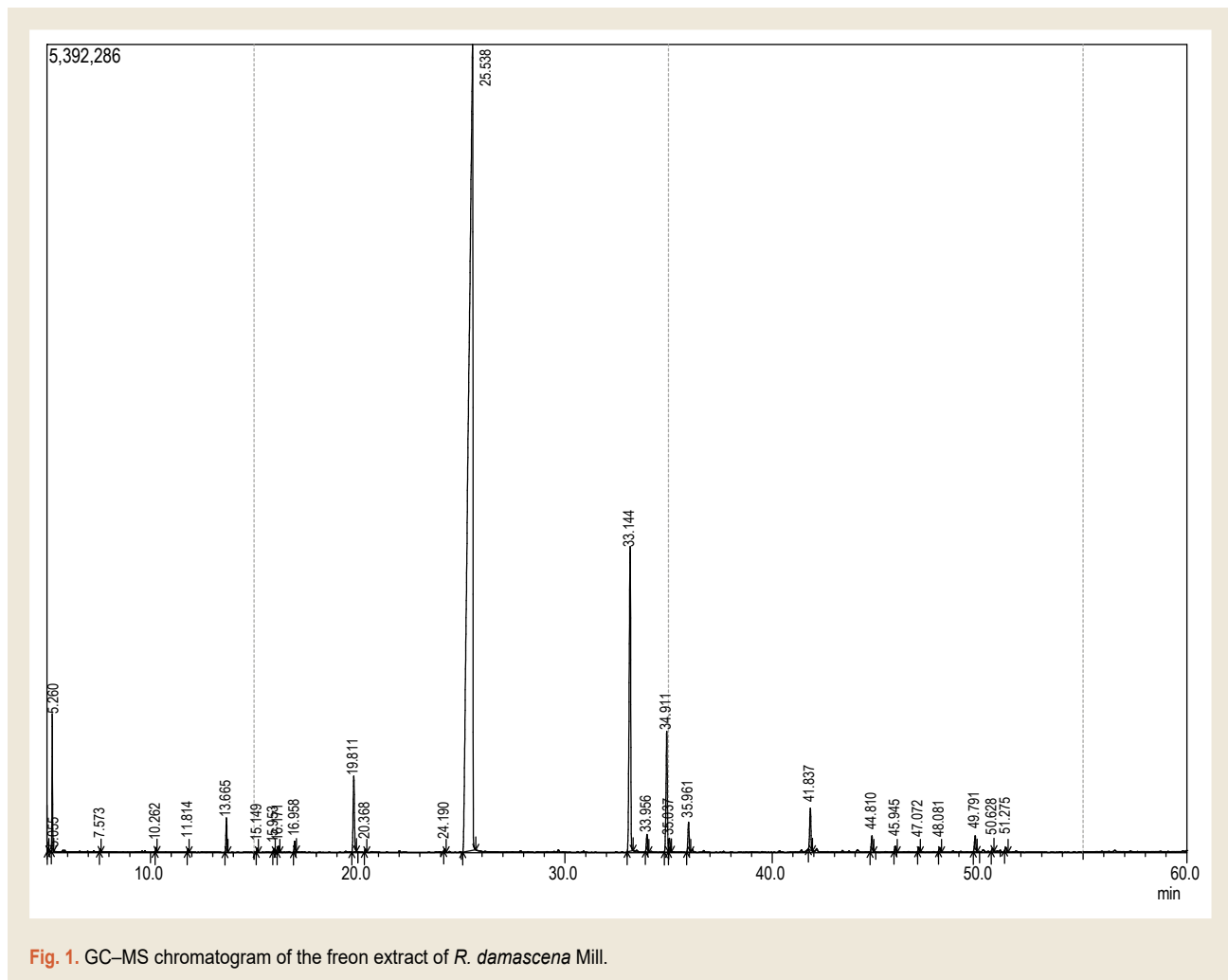


Fig. 1. GC-MS chromatogram of the freon extract of *R. damascena* Mill.

Table 1. Chemical composition of the freon extract of *R. damascena* Mill.

No.	RT	Compounds	Percentage, %
1	5.055	Pentanal	0.034
2	5.260	2-Butanone, 3-hydroxy-	1.321
3	7.573	Hexanal	0.028
4	10.262	Formic acid, hexyl ester	0.059
5	11.814	Heptanal	0.040
6	13.665	2-Pinene	0.545
7	15.149	Benzaldehyde	0.056
8	15.953	Sabinene	0.057
9	16.171	Pinene	0.098
10	16.958	Myrcene	0.183
11	19.811	Benzyl Alcohol	1.664
12	20.368	Benzeneacetaldehyde	0.053
13	24.190	Linalool	0.065
14	25.538	Phenylethyl alcohol	64.070
15	33.144	Citronellol	6.090
16	33.956	Neral	0.565
17	34.911	Geraniol	1.749



Cont. of table 1.

No.	RT	Compounds	Percentage, %
18	35.037	Acetic acid, 2-phenylethyl ester	0.286
19	35.961	Geranial	0.625
20	41.837	Eugenol	0.491
21	44.810	Methyleugenol	0.352
22	45.945	Caryophyllene	0.123
23	47.072	Guaiene	0.092
24	48.081	Humulene	0.095
25	49.791	Germacrene D	0.367
26	50.628	*Pentadecane	0.056
27	51.275	Bulnesene	0.089
28	62.149	*Pentadecane	0.696
29	63.487	2,6,10-Dodecatrien-1-ol, 3,7,11-trimethyl	0.502
30	67.484	Heptadecane	0.283
31	71.303	Z-5-Nonadecene	1.309
32	72.609	*Nonadecane	4.636
33	73.580	Geranylinalool	0.049
34	77.419	*Nonadecane	0.628
35	80.836	*Docosene	0.038
36	81.587	Trifluoroaceticacid,n-tridecylester	0.140
37	82.076	Heneicosane 85	2.590
38	89.183	Ethyl(9Z,12Z)-9,12-octadecadienoate	0.067
39	86.491	Octadecane	0.070
40	87.617	Hexadecanal	0.095
41	89.017	*17-Pentatriacontene	0.203
42	89.275	2-Phenylethyllaurate	0.219
43	89.017	*17-Pentatriacontene	0.591
44	90.295	13-Tetradecen-1-olacetate	0.183
45	90.384	1-Heneicosanol	0.500
46	90.753	Tricosane	1.290
47	91.310	3,7-Dimethyloct-6-enylisobutylcarbonate	0.096
48	92.765	Neryl (S)-2-methylbutanoate	0.051
49	96.045	*Phytolacetate	0.396
50	97.751	Cyclohexanecarboxylicacid, 2-phenylethylester	0.156
51	98.484	*Docosene	0.687
52	98.758	Tetratetracontane	0.429
53	101.598	Nonanoicacid, pentadecylester	0.033
54	103.829	*Phytolacetate	0.287
55	105.314	*Eicosane	0.482
56	105.590	Oxalicacid, 2-phenylethyltridecylester	0.997
57	106.027 1	n-Tetracosanol-1	0.449
58	106.235	*Eicosane	0.444
59	106.857	3,7-Dimethyloct-6-enylisobutylcarbonate	0.596
60	108.335	Nerylbutanoate	0.345

\*: These compounds are in the form of isomers.

## Conclusions

1. The chemical composition of the freon extract of *Rosa damascena* Mill., grown *in vitro*, was investigated for the first time using the chromat-mass-spectrometric method.

2. Based on the results of research, *Rosa damascena* Mill. is a valuable source of compounds such as phenylethyl alcohol, citronellol, nonadecane, heneicosane, geraniol, etc.

3. The advantages of the method of clonal micropropagation of *R. damascena* Mill. grown *in vitro* and the prospects of using phytosubstances to create new potential bacteriostatic, antiseptic, antimicrobial, anti-inflammatory medicinal, and cosmetic products were substantiated.

## Funding

The study was carried out as part of the research work of Zaporizhzhia State Medical University "The searching and researching news sources of medical plant raw materials, and creating the substances and medicines that based from them" state registration No. 0120U102600.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about authors:

Panasenko O. I., PhD, Dsc, Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University,  
ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

Odyntsova V. M., PhD, Dsc, Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-7883-8917](https://orcid.org/0000-0002-7883-8917)

Denysenko O. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-0448-4677](https://orcid.org/0000-0002-0448-4677)

Shkopynska T. Ye., PhD, Medical Professional College, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0001-7432-1577](https://orcid.org/0000-0001-7432-1577)

Mozul V. I., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0002-4099-8042](https://orcid.org/0000-0002-4099-8042)

Holovkin V. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
ORCID ID: [0000-0001-7787-0969](https://orcid.org/0000-0001-7787-0969)

## 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.

Одинцова В. М., д-р фарм. наук, професор 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.

Шкопінська Т. Є., канд. сільськогосп. наук, Медичний фаховий коледж, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

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

## References

- Cairns, T., Young, M., Adams, J., & Edberg, B. (Eds.). (2000). *Modern roses XI: the world encyclopedia of roses*. Academic Press.
- Griep, S. V. (2021, July 26). Heirloom Old Garden Rose Bushes: What Are Old Garden Roses?. *Gardening Know How*. <https://www.gardening-knowhow.com/ornamental/flowers/roses/old-garden-roses.htm>
- Akram, M., Riaz, M., Munir, N., Akhter, N., Zafar, S., Jabeen, F., Ali Shariati, M., Akhtar, N., Riaz, Z., Altaf, S. H., Daniyal, M., Zahid, R., & Said Khan, F. (2020). Chemical constituents, experimental and clinical pharmacology of *Rosa damascena*: a literature review. *The Journal of pharmacy and pharmacology*, 72(2), 161-174. <https://doi.org/10.1111/jphp.13185>
- Nayebi, N., Khalili, N., Kamalinejad, M., & Emiazzy, M. (2017). A systematic review of the efficacy and safety of *Rosa damascena* Mill. with an overview on its phytopharmacological properties. *Complementary therapies in medicine*, 34, 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.08.014>
- Spasova Nunes, H., & Graça Miguel, M. (2017). *Rosa damascena essential oils: a brief review about chemical composition and biological properties*. *Trends in Phytochemical Research (TPR) Trends Phytochem. Res* (Vol. 1, pp. 111-128).
- Davoodi, I., Rahimi, R., Abdollahi, M., Farzaei, F., Farzaei, M. H., Memariani, Z., & Najafi, F. (2017). Promising effect of *Rosa damascena* Mill. extract on high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(4), 508-514. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.01.008>
- Rezvani-Kamran, A., Salehi, I., Shahidi, S., Zarei, M., Moradkhani, S., & Komaki, A. (2017). Effects of the hydroalcoholic extract of *Rosa damascena* on learning and memory in male rats consuming a high-fat diet. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 2065-2073. <https://doi.org/10.1080/013880209.2017.1362010>
- Hamdamian, S., Nazarpour, S., Simbar, M., Hajian, S., Mojab, F., & Talebi, A. (2018). Effects of aromatherapy with *Rosa damascena* on nulliparous women's pain and anxiety of labor during first stage of labor. *Journal of integrative medicine*, 16(2), 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.02.005>
- Mahboubi, M. (2015). *Rosa damascena* as holy ancient herb with novel applications. *Journal of traditional and complementary medicine*, 6(1), 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.09.005>
- Ghavam, M., Afzali, A., Manconi, M., Bacchetta, G., & Manca, M. L. (2021). Variability in chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Rosa × damascena* Herrm. from mountainous regions of Iran. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40538-021-00219-6>
- State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine (Vol. 1, 2nd ed.)]. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- Odyntsova, V. M., Kornievska, V. H., Panchenko, S. V., Kornievskiy, Yu. I., & Kokitko, V. I. (2022). Khromato-mas-spekrometrychnye doslidzhennia nastoiky valeriany z riznyymi ekstrahentamy [Chromato-mass spectrometric study of valerian infusion with various extractants]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15(1), 31-39. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252374>
- Eshkol, N., Sendovski, M., Bahalul, M., Katz-Ezov, T., Kashi, Y., & Fishman, A. (2009). Production of 2-phenylethanol from L-phenylalanine by a stress tolerant *Saccharomyces cerevisiae* strain. *Journal of applied microbiology*, 106(2), 534-542. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04023.x>
- Sharma, Y., Rastogi, S. K., Perwez, A., Rizvi, M. A., & Manzoor, N. (2020). β-citronellol alters cell surface properties of *Candida albicans* to influence pathogenicity related traits. *Medical mycology*, 58(1), 93-106. <https://doi.org/10.1093/mmy/myz009>
- Lei, Y., Fu, P., Jun, X., & Cheng, P. (2019). Pharmacological Properties of Geraniol – A Review. *Planta medica*, 85(1), 48-55. <https://doi.org/10.1055/a-0750-6907>
- Jirovetz, L., Buchbauer, G., Schmidt, E., Stoyanova, A. S., Denkova, Z., Nikolova, R., & Geissler, M. (2007). Purity, antimicrobial activities and olfactory evaluations of geraniol/nerol and various of their derivatives. *Journal of Essential Oil Research*, 19(3), 288-291. <https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699283>
- Hsouna, A. B., Trigui, M., Mansour, R. B., Jarraya, R. M., Damak, M., & Jaoua, S. (2011). Chemical composition, cytotoxicity effect and antimicrobial activity of *Ceratonia siliqua* essential oil with preservative effects against *Listeria* inoculated in minced beef meat. *International journal of food microbiology*, 148(1), 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.04.028>



# Study the polyphenolic compounds composition of *Thymus vulgaris* L. herb

O. V. Mazulin<sup>ID</sup>\*A,F, L. A. Fukleva<sup>ID</sup>D,E, G. V. Mazulin<sup>ID</sup>B,C

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The *Thymus* L. genus is extremely widespread on the territory of Ukraine and includes up to 50 main species. Extracts from the official species of the *Thymus* L. genus are part of effective herbal preparations with pronounced anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant activities. A promising direction of modern phytochemical research is the determination of the accumulation of biologically active polyphenolic compounds in the *Thymus vulgaris* L. herb, which is widely cultivated in Ukraine and other countries.

**The aim** of the work is to determine the accumulation of polyphenolic compounds in *Thymus vulgaris* L. herb at the end of flowering using TLC and HPLC methods.

**Materials and methods.** For experimental studies, alcohol extracts from *Thymus vulgaris* L. herb (1:100) were used. The plants were cultivated in Volodymyrivka, Zaporizhzhia region during the period of maximum polyphenolic compounds accumulation (June – August 2022). The substances' component composition was studied by TLC method Biostep CD 60 densitometer (Germany) and HPLC Agilent 1260 Infinity HPLC System Open LABCDS Software (Japan).

**Results.** TLC and HPLC methods revealed up to 29 polyphenolic compounds. Experimentally determined flavonoids and hydroxycinnamic acids are known in phytotherapy for their pronounced anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant activities.

**Conclusions.** Considering the results obtained by TLC and HPLC methods, it can be concluded that *Thymus vulgaris* L. is a promising species for further phytochemical research.

**Key words:** *Thymus vulgaris* L., TLC, HPLC, medicinal herb, anti-inflammatory activity, antimicrobial activity, antioxidant activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 23–27**

## Визначення накопичення поліфенольних сполук у траві чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.)

О. В. Мазулін, Л. А. Фуклева, Г. В. Мазулін

Рід Чебрець (*Thymus* L.) надзвичайно поширений на території України, нараховує до 50 основних видів. Екстракти з фармакопейних видів роду входять до складу ефективних фітопрепаратів з вираженою протизапальною, протимікробною та антиоксидантною діями. Перспективний напрям сучасних фітохімічних досліджень – визначення накопичення біологічно активних поліфенольних сполук у траві широко культивованого в Україні та світі чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.).

**Мета роботи** – за допомогою методів тонкошарової хроматографії (ТШХ) та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) визначити накопичення поліфенольних сполук у траві чебрецю звичайного під час цвітіння.

**Матеріали та методи.** Для експериментальних досліджень використали спиртові витяги з трави чебрецю звичайного (1:100), культивованого в с. Володимирівка Запорізької області (Україна) під час максимального накопичення поліфенольних сполук (червень – серпень 2022 року). Компонентний склад речовин досліджували методом ТШХ на денситометрі Biostep CD 60 (Німеччина) та ВЕРХ на хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC System Open LABCDS Software (Японія).

**Результати.** Методом ТШХ і ВЕРХ ідентифіковано 29 сполук поліфенольної природи. Експериментально визначено вміст біологічно активних речовин (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти), що відомі в фітотерапії вираженою протизапальною, протимікробною, антиоксидантною діями.

**Висновки.** Враховуючи результати дослідження методами ТШХ і ВЕРХ, зробили висновок, що чебрець звичайний – перспективний вид для наступних поглиблених фітохімічних досліджень поліфенольних сполук.

**Ключові слова:** чебрець звичайний, ТШХ, ВЕРХ, лікарська рослина, протизапальна активність, протимікробна активність, антиоксидантна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 23–27**

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/265524>

UDC 615.322:582.929.4].074:547.58  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.265524](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.265524)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 23–27**

**Key words:** *Thymus vulgaris* L., TLC, HPLC, medicinal herb, anti-inflammatory activity, antimicrobial activity, antioxidant activity.

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

Received: 10.10.2022 // Revised: 01.11.2022 // Accepted: 08.11.2022

At the current stage of the development of medicine, much attention is paid to the appointment of medicinal plants and herbal preparations based on them. In our time, in the developed countries of the world, up to 35 % of drugs on the market are of plant origin, with a trend of constant growth.

Special attention is paid to well-known cultivated medicinal plants, which are distinguished by a sufficient herbal raw material base, a constant composition of compounds and a source of obtaining effective herbal preparations. At the same time, they have practically no toxic side effects with long-term use. Species of the polymorphic genus *Thymus* L. (*Thyme*) have long been known in various countries of the world as sources of effective anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant herbal preparations. They include up to 400 species, of which only up to 50 have been identified in the modern flora of Ukraine [1,2].

The well-known species *Thymus vulgaris* L. is promising for growing in the conditions of the countries of Central Europe, the Mediterranean and Ukraine. In European countries, the best-known related species of the genus are *Thymus vulgaris* L. (*Common thyme*), two subspecies of *Thymus zygis* L. (*Thymus zygis* L. var. *gracilis* Bois. – *Thymus spanish white thin*; *Thymus zygis* L. var. *floribundus* Bois. – *Thymus spanish white flowering* [3,4].

The State Pharmacopoeia of Ukraine 1 edition (vol. 3) includes the herb *Thymus serpyllum* L. and a mixture of the herbs *Thymus vulgaris* L. with *Thymus zygis* L. without distinguishing distinctive diagnostic features of the plant material of the species [5].

During the research conducted in different countries of the world, the presence and accumulation of essential oil, polysaccharides, tannins, fatty oil, vitamins, triterpene saponins, and inorganic elements were established in *Thymus* L. species herb [6–10].

Essential oils and liquid alcohol extracts are part of herbal preparations with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant activity [10–14]. It was established that the pronounced biological activity of the infusion (1:10), tincture, and extracts from the herb of the plant is largely due to the presence of polyphenolic compounds, primarily flavonoids and hydroxycinnamic acids [16–19].

But at the same time, until now, there have been almost no studies of the presence and content of biologically active polyphenolic compounds in *Thymus vulgaris* L. herb. This is evidenced by the limited scientific data on this problem. Considering the sufficient raw material base of this cultivated plant in the conditions of Ukraine and the pronounced anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant activity of medicines based on it, it was promising and expedient to determine the accumulation of polyphenolic compounds in the herb of this species.

## Aim

The aim of the work is to determine the qualitative composition and quantitative content of biologically active polyphenolic compounds in *Thymus vulgaris* L. herb during flowering by TLC and HPLC methods.

## Materials and methods

The object of research was *Thymus vulgaris* L., which was obtained from plants cultivated in Volodymyrivka, Zaporizhzhia region (June – August 2022). It consisted of flowering upper shoots with inflorescences up to 15 cm long, individual leaves, and parts of twigs (no more than 2 %) and fully met the requirements of the SPhU [20].

The herbal raw material consisted of flowering upper shoots with inflorescences up to 15 cm long, individual leaves and parts of twigs (no more than 2 %) and fully met the requirements of the SPhU [20].

The collection of herbal raw materials was carried out according to generally accepted methods. The drying process was carried out for 24 hours in the Termolab SNOL 24/350 at a temperature of 35 °C, up to the last water content no more than 12 %.

The compounds were identified by TLC on Sorbfil plates (TU 4215-002-43636866-2007) in chloroform-methanol-acetic acid-water systems (6:2:0.1:0.1); n-butanol-acetic acid-water (4:1:5) on the Biostep CD 60 densitometer device (Germany) and HPLC on the Agilent 1260 Infinity HPLC System Open LABCDS Software chromatograph (Japan).

The applied methods allow simultaneous separation of the studied components, their identification, and quantitative content determination. Their important advantages include the use of small samples, speed of research, good reproducibility of results, and small relative error of measurement results.

Methodology: about 1.0 g (exact weight) of herbal raw material was crushed to a particle diameter ( $d = 0.3$  mm), placed in a flask with a capacity of 100 ml, 30 ml of ethanol was added and heated in boiling water heater VB-4 micromed ( $t = 100$  °C) for 30 min. with thorough mixing. The process was repeated two more times with new portions of the ethanol. Extracts were combined, cooled for 30 min., centrifuged on the device SM-3.01. micromed, filtered into a flask with a capacity of 100 ml, and brought to the mark. Samples were filtered through a Teflon membrane filter ( $d = 0.45$  μm) into an analysis vial. Chromatographic separation and determination of individual components were carried out in selected solvent systems. The standard sample solutions of flavonoids and hydroxycinnamic acids were used.

For HPLC research, a chromatographic column ZORBAX-SB C-18 ( $d = 2.1$  mm,  $l = 150$  mm) filled with octadecylsilyl sorbent ( $d = 3.5$  μm) was used.

The mobile phase was: trifluoroacetic acid 0.2 %, anhydrous methanol and a mixture of trifluoroacetic acid 0.2 % with anhydrous methanol and a mixture of trifluoroacetic acid 0.2 % with methanol 70 %. The rate of supply of the mobile phase was 0.25 ml/min.; the working pressure of the eluent was from 240 kPa to 300 kPa; the temperature of the column thermostat is 32 °C; the sample volume was 5 μl. Definition parameters: measurement scale 1.0; scanning time 0.5 sec.;  $\lambda = 190$ –600 nm.

The identification of the components by the HPLC method was determined by the following parameters: the retention time of the standard sample and the spectral characteristics of the substances under study. The methods of standard additions and internal normalization were used.

## Results

The qualitative component composition and quantitative content of compounds in the ethanol extract (1:100) from *Thymus vulgaris* L. herb were determined by TLC and HPLC methods. Up to 29 components of flavonoid derivatives and hydroxycinnamic acids were identified and quantified. The obtained results are shown in Table 1 and Fig. 1.

To the greatest degree from the total amount in the ethanol extract (1:100) from the herb of the studied species were present: rosmarinic acid ( $15.27 \pm 1.48$  %), luteolin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside ( $9.60 \pm 0.91$  %), chlorogenic acid ( $7.11 \pm 0.67$  %), luteolin-7-O-glucoside ( $5.00 \pm 0.48$  %), quercetin ( $4.61 \pm 0.43$  %), apigenin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside ( $4.05 \pm 0.13$  %), saponarin ( $3.93 \pm 0.35$  %), cirsilineol

( $3.71 \pm 0.35$  %), protocatechuic acid ( $3.46 \pm 0.30$  %), rutin ( $3.00 \pm 0.29$  %).

## Discussion

The compounds of a polyphenolic nature were identified in *Thymus vulgaris* L. herb by TLC and HPLC methods, of which 13 were attributed to flavonoids and 16 to hydroxycinnamic acids. The obtained data indicate the perspective of further research of polyphenolic compounds of the *Thymus vulgaris* L. herb in the composition of extracts from plant raw materials and complex herbal preparations based on them. The pronounced anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant activity of the *Thymus vulgaris* L. herbal raw material serve as a basis for the new complex herbal preparations introduction.

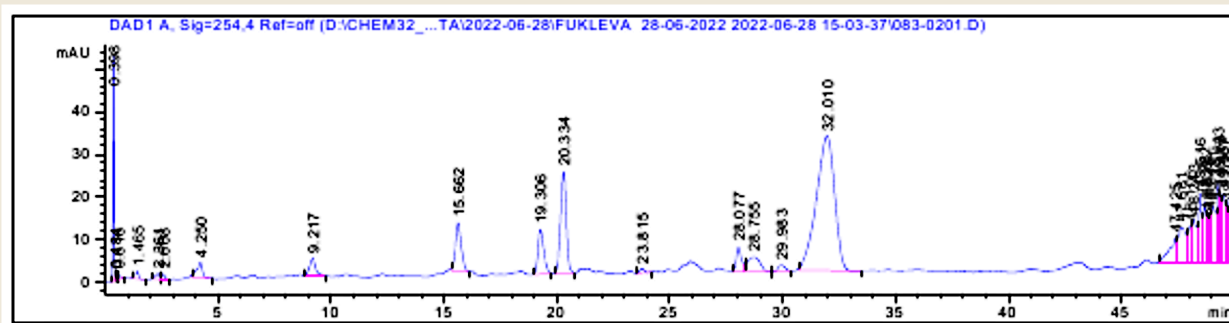


Fig. 1. HPLC of an ethanol extract (1:100) from *Thymus vulgaris* L. herb, Volodymyrivka, Zaporizhzhia region (June – August 2022), ( $x \pm \Delta x$ ) %,  $\mu = 6$ .

Table 1. The results of determining the content of polyphenolic compounds in the ethanol extract (1:100) from *Thymus vulgaris* L. herb, Volodymyrivka, Zaporizhzhia region (June – August 2022), ( $x \pm \Delta x$ ) %,  $\mu = 6$

The name of the compounds	Quantitative content (%)	Holding time (min.)	$\lambda_{max}$ (nm)
Protocatechuic acid	$3.46 \pm 0.30$	2.361	208; 218; 260; 294
Caftric acid	$1.13 \pm 0.15$	4.250	290
p-Coumaric acid	$1.22 \pm 0.14$	5.39	210; 226; 295; 310
Tannic acid	$1.24 \pm 0.11$	9.217	220; 275
Caffeic acid	$1.39 \pm 0.11$	15.662	218; 240; 324; 298
Isochlorogenic acid	$1.32 \pm 0.11$	19.306	219; 235; 245; 300; 329
Chlorogenic acid	$7.11 \pm 0.67$	20.334	218; 242; 326; 297
Neochlorogenic acid	$1.56 \pm 0.17$	23.815	218; 245; 300; 326
Trans- $\beta$ -phenylacrylic acid	$1.34 \pm 0.12$	28.077	204; 216; 278
Diosmin	$0.88 \pm 0.079$	28.755	252; 268; 343
Luteolin-6-C-glucoside	$2.56 \pm 0.23$	29.983	256; 265; 346
Rosmarinic acid	$15.27 \pm 1.48$	32.010	215; 275; 325
Saponarin	$3.93 \pm 0.35$	47.425	271; 336
Luteolin-7,3'-diglucoside	$2.79 \pm 0.25$	47.681	255; 266; 349
Quercetin-3-O-rutinoside	$1.70 \pm 0.18$	48.106	259; 369
Rutin	$3.00 \pm 0.29$	48.243	259; 362.5
Luteolin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	$9.60 \pm 0.91$	48.732	255; 267; 348
Cirsilineol	$3.71 \pm 0.35$	48.825	275; 346

Cont. of table 1.

The name of the compounds	Quantitative content (%)	Holding time (min.)	$\lambda_{\max}$ (nm)
Apigenin-7,4'-diglucoside	2.31 ± 0.22	48.940	267; 339
Luteolin-7-O-glucoside	5.00 ± 0.48	49.121	257; 268; 348
3,4-O-dicavoil-chinne acid	2.83 ± 0.27	49.333	220; 245; 300; 326
3,5-O-dicavoil-chinne acid	2.88 ± 0.26	28.12	222; 247; 302; 327
4,5-O-dicavoil-chinne acid	1.11 ± 0.10	29.50	222; 248; 303; 328
Dihydroquercetin	1.42 ± 0.12	32.33	289; 331
Apigenin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	4.05 ± 0.13	49.413	268; 339
Luteolin	7.50 ± 0.71	49.557	242; 254; 266; 291; 350
Apigenin	3.81 ± 0.36	49.705	267; 296; 338
Quercetin	4.61 ± 0.43	47.25	255; 374
Hrizeriol	1.26 ± 0.11	47.83	207; 258; 271; 350
Total amount of flavonoids	58.13 ± 5.61		
Total amount of hydroxycinnamic acids	41.86 ± 4.09		

## Conclusions

1. Up to 29 compounds were identified by TLC and HPLC in an alcoholic extract (1:100) of the herb *Thymus vulgaris* L., which are classified as flavonoids and hydroxycinnamic acids. Most of them are known for their pronounced anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant activity.

2. Given the sufficient raw material base of this species, it should be considered promising for cultivation in Ukraine for further production of complex herbal preparations.

3. Simultaneous application of TLC and HPLC methods is promising for the determination of polyphenolic compounds in medicinal plant raw materials.

**Prospects for further research.** The identified organic compounds can be used for further research on common thyme, as well as for inclusion in the draft monograph for the standardization of the herb of this species.

## Funding

The work was carried out with the budget funding of ZSMU.

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

## Information about authors:

Mazulin O. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0628-4457](https://orcid.org/0000-0003-0628-4457)

Fukleva L. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacy Management and Economics, and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2930-0619](https://orcid.org/0000-0002-2930-0619)

Mazulin G. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4227-7388](https://orcid.org/0000-0002-4227-7388)

## Відомості про авторів:

Мазулін О. В., д-р фарм. наук, професор каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Фуклева Л. А., канд. фарм. наук, старший викладач каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазулін Г. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## References

- Nachychko, V. O., & Honcharenko, V. I. (2016). Hybrydy rodu *Thymus* L. (Lamiaceae) u flori zakidnykh rehioniv Ukrainy: taksonomichnyi sklad i poshyrennia. [Hybrids of *Thymus* L. (Lamiaceae) genus in flora of the western regions of Ukraine: taxonomic composition and distribution]. *Visnik Lvivskoho Universitetu. Seriya biolohichna*, 10(1), 163-186. [in Ukrainian]. <https://dx.doi.org/10.30970/sbi.1001.442>
- Nachychko, V. O., & Honcharenko, V. I. (2017). Botaniko-geohrafichna kharakterystyka vydiv rodu *Thymus* L. (Lamiaceae) u flori zakhidnykh rehioniv Ukrainy [Botanical-geographical characterization of *Thymus* L. (Lamiaceae) species in the flora of western regions of Ukraine]. *Visnik Lvivskoho Universitetu. Seriya biolohichna*, 75, 35-47. [in Ukrainian]. <https://dx.doi.org/10.30970/vlubs.2017.75.04>
- Afonso, A. F., Pereira, O. R., Válega, M., Silva, A. M. S., & Cardoso, S. M. (2018). Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides*, and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation. *Molecules*, 23(7), 1514. <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>
- Medicinal and Functional Values of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Herb. (2017). *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 5(2), 017-022. <https://doi.org/10.7324/jabb.2017.50203>
- State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2009). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 3* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (1st ed., Suppl 3). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
- Tohidi, B., Rahimmalek, M., & Arzani, A. (2017). Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Thymus* species collected from different regions of Iran. *Food chemistry*, 220, 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.203>
- Zarivna, N. O. (2021). Rozrobka metodyky identyfikatsii monosakharydiv u riddkomu ekstrakti chebretsivu povzuchoho [Development of monosaccharides identification methods in Thyme creeping extracts]. *Medychna ta klinichna khimiia*, 23(1), 80-83. [in Ukrainian]. <https://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i1.12112>

- [8] Zariwna, N. O., & Logoyda, L. S. (2020). Rozrobka metodyky identyfikatsii flavonoydiv ta hidroksykorychnykh kyslot v ekstraktakh chebretsii povzuchoho [Development of flavonoid and hydroxycinnamic acid identification methods in Thyme creeping extracts]. *Medychna ta klinichna khimiia*, 22(1), 107-111. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11061>
- [9] Tancer, O., Karaman, S., Diraz, E., Sogut, T., & Kizil, S. (2017). Essential oil composition of *Thymus × citriodorus* (Pers.) Schreb. at different harvest stages. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 45(1), 185-189. <https://doi.org/10.15835/nbha45110672>
- [10] Vetvicka, V., & Vetvickova, J. (2016). Essential Oils from Thyme (*Thymus vulgaris*): Chemical Composition and Biological Effects in Mouse Model. *Journal of medicinal food*, 19(12), 1180-1187. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.0029>
- [11] Svydenko, L. V., & Hlushchenko, L. A. (2016). Komponentnyi sklad efirnoi olii u formakh vydiv chebretsii povzuchoho (*Thymus serpyllum* L.) i blshynoho (*Thymus pulegioides* L.) v umovakh Khersonskoi oblasti [Component composition of essential oil in the forms of thymus serpyllum (*Thymus serpyllum* L.) and thyme flea (*Thymus pulegioides* L.) species in conditions of Kherson region]. *Ahroekolohichniy zhurnal*, (2), 129-134. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.2.2016.249116>
- [12] Oubihi, A., Ouryemchi, I., Nounah, I., Tarfaoui, K., Harhar, H., Ouhssine, M., & Guessous, Z. (2020). Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of *Thymus leptobotrys* Murb essential oil. *Advances in Traditional Medicine*, 20(4), 673-679. <https://doi.org/10.1007/s13596-020-00488-w>
- [13] Aouam, I., Elatki, Y., Tarog, A., Elkamari, F., Elyoussi, B., & Abdel-laoui, A. (2018). Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential oil of *Thymus citriodorus* L. Growing Wild in Morocco: Preventive Approach against Nosocomial Infections. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 51(1), 72-75.
- [14] Kryvtsova, M. V., Salamon, I., Koscova, J., Bucko, D., & Spivak, M. (2019). Antimicrobial, antibiofilm and biochemical properties of *Thymus vulgaris* essential oil against clinical isolates of opportunistic infections. *Biosystems Diversity*, 27(3), 270-275. <https://doi.org/10.15421/011936>
- [15] Beicu, R., Alexa, E., Obiștioiu, D., Cocan, I., Imbrea, F., Pop, G., Ciocoban, D., Moisa, C., Lupitu, A., Copolovici, L., Copolovici, D. M., & Imbrea, I. M. (2021). Antimicrobial Potential and Phytochemical Profile of Wild and Cultivated Populations of Thyme (*Thymus* sp.) Growing in Western Romania. *Plants (Basel, Switzerland)*, 10(9), 1833. <https://doi.org/10.3390/plants10091833>
- [16] Wisam, S. U., Nahla, T. K., & Tariq, N. M. (2017). Antioxidant activities of thyme extracts. *Pakistan Journal of Nutrition*, 17(1), 46-50. <https://doi.org/10.3923/pjn.2018.46.50>
- [17] Komaki, A., Hoseini, F., Shahidi, S., & Baharlouei, N. (2015). Study of the effect of extract of *Thymus vulgaris* on anxiety in male rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, 6(3), 257-261. <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2015.01.001>
- [18] Mazandarani, M., & Ghafourian, M. (2017). Influence of extraction methods on total phenolic, flavonoids and antioxidant activity of *Thymus kotchyanus* L. extract in Semnan Province, Iran. *Trends in Phytochemical Research*, 1(1), 33-38.
- [19] Niculae, M., Hanganu, D., Oniga, I., Benedec, D., Ielciu, I., Giupana, R., Sandru, C. D., Ciocărlan, N., & Spinu, M. (2019). Phytochemical Profile and Antimicrobial Potential of Extracts Obtained from *Thymus marschallianus* Willd. *Molecules*, 24(17), 3101. <https://doi.org/10.3390/molecules24173101>
- [20] 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 2). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].



# Розробка промислової технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого

Н. А. Симоненко<sup>1</sup>, О. С. Шпичак<sup>1</sup>, Є. А. Безрукавий<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармацевції Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна, <sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

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

**Мета роботи** – розробити промислову технологію таблеток кардіопротекторної дії на основі вітчизняної рослинної субстанції – пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ).

**Матеріали та методи.** Як об'єкт дослідження використали експериментальні зразки сумішей рослинної субстанції ППТЕГ (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*) з дозволеними до медичного призначення допоміжними речовинами.

**Результати.** Результати експериментальних досліджень застосували під час розроблення блок-схеми технологічного процесу виробництва таблеток кардіопротекторної дії на основі рослинної субстанції ППТЕГ та апаратурної схеми, що апробовані в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків), та встановлення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого лікарського засобу.

**Висновки.** Теоретично обґрунтували й експериментально розробили технологію виробництва таблеток кардіопротекторної дії на основі вітчизняної рослинної субстанції ППТЕГ, а також блок-схему технологічного процесу їх виробництва та апаратурну схему, що апробовані в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків). Результати експерименту використали під час розроблення проєктів методик контролю якості та технологічного регламенту на розроблений лікарський засіб у формі таблеток під умовною назвою «Пастинокард».

**Ключові слова:** пастернаку посівного трави екстракт густий, технологія, технологічні параметри процесу виробництва, таблетки.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 33–39**

## Development of industrial technology of tablets with cardioprotective action based on cultivated parsnip herb thick extract

N. A. Symonenko, O. S. Shpychak, Ye. A. Bezrukavyi

**The aim of the work is** to develop the industrial technology of tablets with cardioprotective action based on the domestic raw material of cultivated parsnip herb thick extract (CPHTE).

**Materials and methods.** Experimental samples of mixtures of the plant substance CPHTE (*Pastinacae sativae herbae extracti spissi*) with excipients approved for medical application were used as objects of the study.

**Results.** The results of experimental studies were used during the development of a block diagram of the technological process to produce tablets with cardioprotective action based on the plant raw material CPHTE and an apparatus scheme was tested in the industrial conditions of LLC "Pharmaceutical Company "Zdorovyе" (Kharkiv); the control technological parameters for each stage of the technological process of medicine preparation were established.

**Conclusions.** The technology to produce cardioprotective tablets based on the domestic raw material CPHTE was theoretically substantiated and experimentally developed, as well as a block diagram of the technological process of their production and an apparatus scheme tested in industrial conditions by the LLC "Pharmaceutical Company "Zdorovyе" (Kharkiv). The results of the experiment were used while development of projects of quality control methods and technological regulations for the developed medicine in the form of tablets under the conventional name "Pastinocard".

**Key words:** cultivated parsnip herb thick extract, technology, technological parameters of production process, tablets.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 33–39**

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/264981>

UDC 615.322:582.794.1]:615.453.6.014.2  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.264981](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.264981)

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 33–39*

**Key words:** cultivated parsnip herb thick extract, technology, technological parameters of production process, tablets.

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

Received: 19.09.2022 // Revised: 28.10.2022 // Accepted: 10.11.2022



Нині захворюванням серцево-судинної системи (ССС) належить одне з перших місць у структурі неінфекційних хвороб в Україні та за її межами [1]. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я та результати аналізу Global Burden of Disease свідчать, що серцево-судинні захворювання в усьому світі є визначальним фактором щодо інвалідності та однією з головних причин смертності вкорих працездатного віку (до 70–75 років) [2–4].

Показники поширеності серцево-судинних патологій серед населення України за останню чверть століття зросли втричі, а смертність досягає понад 60 % від виявлених випадків [5,6]. Найвищі показники смертності, що спричинена патологіями ССС, в Україні зареєстровані для ішемічної хвороби серця – майже 43 %, гіпертонічної хвороби – на рівні 38 %, а показники смертності від інших серцевих уражень становлять близько 20 % [7].

Тому, відповідно до положень Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами», одним з актуальних завдань фармацевтичної галузі є опрацювання перспективних планів щодо розроблення, здійснення наукових досліджень та впровадження у промислове виробництво нових високоєфективних вітчизняних лікарських засобів кардіопротекторної дії для підвищення ефективності лікування серцево-судинних захворювань та вирішення проблеми щодо імпортозаміщення [8].

У сучасній медичній практиці широко використовують кардіологічні препарати, що становлять значний сегмент фармацевтичного ринку, їхня ефективність перевірена, в тому числі, й часом, а якість клінічно доведена. Втім, навіть враховуючи це, показники захворюваності та смертності від серцево-судинних уражень залишаються надто високими [9]. Зазначимо також щорічну тенденцію до зростання випадків виникнення у пацієнтів алергічних реакцій внаслідок тривалого приймання хіміотерапевтичних препаратів кардіологічної дії, що доволі сильно обмежує можливість їх призначення в стаціонарній клінічній практиці.

Тому підвищений попит до призначення рослинних лікарських засобів в аспекті захворювань ССС зумовлений передбаченими шкідливими наслідками від дії синтетичних препаратів, виникненням супутніх патологічних процесів внаслідок неконтрольованого їх використання, і це обґрунтовує можливість застосування фітопрепаратів у комбінаціях із сучасними кардіологічними методами лікування [1,9–11].

Крім того, посилений інтерес щодо розроблення та впровадження у промислове виробництво нових вітчизняних рослинних препаратів ґрунтується на науково-практичних підходах до поглибленого скринінгу різних груп біологічно активних сполук природного походження, що мають широкий спектр фармакологічної активності, з підтвердженням наукових положень щодо внеску доказової медичної практики в загальне оцінювання ефективності використання лікарської рослинної

сировини та розроблених фітопрепаратів різної дії на її основі [12–14].

## Мета роботи

Розробити промислову технологію таблеток кардіопротекторної дії на основі вітчизняної стандартизованої рослинної субстанції – пастернаку посівного трави екстракту густого.

## Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт дослідження використано рослинну субстанцію пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ) (*Pastinacae sativae herbae extractum spissum*). Згідно з вимогами (Методи контролю якості – МКЯ), це в'язка маса коричневого кольору з ароматним запахом, легкорозчинна в воді, розчинна в етанолі, майже нерозчинна в гліцерині, рослинних і мінеральних оліях, нерозчинна в хлороформі й етилацетаті [15,16]. Випробування здійснили, використавши дозволені до медичного застосування допоміжні речовини: целюлозу мікрористалічну, крохмаль картопляний, кросповідон XL 10, кремнію діоксид колоїдний (аеросил) [17].

Таблетки «Пастинокард» отримували методом вологої грануляції. Спочатку відважували необхідну кількість рослинної субстанції ППТЕГ, мікрористалічної целюлози, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10 та кремнію діоксиду колоїдного (аеросилу). До змішувача завантажували допоміжні речовини: мікрористалічну целюлозу, крохмаль картопляний і кросповідон XL 10, ретельно перемішували протягом 5–10 хвилин. До зваженої субстанції ППТЕГ додавали спочатку третю частину суміші допоміжних речовин і перемішували до повного розподілення. Після отримання однорідної маси додавали залишок допоміжних речовин і перемішували до рівномірного розподілення компонентів, передавали на стадію вологого гранулювання.

Процес гранулювання здійснили крізь сітку з розміром отворів 3,0–2,5 мм і сушили за температури 55–60 °С до залишкової вологи 2,0–3,0 %. Висушену масу піддавали сухому гранулюванню, одержаний гранулят обпудрювали кремнію діоксидом колоїдним (аеросилом) і знову ретельно перемішували до рівномірного розподілу компонентів таблеткової маси, після чого таблетували та знепилювали.

## Результати

Блок-схема технологічного процесу виробництва таблеток «Пастинокард» у промислових умовах з почерговим описом технологічних стадій наведена на рис. 1.

Процес промислового виробництва таблеток належним чином має відбуватися із дотриманням санітарних вимог, що спрямовані на запобігання мікробній або перехресній контамінації сировини, напівпродуктів і готової продукції. Для цього на початку технологічного процесу здійснюють санітарну підготовку виробництва, що передбачає підготовку виробничих приміщень, очищення технологічного обладнання, підготовку персоналу

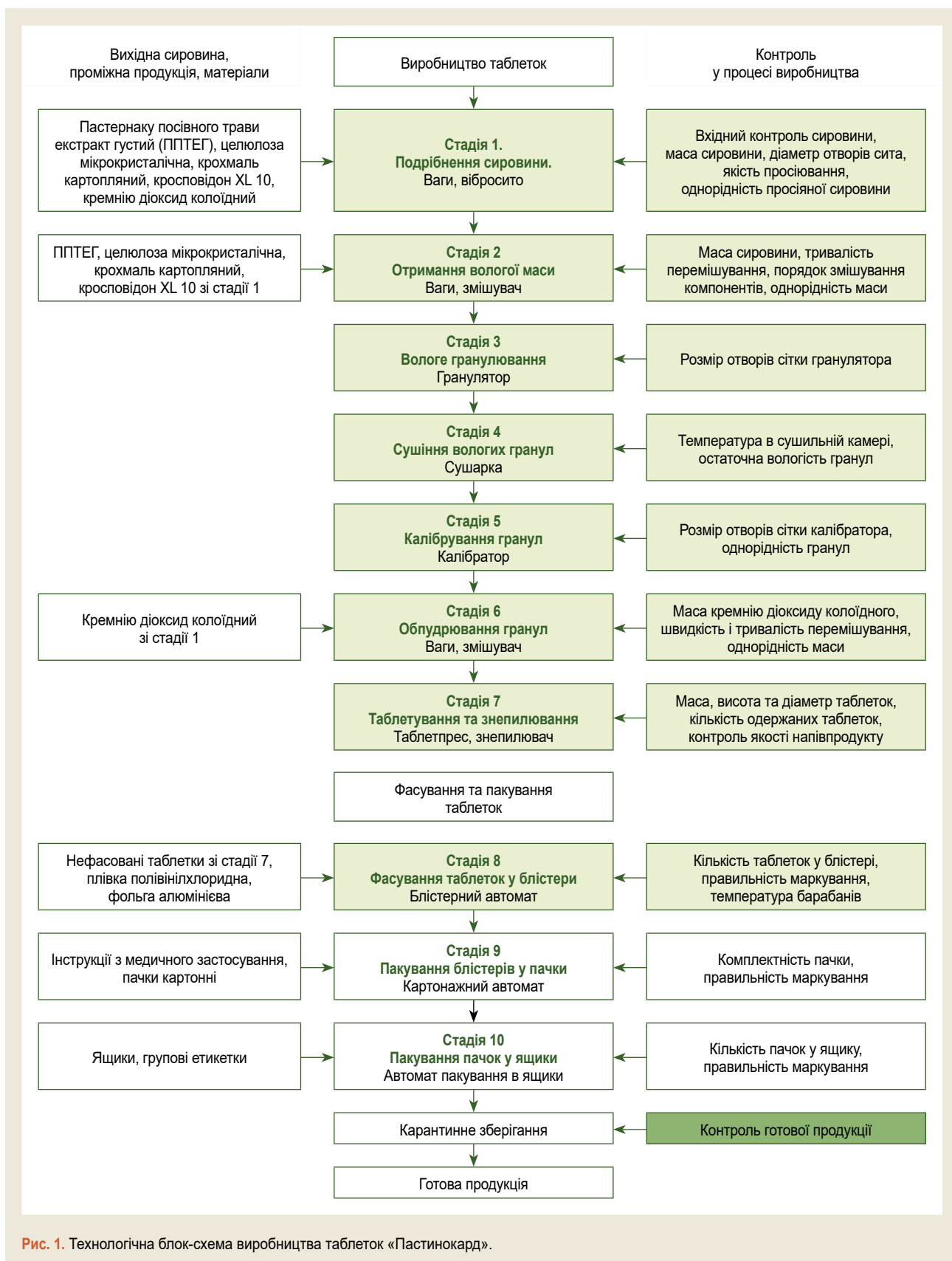


Рис. 1. Технологічна блок-схема виробництва таблеток «Пастинокард».

та технологічного одягу. Оскільки таблетки належать до нестерильної продукції, то цей процес має відбуватися у виробничих приміщеннях класу чистоти D.

**Вхідний контроль.** Сировина, допоміжні, пакувальні та друковані матеріали мають надходити на відповідні склади фармацевтичного підприємства, в яких зберігаються

відповідно до вимог МКЯ на лікарські засоби (ЛЗ), нормативної документації (НД), а також Правил пожежної безпеки в Україні (НАПБ А. 01.001-2014).

Сировину і матеріали ідентифікують за контрольними талонами «Карантин» і передають у зону карантину до отримання результатів аналізу та дозволу на використання. Кожну серію сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів піддають вхідному контролю якості згідно з вимогами МКЯ на ЛЗ, НД і специфікацій.

Відбір проб сировини, матеріалів, первинного пакування та друкованих матеріалів здійснюють безпосередньо в відділі контролю якості (ВКЯ) відповідно до вимог СРМ у спеціально призначених для цього приміщеннях. Вхідний контроль здійснюють у лабораторії ВКЯ, а результати перевірки контролю вносять в аналітичний листок. Якщо отримано дозвіл ВКЯ на використання, контрольні талони ВКЯ «Карантин» замінюють на контрольні талони ВКЯ «Дозволено до використання» відповідно до РП.

Сировину та матеріали передають на виробництво разом з аналітичними листками та контрольними талонами ВКЯ із позначенням «Дозволено до використання». Одержання вихідної сировини, первинного пакування та пакувальних матеріалів зі складу та передавання їх на виробництво здійснюють відповідно до вимог СРМ.

Сировина, що надходить у виробництво, супроводжується документами щодо вхідного контролю, які підтверджують відповідність їхньої якості сертифікату, її перевіряють на мікробіологічну чистоту.

**Міжопераційний контроль.** Контроль показників під час технологічного процесу здійснюють у лабораторії технологічного контролю, що є структурним підрозділом ВКЯ. Для запобігання перехресній контамінації ЛЗ різних фармакологічних груп під час виробничого процесу передбачені заходи, що пов'язані з організацією виробництва ЛЗ методом «кампанії», застосуванням технологічної тари (проміжних ємкостей для зважування сировини, зберіганням мас для таблетування та нерозфасованих таблеток), яка щільно закривається кришками, фізичним розділенням зон зберігання проміжної продукції (системою зберігання на піддонах і стелажним зберіганням) та системою ідентифікаційних етикеток згідно з вимогами СРМ.

На перевірену сировину наклеюють етикетку «У виробництво» та передають на стадію зважування.

**Стадія 1. Підготовка сировини.** Технологічна серія формується залежно від корисного об'єму змішувача. Майстер розраховує завантаження, формуються наважки необхідної кількості інгредієнтів у збірники відповідної місткості відповідно до вимог виробничої рецептури: рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого, целюлози мікрокристалічної, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10, кремнію діоксиду колоїдного. Після зважування сировини целюлозу мікрокристалічну, крохмаль картопляний, кросповідон XL 10, кремнію діоксид колоїдний просіюють за допомогою вібростата через сито № 23 із розміром отворів  $0,329 \pm 0,032$  мм. Наприкінці просіювання контролюють якість просіяної суміші (візуально, однорідність просі-

ювання). Збірники з отриманою просіяною сировиною маркують та ідентифікують етикетками із зазначенням отриманої кількості сировини, номеру операції та серії, дати, прізвища й ініціалів апаратника, транспортують на стадію 2 «Отримання вологої маси».

**Стадія 2. Отримання вологої маси.** Вологу масу одержують у змішувачі з лопатями, що обертаються. Перед завантаженням сировини у змішувач здійснюють контрольне зважування просіяної сировини: целюлози мікрокристалічної, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10. У ємкість змішувача завантажують допоміжні речовини (мікрокристалічну целюлозу, крохмаль картопляний і кросповідон XL 10), вмикають змішувач, здійснюють перемішування протягом  $10 \pm 3$  хвилини до отримання однорідної суміші допоміжних речовин. Вивантажують у збірник 2/3 отриманої суміші допоміжних речовин, а до 1/3, що залишилася в змішувачі, додають попередньо зважену субстанцію ППТЕГ і перемішують до повного розподілення допоміжних речовин. Після отримання однорідної маси додають 2/3 допоміжних речовин зі збірника, перемішують до рівномірного розподілення компонентів протягом  $20 \pm 3$  хвилини, вивантажують у збірник і передають вологу масу на стадію 3 «Вологе гранулювання».

**Стадія 3. Вологе гранулювання.** Вологі гранули одержують, використовуючи гранулятор вертикальний. Для здійснення процесу гранулювання у гранулятор встановлюють сітку з розміром отворів 3,0 мм (контролюють за позначенням на сітці). Гранулятор вмикають і поступово подають масу зі збірника на лопаті гранулятора. Отримані вологі гранули у збірнику, який марковано, передають на стадію 4 «Сушіння вологих гранул».

**Стадія 4. Сушіння вологих гранул.** Вологі гранули вивантажують зі збірника на полиці сушильної шафи та герметично її закривають. На пульті керування виставляють температуру в камері сушильної шафи на рівні  $55 \pm 5$  °C, висушують вологі гранули протягом  $40 \pm 5$  хвилин. За допомогою вологоміра вимірюють остаточну вологість грануляту, що має становити 2–3 %. Якщо вологість вища, процедуру висушування продовжують протягом  $10 \pm 3$  хвилини та знову контролюють залишкову вологу. Коли одержано необхідні значення залишкової вологи, сухі гранули вивантажують у збірник, який маркують, і передають на стадію 5 «Калібрування гранул».

**Стадія 5. Калібрування гранул.** Перед початком процесу калібрування в калібратор встановлюють сітку з розміром отворів 2,5 мм (контролюють за позначенням на сітці). Збірник із сухими гранулами за допомогою підйомно-поворотної колони встановлюють над воронкою калібратора та герметизують з'єднання. Вмикають калібратор, відкривають заслінку на воронці та здійснюють калібрування гранул у збірник. Після завершення процесу калібрування збірник із каліброваними гранулами маркують, зазначаючи назву напівпродукту, номер серії, зміну, час початку та закінчення операції, дату, прізвища та ініціали, підписи апаратника й майстра, передають на стадію 6 «Обпудрювання гранул».

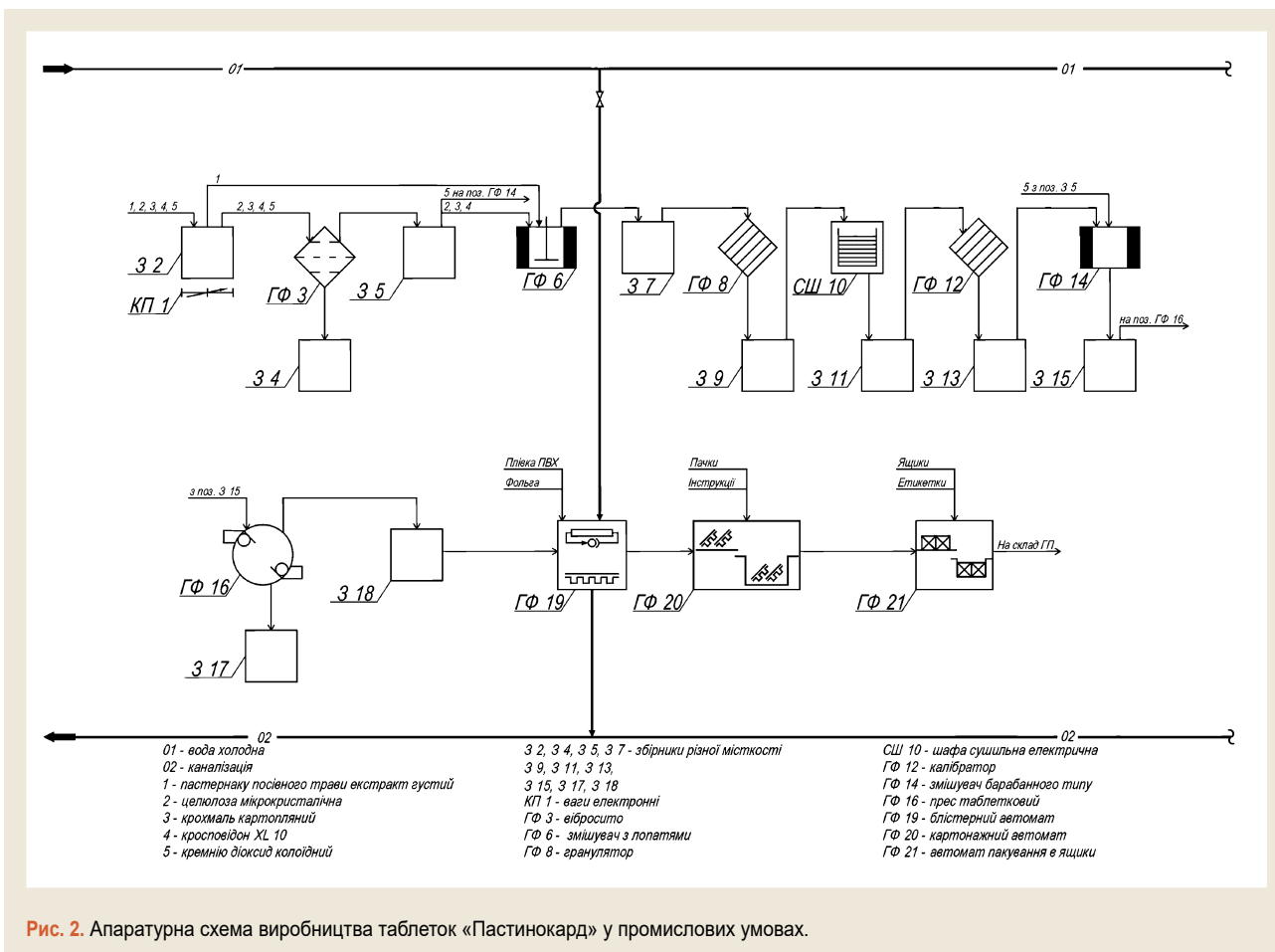


Рис. 2. Апаратурна схема виробництва таблеток «Пастінокард» у промислових умовах.

**Стадія 6. Обпудрювання гранул.** Обпудрювання гранул запропоновано здійснювати за допомогою змішувача барабанного типу – камери, що обертається навколо осі за допомогою електромотора. Калібровані гранули зі збірника завантажують у ємкість змішувача, додають попередньо просіяний і відважений кремнію діоксид колоїдний. Змішувач герметично закривають, на пульті керування встановлюють швидкість обертання ємкості  $20 \pm 3$  оберти на хвилину та здійснюють перемішування до одержання однорідної маси протягом  $15 \pm 5$  хв. Контролюють швидкість обертання та час обпудрювання.

**Стадія 7. Таблетування та знепилювання.** Одержану масу запропоновано пресувати за допомогою роторної таблеткової машини, що, крім пресування, знепилює їх і визначає середню масу таблетки в автоматичному режимі. Масу для таблетування завантажують у бункер таблеткового пресу, у який попередньо встановлено прес-інструмент для отримання таблеток діаметром 11 мм, на пульті керування задають необхідну масу таблетки. Здійснюють таблетування та знепилювання таблеток, що надходять у збірник. Контроль напівпродуктів виконують відповідно до технологічної схеми виробництва за відповідними специфікаціями. Після закінчення таблетування контролер ВКЯ відбирає проби для аналізу. Коли отримано позитивні результати, приймач маркують із зазначенням

найменування напівпродукту, номера серії, зміни, часу початку та закінчення операції, дати, прізвищ, ініціалів, підписів апаратника та майстра, транспортують на стадію 8 «Фасування таблеток в блістери».

**Стадія 8. Фасування таблеток у блістери.** Зі збірника таблетки вивантажують у бункер блістерного автомата, встановлюють бобіни фольги алюмінієвої та плівки полівінілхлоридної. Перевіряють правильність маркування на фользі та штампи блістерної машини. Здійснюють фасування таблеток у контурно-чарункове пакування (блістер) по 10 штук, контролюючи кількість таблеток у блістері, температуру барабану формування комірок і термосклеювання. Одержані блістери за допомогою транспортера передають до картонажного автомата на стадію 9 «Пакування блістерів у пачки».

**Стадія 9. Пакування блістерів у пачки.** Блістери з таблетками разом з інструкцією до застосування пакують у пачки на картонажному автоматі. Контролюють комплектність пачки і правильність маркування на пачці й інструкції з медичного застосування відповідно до оригінал-макету. Далі пачки з блістерами за допомогою транспортера передають до автомата пакування пачок у ящики.

**Стадія 10. Пакування пачок у ящики.** За допомогою автомата пакування пачок у ящики пакують пачки в ящики з гофрокартону, на торцевий бік якого наклеюють групову етикетку, контролюють комплектність ящика.

Готову продукцію передають на карантинне зберігання. ВКЯ здійснює повний аналіз якості відібраних зразків відповідно до НД (МКЯ) і готують сертифікат якості серії.

Апаратурна схема виробництва таблеток «Пастинокард», апробована в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків), наведена на рис. 2.

## Обговорення

Ґрунтуючись на результатах експериментальних досліджень, запропонували оптимальну технологію виробництва таблеток під умовною назвою «Пастинокард», що розроблені на основі рослинної субстанції ППТЕГ методом вологої грануляції з додаванням допоміжних речовин, які дозволені для медичного застосування: целюлози мікрокристалічної, крохмалю картопляного, кросповідону XL 10, кремнію діоксиду колоїдного (аеросилу). Розроблено проекти технологічного регламенту (ТР), враховуючи технологічне обладнання виробничої дільниці цеху в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків), акт апробації ТР від 30.06.2021 року [18].

Результати експериментальних досліджень використали під час розроблення блок-схеми технологічного процесу виробництва таблеток кардіопротекторної дії на основі рослинної субстанції ППТЕГ та апаратурної схеми, що апробовані в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків), а також під час встановлення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого лікарського засобу в формі таблеток.

## Висновки

1. Теоретично обґрунтували й експериментально розробили технологію виробництва таблеток кардіопротекторної дії на основі вітчизняної рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого.

2. Розробили блок-схему технологічного процесу виробництва й апаратурну схему на таблетки під умовною назвою «Пастинокард», що апробовані в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків).

3. Результати експерименту використали під час розроблення проєктів методик контролю якості та технологічного регламенту на розроблений лікарський засіб у формі таблеток кардіопротекторної дії.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи результати доклінічних фармакологічних досліджень, що наведені в відповідних звітах із науково-дослідної роботи, надалі плануємо розширити спектр фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і біологічних випробувань для розроблення нових вітчизняних фітопрепаратів на основі стандартизованої субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого для зовнішнього (місцевого) застосування.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного фармацевтичного університету: «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», державна реєстрація № 0114U000945.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0002-3949-1826](https://orcid.org/0000-0002-3949-1826)

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

ORCID ID: [0000-0002-3015-8584](https://orcid.org/0000-0002-3015-8584)

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

ORCID ID: [0000-0001-7527-9788](https://orcid.org/0000-0001-7527-9788)

## Information about the authors:

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

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

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

## Список літератури

- [1] Фітотерапія в кардіології : навч. посіб. / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 470 с.
- [2] Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Viewpoint Collaborators. *Lancet*. 2020. Vol. 396, Iss. 10258. P. 1135-1159. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31404-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31404-5)
- [3] Global health and cardiovascular disease / B. R. Nascimento, L. C. C. Brant, D. N. Moraes, A. L. P. Ribeiro. *Heart*. 2014. Vol. 100, Iss. 22. P. 1743-1749. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306026>
- [4] Cardiovascular diseases // World Health Organization. URL : [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
- [5] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка та ін. 3-тє вид., переробл. і допов. Київ : Моріон, 2018. 223 с.
- [6] Теренда Н. О. Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2015. № 3. С. 35-40. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2015.3.5763>
- [7] Немченко А. С., Куриленко Ю. Є. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 2. С. 77-81. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.2.9086>
- [8] Бідненко О. С. Розробка і стандартизація таблеток «Ангіолін» : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.03. Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. 247 с.
- [9] Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність : діагностика, клініка, лікування : навч. посіб. / Ю. М. Мостовой, І. С. Чекман, А. Г. Степанюк, Л. В. Бурдейна. Вінниця : ДП «ДКФ», 2012. 240 с.
- [10] Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
- [11] Попова Н. В., Литвененко В. И., Куцянн А. С. Лекарственные растения мировой флоры : монография. Харьков : ДИС-плюс, 2016. 540 с.

- [12] Васенда М. М. Сучасний стан виробництва фітопрепаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 143-147.
- [13] Обґрунтування складу настойки складної «Атерофіт-норма» для терапії серцево-судинних захворювань / К. О. Хохлова, Л. І. Вишнеvsька, О. І. Набока, С. В. Гарна. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т. 7, № 4. С. 212-217.
- [14] Beley S. Ya., Hroshovyi T. A., Beley N. M. Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression mixture and some quality indicators of tablets based on Malva Sylvestris L. and Plantago lanceolata L. dry extracts. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 4. С. 41-49. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.4.8377>.
- [15] Пат. 139957 України. Протизапальний засіб на основі пастернаку посівного / Ю. Є. Шиморова, В. С. Кисличенко. № u201910054; заявл. 27.09.2019; опубл. 27.01.2020. Бюл. № 2/2020. 4 с. URL: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1412590/>
- [16] Antioxidant and anti-cytolytic activity of Parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats / N. Symonenko, O. Shpychak, O. Mishchenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. № 1. P. 70-76. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2022.253546>
- [17] Обґрунтування вибору допоміжних речовин при створенні таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого / Н. А. Симоненко, О. С. Шпичак, Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 4. С. 149-160. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4\(2\)-149](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4(2)-149)
- [18] СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1023282-20?lang=uk#Text>
- [12] Vasenda, M. M. (2013). Suchasnyi stan vyrobnytstva fitopreparativ [Modern status of the production of phytopreparations]. *Farmatsevychnyi chasopys*, (4), 143-147. [in Ukrainian]. Khokhlova, K. O., Vyshnevskaya, L. I., Naboka, O. I., & Harna, S. V. (2012). Obhruntuvannya skladu nastoiky skladnoi "Aterofit-norma" dlia terapii sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Rationale for the composition of the complex "Aterophyt-norma" tincture for the treatment of cardiovascular diseases]. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 7(4), 212-217. [in Ukrainian].
- [13] Beley, S. Ya., Hroshovyi, T. A., & Beley, N. M. (2017). Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression mixture and some quality indicators of tablets based on Malva Sylvestris L. and Plantago lanceolata L. dry extracts. *Farmatsevychnyi chasopys*, (4), 41-49. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.4.8377>
- [14] Shymorova, Yu. Ye., & Kyslychenko, V. S. (2020). *Protyzapalny zasib na osnovi pasternaku posivnoho* [Anti-inflammatory agent based on parsnip (Ukraine Patent UA 139957)]. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1412590/>
- [15] Symonenko, N., Shpychak, O., Mishchenko, O., Kyslychenko, V., Shpychak, T., & Grashchenkova, S. (2022). Antioxidant and anti-cytolytic activity of parsnip (*Pastinaca sativa* L.) herb thick extract in conditions of catecholamine myocardiodystrophy in rats. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (1), 70-76. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253546>
- [16] Symonenko, N. A., Shpychak, O. S., Slipchenko, H. D., & Ruban O. A. (2021). Obhruntuvannya vyboru dopomizhnykh rechovyn pry stvorenni tabletok na osnovi pasternaku posivnoho travy ekstraktu [Justification for the choice of excipients in the creation of tablets based on pasternax of seeding thick extract]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(4), 149-160. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4\(2\)-149](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4(2)-149)
- [17] Ministry of Health of Ukraine. (2020). ST-N MOZU 42-4.0:2020 Likarski zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka [ST-N MoHU 42-4.0:2020 Standardization Medicinal Products. Good manufacturing practice]. [in Ukrainian]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1023282-20?lang=en#Text>

## References

- [1] Korniiivskiy, Yu. I., Kraidashenko, O. V., Krasko, M. P., Bohuslavskaya, N. Yu., & Korniiivska, V. H. (2017). *Fitoterapiia v kardiologii* [Phytotherapy in cardiology]. Zaporizhzhia : ZSMU. [in Ukrainian].
- [2] GBD 2019 Viewpoint Collaborators (2020). Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1135-1159. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31404-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31404-5)
- [3] Nascimento, B. R., Brant, L. C. C., Moraes, D. N., & Ribeiro, A. L. P. (2014). Global health and cardiovascular disease. *Heart*, 100(22), 1743-1749. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306026>
- [4] World Health Organization. (n.d.). *Cardiovascular diseases*. [http://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](http://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
- [5] Kovalenko, V. M. (Ed.). (2018). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannya. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannya* [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment] (3rd ed.). Morion. [in Ukrainian].
- [6] Terenda, N. O. (2015). Tendentsii ta prohnoz poshyrenosti stenokardii ta infarktu miokarda v Ukraini [Prognostic estimation of incidence and prevalence of diseases of circulatory system]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, (3), 35-40. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2015.3.5763>
- [7] Nemchenko, A. S., & Kurylenko, Yu. Ie. (2018). Marketynhovi doslidzhennia farmatsevychnoho rynku likarskykh zasobiv dlia likuvannya sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [Marketing research of pharmaceutical market of medicines for treatment of cardiovascular diseases]. *Farmatsevychnyi chasopys*, (2), 77-81. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.2.9086>
- [8] Bidnenko, O. S. (2017). *Rozrobka i standartyzatsiia tabletok "Anhiolin"* (Dis. kand. farm. nauk) [Development and standardization of Angiolin tablets (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [9] Mostovoi, Yu. M., Chekman, I. S., Stepaniuk, A. H., & Burdeina, L. V. (2012). *Arterialna hipertenziiia, ishemichna khvoroba sertsia, sertseva nedostatnist : diahnozyka, klinika, likuvannya* [Arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure: diagnosis, clinic, treatment]. Vinnytsia : DP "DKF". [in Ukrainian].
- [10] Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., Heorhiants, V. A., Kotov, A. H., Prokopenko, T. S., Vasyliieva, O. A., Hlushchenko, A. V., Drozdova, O. O., Kolesnikov, O. V., Prokopenko, Yu. S., Savchenko, L. P., Mishchenko, V. A., & Bondarieva, L. V. (2016). *Suchasna fitoterapiia* [Modern phytotherapy]. Kharkiv : Drukarnia Madryd. [in Ukrainian].
- [11] Popova, N. V., Litvenenko, V. Y., & Kutsanyan, A. S. (2016). *Lekarstvennye rasteniya mirovoi flory* [Medicinal plants of the world flora]. Kharkov : Disa-plyus. [in Russian].



# Development of a spectrophotometric technique for the quantitative determination of ademol

S. I. Semenenko<sup>1,2,A,D</sup>, K. P. Miedviedieva<sup>1,B-C</sup>, S. O. Vasiuk<sup>1,E-F</sup>, B. S. Burlaka<sup>1,B,D</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, 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

According to statistics, craniocerebral injuries are often the cause of disability among the population. The choice of medicines for traumatic brain injuries is one of the most difficult problems in the complex treatment of such patients. Ademol (1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride) is a promising medicinal substance that has a huge positive therapeutic effect of a protective act on the damaged brain and can be presented in medicinal preparations in different dosages. Therefore, the urgent task is the development of highly accurate, reliable, affordable, and fast methods of quantitative determination of ademol.

**The aim** of the work is to study the optimal conditions for the “ademol – bromocresol green” reaction and to develop an express, sensitive and easy-to-implement method for the quantitative determination of ademol.

**Materials and methods.** Bromocresol green (BCG) grade “chemically pure” and acetone grade “pure for analysis” were used as reagents and solvents. Analytical equipment: spectrophotometer Specord 200, electronic scales AVT-120-5DM, ultrasonic bath Elmasonic E 60H, class A measuring vessels.

**Results.** A new method of quantitative determination of ademol by the spectrophotometric method was developed. The optimal conditions of the flow between the substance to be determined and the reagent have been studied, the concentration limits have been established, in which subordination to the basic law of light absorption is observed. A forecast of the complete uncertainty of the results of the specified method of quantitative determination was made to assess the correctness of the reproduction of the developed method in other laboratories. The proposed method is relevant according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Conclusions.** According to the experimental data, the method of quantitative determination of ademol can be correctly reproduced and suitable for use.

**Key words:** spectrophotometry, analysis, ademol, bromocresol green, State Pharmacopoeia of Ukraine, validation.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 28–32**

## Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення адемолу

С. І. Семененко, К. П. Мєдведєва, С. О. Васюк, Б. С. Бурлака

За статистику, черепно-мозкові травми часто стають причиною інвалідності серед населення. Вибір лікарських засобів при травматичних ушкодженнях головного мозку – одна з найскладніших проблем у комплексі лікування таких хворих. Адемо́л (1-адамантілетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид) – перспективна лікарська речовина, що має позитивний терапевтичний ефект захисної дії на мозок при його ураженні, може міститися в лікарських препаратах різного дозування. Тому актуальним завданням є розроблення точної, достовірної, доступної та швидкої методики кількісного визначення адемо́лу.

**Мета роботи** – вивчення оптимальних умов перебігу реакції «адемо́л – бромкрезоловий зелений» і розроблення експресної, чутливої та простої для виконання методики кількісного визначення адемо́лу.

**Матеріали та методи.** Як реактив і розчинник використовували бромкрезоловий зелений (БКЗ) кваліфікації «х. ч.», ацетон кваліфікації «ч. д. а.». Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні AVT-120-5DM, ультразвукова баня Elmasonic E 60H, мірний посуд класу А.

**Результати.** Розробили нову методику кількісного визначення адемо́лу спектрофотометричним методом. Вивчили оптимальні умови перебігу реакції між речовиною, що визначали, та реагентом, а також встановили межі концентрацій, у яких спостерігали підпорядкованість основному закону світлопоглинання. Здійснили прогноз повної невизначеності результатів цього методу кількісного визначення для оцінювання коректності відтворення розробленої методики в інших лабораторіях. Запропонована методика є актуальною за вимогами Державної фармакопеї України.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/267437>

UDC 543.42.062:615.256.5

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.267437](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267437)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 28–32**

**Key words:** spectrophotometry, analysis, ademol, bromocresol green, State Pharmacopoeia of Ukraine, validation.

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

Received: 21.11.2022 // Revised: 15.12.2022 // Accepted: 10.01.2023

**Висновки.** Згідно з експериментальними даними, методика кількісного визначення адемолу може бути коректно відтворена та придатна для використання.

**Ключові слова:** спектрофотометрія, аналіз, адемоп, бромкрезоловий зелений, Державна фармакопея України, валідація.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 28–32**

Traumatic brain injury (TBI) in practical health care today is called a “silent epidemic” due to the growing scale of this problem, low awareness of its significance, and incomplete epidemiological data [1]. Today, the main component of intensive therapy for TBI is a therapy that includes a number of measures aimed at preventing the development and correcting the manifestations of homeostasis disturbances that accompany traumatic brain damage. According to modern ideas, appropriate protection of the brain against the background of traumatic damage can be provided by cerebroprotectors [2,3]. The search for new substances, which could become the basis for the creation of a new domestic cerebroprotective agent, is an urgent task of pharmacology and does not raise doubts about its expediency [4].

The positive therapeutic effect that was obtained against the background of experimental TBI from the therapy with ademol – 1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (adamantane derivative), an in-depth study of additional influencing factors [5] and the prospects of using ademol as a neuroprotective agent [6], necessitates the development of quality control methods for this medicinal substance.

The use of modern physical-chemical methods of analysis allows to ensure of the appropriate level of quality control of medicinal products at all stages of production – from the substance to the finished product. Therefore, for modern pharmaceutical analysis, an urgent goal is the development of highly accurate, accessible, and express methods of quantitative determination of medicinal substances, both in the substance and in the composition of medicinal preparations.

At the moment, no information has been found regarding the availability of an express, sensitive and selective method for the quantitative determination of ademol. The described HPLC method for the quantitative determination of memantadine hydrochloride (another adamantane derivative) in tablets is characterized by high sensitivity, but at the same time, it is difficult to perform and requires expensive equipment [7]. Existing spectrophotometric methods for the quantitative determination of amantadine hydrochloride (adamantane derivative) [8–10] have inherent availability and selectivity, but some of them are time-consuming (for example, extractive techniques) and require additional sample preparation steps, while others use unavailable reagents.

Therefore, the expediency of developing new, simple, express methods for the quantitative determination of ademol as a promising neuroprotective agent is beyond doubt.

## Aim

The aim of the work is to develop a convenient, economical, sensitive method of quantitative determination of ademol by reaction with bromocresol green by the spectrophotometric method.

## Materials and methods

**Research objects, solvents, and equipment.** The object of the study is a working standard sample of ademol (PubChem CID – 2769721; UA/4845/01/01). As reagents and solvents, we used bromocresol green of the “chemically pure” qualification and acetone of the “pure for analysis” qualification. Analytical equipment: spectrophotometer Specord 200, electronic scales ABT-120-5DM, class A measuring vessels.

Determination was developed on the basis of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

### The general method of quantitative determination of ademol.

A precise measure of ademol (0.03300 g) is placed in a measuring flask with a capacity of 100.0 ml, dissolved in 4.00 ml of purified water, and brought up to the mark with acetone, mixed. 1.00 ml of the resulting solution is placed in a volumetric flask with a capacity of 10.00 ml, treated with 1.50 ml of a 1.00 % acetone solution of bromocresol green, and brought up to the mark with acetone. The absorbance of the test solution is measured against the background of the compensating solution, which does not contain the test substance, at 410 nm.

## Results

Many factors influence the results of analytical reactions. Therefore, it is possible to objectively choose the optimal conditions for quantitative spectrophotometric analysis only after conducting preliminary studies. To develop a methodology for the quantitative determination of ademol based on the reaction with sulfonphthalein dye, the following factors that can affect the speed and completeness of the reaction were studied, namely, the composition of the solvent, the number of added reagents, the stability of the studied solutions over time.

When choosing a solvent, the solubility of the investigated substance and reagent, as well as the maximum value of the optical density of the obtained solutions, were taken into account. Analyzing data from the literature [11], acetone was chosen as the optimal solvent, in the presence of a small amount of purified water ( $\leq 4\%$ ), necessary for dissolving the amount of ademol.

In order to choose the optimal reagent for the development of a method for the quantitative determination of the studied medicinal substance, the spectra of interaction products with the most common sulfonphthalein dyes were compared. The main criterion for choosing a reagent was the maximum value of the optical density of the reaction product. Therefore, a 0.030 % water-acetone solution of ademol and 1.00 % solutions of sulfonphthalein dyes (bromocresol purple (BCP), bromothymol blue (BTB) and bromocresol green) in acetone were prepared. Next, 1.00 ml of the investigated solutions



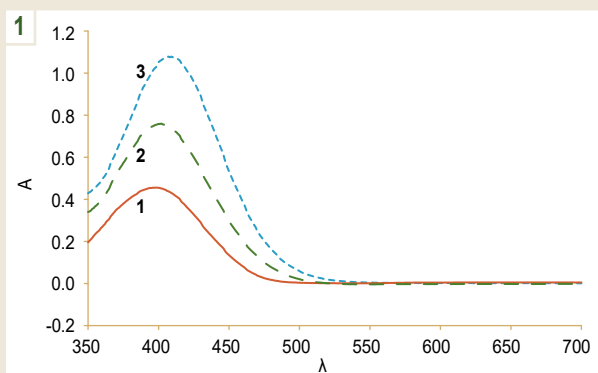


Fig. 1. Absorption spectra of the reaction products of ademol with BTB (1), BCP (2), BCG (3).

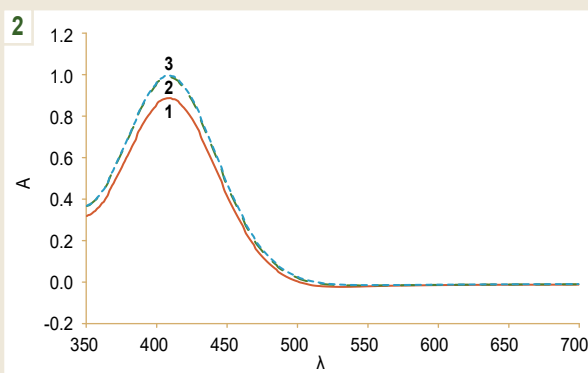


Fig. 2. The graph of the dependence of the absorption of the products of the ademol reaction on the amount of added 1.0 % BCG solution (1 – 1.00 ml; 2 – 1.50 ml; 3 – 2.00 ml).

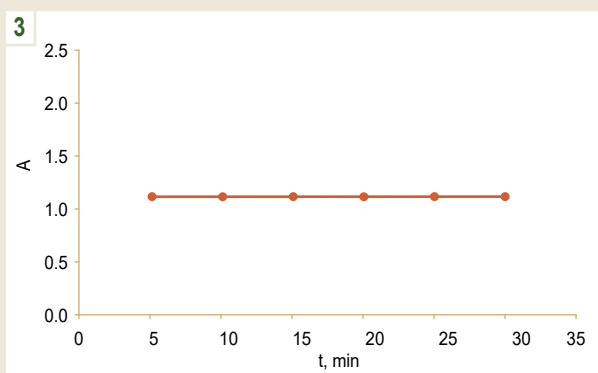


Fig. 3. Graph of dependence of the absorption of reaction products of ademol with BCG on time.

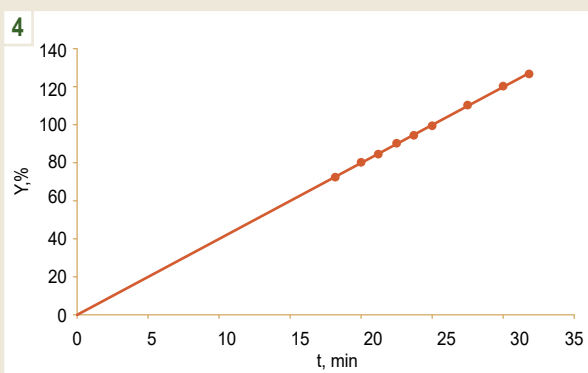


Fig. 4. Graph of the dependence of the optical density on the concentration of ademol.

were placed in 10.00 ml volumetric flasks, 1.00 ml of reagent was added, and acetone was brought up to the mark. The absorption of the obtained solutions was measured against the background of compensation solutions that did not contain the substance under study. According to Fig. 1, BCG showed the greatest activity in the reaction with ademol, therefore, for the further development of quantitative determination methods, we focused on this reagent.

The next stage of the study was to determine the amount of reagent required for the complete course of the reaction. It was established experimentally, based on the maximum yield of the reaction product, that is, on the basis of the maximum value of the optical density. For this, 1.00 ml of 0.030 % water-acetone solution of ademol and 1.00 ml were added to 10.00 ml volumetric flasks. 1.50 and 2.00 ml of 1.00 % acetone solution of BCG. The absorbance of the studied solutions was measured against the background of compensating solutions at 410 nm. Based on the obtained data, a graph of the dependence of the absorption value on the amount of the added reagent was plotted (Fig. 2).

As can be seen from the graphical dependence, the optical density of the investigated solutions increases from 1.00 to 1.50 ml, but when the volume of the added reagent increases from 1.50 to 2.00 ml, the optical density of the obtained solu-

tions does not increase at all. Therefore, a reagent volume of 1.50 ml was chosen for the further development of the method of quantitative determination of ademol.

At the next stage of the research, the stability of the analyzed solutions over time was investigated. To do this, the optical density of the obtained solutions was measured under optimal conditions for 30 min with an interval of 5 min. It was established that the studied solutions are stable for at least 30 minutes (Fig. 3).

**Linearity and range of application of the technique.** Linearity was determined within the limits of concentrations in which obedience to Beer's law is observed, namely 0.0024–0.0042 g/100 ml. Solutions with a known concentration were obtained by diluting a standard 0.033 % ademol solution to 0.70 ml, 0.80 ml, 0.85 ml, 0.90 ml, 0.95 ml, 1.00 ml, 1.10 ml, 1.20 ml, 1.30 ml were placed in flasks with a capacity of 10.00 ml, treated with 1.50 ml of a 1.00 % acetone solution of bromocresol green, brought up to the mark with acetone and determined according to the above general method [12]. Based on the obtained data, a graph of the dependence of absorption on the concentration of the substance under study was constructed (Fig. 4).

Parameters of linear dependence were calculated using least squares regression analysis [13].

**Table 1.** Parameters of linear dependence

Parameters	Value
Regression equation	$A = b \cdot C + a$
Angular coefficient $b$	1.0013
Free member $a$	0.2218
$s_b$	0.7711
$s_a$	0.0078
Correlation coefficient $r$ ( $n = 9$ )	0.9998
$s_{x,0}$ (%)	0.4032

**Table 2.** Prediction of the uncertainty of the method sample preparation

Sample preparation operation	Calculation formula parameter	Uncertainty, %
<b>The investigated solution</b>		
1) Taking the weight	$m_0$	0.20 mg/33 mg · 100 % = 0.60 %
2) Bring to volume in a 100 ml volumetric flask	100	0.12 %
3) Taking a 1 ml aliquot with a pipette	1	0.74 %
4) Bring to volume in a 10 ml volumetric flask	10	0.50 %
$\Delta_{SP} = \sqrt{(0.60^2 + 0.12^2 + 0.74^2 + 0.50^2)} = 1.08 \%$		

Found:  $y_i = 1.0013 x_i + 0.2218$ . Obtained values: coefficients  $b$ ,  $a$ , standard deviations for  $b$  and  $a$ — $s_b$ ,  $s_a$ , the residual standard deviation  $s_{x,0}$  (%) and the correlation coefficient  $r$  are given in the *Table 1*.

The closer the absolute value  $|r|$  to unity, the less random the observed linear relationship between  $x$  and  $y$  values. According to literature data and previously performed calculations, the correlation coefficient for this linear dependence must meet the criterion and be  $\geq 0.9784$ .

The statistical quality of the obtained model is characterized by the residual standard deviation  $s_y$ , which has the dimension of the signal, or the residual standard deviation along the abscissa  $s_{x,0}$ , which has the same dimension as the substance content. According to the SPU,  $s_{x,0}$  (%) should not exceed 0.7917 ( $\Delta As/t(95;n-2)$ ), which also meets the proposed criteria.

Thus, based on the obtained data, the linearity of the method is confirmed in the entire specified concentration interval, and the range of application of the method is 70–130 % of the nominal concentration of ademol.

**Complete uncertainty of the analytical technique.** Usually, the development of the technique is carried out in one laboratory, the level of equipment of which may be significantly higher than the permissible SPU [13], therefore, when reproducing this technique in another laboratory, the technique will give incorrect results. To exclude this, a forecast of the full uncertainty of the analysis results must be made, which should not exceed the maximum permissible uncertainty of the analysis results  $\max \Delta As$  [14].

The formula for calculating the total uncertainty forecast is given below.

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)},$$

where  $\Delta_{SP}$  – the uncertainty of the sample preparation method;

$\Delta_{FAO}$  – predicted uncertainty of the final analytical operation (0.70 % for spectrophotometry in the visible region of the spectrum).

The prediction of the uncertainty of sample preparation ( $\Delta_{SP}$ ) of the determination of the ademol content is given in the *Table 2*.

Having analyzed the *Table 2*, it can be seen that the most important uncertainty in sample preparation is introduced by operations 1 – weighing the sample to prepare the analyzed solution, 3 – taking an aliquot with pipettes of 1.00 ml, as well as 4 – bringing it to volume in volumetric flasks at 10.00 ml.

This distribution of the uncertainty of sample preparation is quite typical and acceptable for the quantitative determination of medicinal substances.

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)} = \sqrt{(1.08^2 + 0.70^2)} = 1.28 \%$$

Therefore, the predicted total uncertainty of the results of the analysis of the quantitative determination of ademol in the substance (1.28 %) does not exceed the maximum permissible uncertainty of the methodology for substances (1.50 %) and meets the requirements of the SPU.

## Discussion

Summarizing the literature data reviews, no information has been found regarding the availability of any methods for the quantitative determination of ademol, and the presented spectrophotometric methods for determination another adamantane derivatives in UV and visible spectrum usually require increasing selectivity [8] or based on reactions which require special conditions and additional procedures such as extraction [9], pH control, etc.

The accuracy and selectivity of chromatographic methods [7] are not in doubt, but the sustained sample preparation stage, high cost of equipment, and consumables reduce their availability.

Therefore, the development of direct, non-extractive, selective, and sensitive spectrophotometric methods for the quantitative determination of ademol is certainly a promising area for improving the quality control of pharmaceuticals.

The actuality of developed new, simple, express method for the quantitative determination of ademol as a promising neuroprotective agent is beyond doubt.

The use of aqueous, aqueous-acetone solutions, in terms of “green chemistry”, is one more advantage of the developed method, more rational than using only organic solvents, taking into account the solubility of the interacting products.

And of course, it is appropriate to implement the research results in practical pharmacy, analysis of future dosage forms with ademol.

## Conclusions

1. A sensitive, economical, and rapid spectrophotometric method for the quantitative determination of ademol by reaction with bromocresol green was developed, the optimal conditions for the course of the interaction were investigated, the limits of concentrations in which obedience to Beer's law observed were determined, the parameters of linear dependence were calculated according to the requirements of the SPU.

2. A forecast of the complete uncertainty of the results of the specified method of quantitative determination was made to assess the correctness of the reproduction of the developed method in other laboratories.

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Information about the authors:

Semenenko S. I., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3148-2199](https://orcid.org/0000-0003-3148-2199)

Miedvedieva K. P., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7260-5728](https://orcid.org/0000-0001-7260-5728)

Vasiuk S. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1569-9374](https://orcid.org/0000-0002-1569-9374)

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

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

### Відомості про авторів:

Семененко С. І., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Медведєва К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бурлака Б. С., д-р фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## References

- Li, C. Y., Karmarkar, A., Adhikari, D., Ottenbacher, K., & Kuo, Y. F. (2018). Effects of Age and Sex on Hospital Readmission in Traumatic Brain Injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(7), 1279-1288. e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.12.006>
- Han, J., Yang, F., Jiang, W., Zhang, G., Liu, Z., Liu, X., Xia, F., Bai, Y., He, J., Chao, M., & Zhao, G. (2012). Hydroxyethyl starch 130/0.4 and sodium chloride injection as adjunctive therapy in patients with cerebral hypoperfusion. *BMC neurology*, 12, 127. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-127>
- Oddo, M., Poole, D., Helbok, R., Meyfroid, G., Stocchetti, N., Bouzat, P., Cecconi, M., Geeraerts, T., Martin-Loeches, I., Quintard, H., Taccone, F. S., Geocadin, R. G., Hemphill, C., Ichai, C., Menon, D., Payen, J. F., Perner, A., Smith, M., Suarez, J., Videtta, W., ... Citerio, G. (2018). Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive care medicine*, 44(4), 449-463. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5086-z>
- Semenenko, S. I., Khodakivsky, O. A., Semenenko, O. M., Yakovleva, O. O., & Semenenko, N. O. (2019). Otsinka neiroprotektivnykh vlastyvoستي Ademolu v umovakh eksperymentalnoi cherepno-mozkovoї travmy [Evaluation of neuroprotective properties of Ademol with experimental traumatic brain injury conditions]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 23(2), 209-211. [in Ukrainian]. [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedikal-2019-23\(2\)-04](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedikal-2019-23(2)-04)
- Semenenko, S., Semenenko, A., Redkin, R., & Semenenko, I. (2022). Otsinka molekuliarnoi mishi adenolu metodom khemoinformatyky [Evaluation of molecular target of ademol by chemoinformatic method]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*, 17(7), 37-41. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244593>
- Semenenko, S. I., Semenenko, A. I., & Yakovleva, O. O. (2020). Efficacy of ademol in experimental cranial injury on the effect of oxidative stress. *Infusion & Chemotherapy*, (3.1), 71-72. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3.1-59>
- Piponski, M., Stoimenova, T. B., Stefov, S., Balkanov, T., Serafimovska, G. T., & Logoyda, L. (2020). Development of a novel, fast, simple, nonderivative HPLC method with direct UV measurement for quantification of memantine hydrochloride in tablets. *Journal of separation science*, 43(17), 3482-3490. <https://doi.org/10.1002/jssc.202000592>
- Sobczak, A., Muszalska, I., Rohowska, P., Inerowicz, T., Dotka, H., & Jelińska, A. (2013). Determination of adamantane derivatives in pharmaceutical formulations by using spectrophotometric UV-Vis method. *Drug development and industrial pharmacy*, 39(5), 657-661. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.684391>
- Varu, H. L., Kapuriya, N. P., Bhalodia, J. J., Patel, R. B., Bapodra, A. H., & Ambasana, M. A. (2022). An Expedient Spectrophotometric Estimation of Memantine Hydrochloride by Facile Derivatization Using N, N-Dimethyl Aniline. *Journal of Analytical Chemistry*, 77(11), 1433-1439. <https://doi.org/10.1134/S1061934822110144>
- Amin, A. H., Sheikh, R. E., Fattah, G. M. A., Ali, M., Abdelnaby, B. M., & Gouda, A. A. (2022). Spectrophotometric methods for the quantitative determination of memantine hydrochloride in pure form and pharmaceutical formulations. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(2), 206-214. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i2.43924>
- Zhuk, Yu. M. (2016). *Rozrobka spektrofotometrychnykh metodyk kilksnogo vyznachennia likarskykh rehovyn shcho mistiat vtorynnu ailfatychnu aminohrupu*. Dysertatsiia kandydata farmatsevtichnykh nauk [Spectrophotometric method development for the quantitative determination of drugs containing the secondary aliphatic amino group (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. Zaporizhzhia, Zaporizhzhia State Medical University. [in Ukrainian].
- Ermer, J. (2015). *Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice*. Wiley-VCH.
- State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (Vol. 1, 2nd ed.). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- Grisodub, A. I. (2016). *Standartizovannye protsedury validatsii metodik kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv* [Standardized procedures for the validation of drug quality control methods]. Ukrainskii nauchnyi farmakopeinyi tsentr kachestva lekarstvennykh sredstv. [in Russian].



## Порівняльні дослідження специфічної активності м'яких лікарських форм міноксидилу для трихологічної практики

В. В. Гладішев<sup>1,A</sup>, О. Б. Харапонова<sup>2,B</sup>, А. Д. Дюдюн<sup>3,E</sup>, І. О. Пухальська<sup>1,C</sup>,  
С. А. Гладішева<sup>1,B</sup>, А. В. Курінний<sup>1,F</sup>, Г. П. Лисянська<sup>1,D</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, Україна, <sup>3</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, м. Дніпро, Україна

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

Лікування та профілактика випадання волосся впродовж тривалого часу становить серйозну естетичну проблему для населення. Це пов'язано з істотним поширенням патології та її небажаних медико-соціальних наслідків. Фармакотерапевтичний арсенал препаратів, що використовують у трихологічній практиці, дуже обмежений, а ефективність багатьох із них невелика або сумнівна. Периферичний вазодилататор міноксидил – одна з небагатьох лікарських речовин, застосування яких доказово стимулює ріст волосся. Кількість препаратів міноксидилу, що дозволені Міністерством охорони здоров'я до використання в Україні, мінімальна, це здебільшого рідкі лікарські форми для зовнішнього застосування. Враховуючи це, співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних і біофармацевтичних досліджень запропонували раціональні рецептури та технології двох нових м'яких апікаційних лікарських форм міноксидилу: крему 2 % для зовнішнього застосування на емульсійній основі та шампуню гелеподібного для стабілізації процесу росту волосся та відновлення волоссяного покриву в чоловіків і жінок, які хворі на андрогенну alopecію.

**Мета роботи** – дослідження специфічної активності запропонованих топічних лікарських форм міноксидилу.

**Матеріали та методи.** Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальний крем із міноксидилом 2 % на емульсійному носії та шампунь гелеподібний, що містить 1 % міноксидилу, в поєднанні з фітоекстрактами хмелю та лопуха, а також відповідні склади-плацебо. Склади топічних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу науково обґрунтовані, забезпечують їхні оптимальні фармакотехнологічні, біофармацевтичні, консистентні та споживчі властивості. Специфічну активність лікарських м'яких засобів міноксидилу оцінювали, вивчаючи рівні їхньої фолікулопротективної та рістстимулювальної дії. Як препарати порівняння застосували спрей для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина), що містить 2 % міноксидилу, та антиалопеційний шампунь «Dove» («Unilever», Німеччина) відповідно.

**Результати.** Виявили, що крему з міноксидилом 2 % для топічного використання, як і референс-препарату «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина), притаманна значна рістстимулювальна дія, що статистично значущо посилює ріст волосся в експериментальних тварин, починаючи вже з 3–4 доби застосування. Шампунь «Трихломін» також має достовірний вплив на ріст волосся в експериментальних тварин, і також із 3–4 доби призначення. Сила рістстимулювального ефекту, зафіксована під час застосування шампуню «Трихломін», вірогідно перевершує дію референтного шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина). Результати показали вірогідну фолікулостимулювальну дію досліджених препаратів міноксидилу під час лікування експериментальної alopecії та їхній позитивний вплив на вагу та структуру шерсті лабораторних тварин. Експериментально підтверджено фолікулопротективну активність шляхом упорядкування різних ланок метаболізму дерми в експериментальних лікарських форм міноксидилу (крем 2 % і шампунь гелеподібний). Застосування крему 2 % із міноксидилом і препаратів порівняння (шампуню «Dove» та спрею «Пілфуд Босналек») не призводить до нормалізації показників енергетичного обміну дерми. Втім, спостерігали позитивний вплив шампуню «Трихломін», що пов'язано з наявністю в складі фармакотерапевтичного засобу рослинно-антиоксидантного комплексу та потенціювання його дії з міноксидилом.

**Висновки.** Доведена виражена фолікулопротективна та рістстимулювальна дії апікаційних м'яких лікарських форм міноксидилу (шампуню 1 % на гелевій основі та крему 2 % на емульсійному носії) в процесі терапії експериментальної alopecії в білих щурів. Виявили, що значущу статистично зіставну рістстимулювальну дію зі своїм препаратом порівняння – спреєм для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина) – чинить крем із міноксидилом 2 % для топічного використання. Рістстимулювальний ефект, що спостерігали під час використання шампуню «Трихломін», достовірно перевершує такий від застосування референс-препарату – шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина). Визначили статистично значущу перевагу шампуню «Трихломін» за силою рістстимулювальної дії порівняно з шампунем «Dove» (Unilever, Німеччина), що є референтним засобом. Доведено наявність в обох експериментальних лікарських форм міноксидилу (крему 2 % і шампуню гелеподібного) фолікулопротективної дії шляхом упорядкування різних ланок метаболізму дерми. Шампунь «Трихломін» має більш виражений ефект внаслідок композиціонування в фармакотерапевтичному засобі міноксидилу з рослинно-антиоксидантними комплексами. Застосування крему 2 % з міноксидилом і препаратів порівняння (шампуню «Dove» і спрею «Пілфуд Босналек») вірогідно не впливає на досліджені показники енергетичного обміну дерми.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273705>

UDC 615.454:615.263.6]:616.594.1

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273705](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273705)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 40–46

Key words: alopecia, minoxidil, mild application drugs, growth-stimulating, follicle-protective effect.

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

Received: 30.01.2023 // Revised: 15.02.2023 // Accepted: 28.02.2023

**Ключові слова:** алопеція, міноксидил, м'які апікаційні лікарські засоби, рiстстимульовальна, фолікулопротективна дія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С.40–46**

### Comparative studies of the specific activity of soft dosage forms minoxidil for trichological practice

V. V. Hladyshev, O. B. Kharaponova, A. D. Diudiun, I. O. Pukhalska, S. A. Hladysheva, A. V. Kurinnyi, H. P. Lysianska

The treatment and prevention of hair loss have been a serious aesthetic problem for the population for a long time due to the widespread occurrence of the condition and its undesirable medical and social consequences. The pharmacotherapeutic options for trichological practice are very limited, and the effectiveness of many of these drugs is small or questionable. The peripheral vasodilator minoxidil is one of the few medicinal substances that has been proven to stimulate hair growth. However, the number of minoxidil preparations allowed by the Ministry of Health for use in Ukraine is minimal and mainly represented by rare dosage forms for external use. Considering the above, the employees of the Department of Medicines Technology at Zaporizhzhia State Medical University have proposed rational formulations and technologies for two new soft dosage forms of minoxidil – a 2 % cream for external use based on an emulsion, and a shampoo in gel form – based on complex physical-chemical, pharmaco-technological, rheological, and biopharmaceutical research. These formulations are intended to stabilize hair growth and restore hair coverage in men and women suffering from androgenic alopecia.

**The aim** of this research is to study the specific activity of the proposed topical dosage forms of minoxidil.

**Materials and methods.** Experimental cream with 2 % minoxidil on an emulsion carrier and a gel-like shampoo containing 1 % minoxidil combined with phytoextracts of hops and burdock, as well as corresponding placebo compositions, were used as objects of preclinical studies. The compositions of the topical minoxidil pharmacotherapeutic agents are scientifically based, ensuring their optimal pharmacotechnological, biopharmaceutical, and consistent consumer properties. The study of the specific activity of soft medicinal forms of minoxidil for external use was carried out by evaluating their growth-stimulating and follicle-protective activity. "Pilfood Bosnalek" spray for external use (Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina), containing 2 % minoxidil, was used as a reference drug when studying the growth-stimulating effect of 2 % cream for external use with minoxidil. The reference drug in the study of the similar activity of the gel-like shampoo "Trichlomine" was the shampoo against hair loss "Dove" (Unilever, Germany).

**Results.** It has been found that a 2 % minoxidil cream for topical use, when used together with the reference drug "Pilfood Bosnalek" (Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina), has a significant hair growth-stimulating effect, which statistically significantly increases hair growth in experimental animals from as early as 3–4 days of use. The shampoo "Trichlomine" also has a significant effect on hair growth in experimental animals, with results observed from 3–4 days of use. Furthermore, the strength of the hair growth-stimulating effect observed from the use of "Trichlomine" shampoo significantly exceeds that of the reference "Dove" shampoo (Unilever, Germany). These results demonstrate the presence of significant follicle-stimulating activity in the tested minoxidil preparations for treating experimental alopecia and their positive effects on the weight and structure of laboratory animal fur. The follicle-protective activity of experimental minoxidil dosage forms (2 % cream and gel-like shampoo) was also experimentally confirmed, due to the regulation of various metabolic pathways in the dermis. The use of 2 % minoxidil cream and comparison preparations ("Dove" shampoo and "Pilfood Bosnalek" spray) did not result in the normalization of the investigated indicators of dermal energy metabolism. However, a positive effect of "Trichlomine" shampoo was found, which is associated with the presence of a plant antioxidant complex in the pharmacotherapeutic agent and its potentiating effect with minoxidil.

**Conclusions.** It was found that the application of soft dosage forms of minoxidil (2 % emulsion-based cream and 1 % gel-based shampoo) exhibited pronounced growth-stimulating and follicle-protective activity in the model of experimental alopecia in white rats. At the same time, it was established that the cream with minoxidil 2 % for external use and the reference spray for external use "Pilfood Bosnalek" (Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina) have a significant statistically comparable growth-stimulating effect. The strength of the growth-stimulating effect recorded from the use of the "Trichlomine" shampoo significantly exceeded the effect of the reference shampoo "Dove" (Unilever, Germany). It was found that both experimental medicinal forms of minoxidil (2 % cream and gel-like shampoo) had a follicle-protective effect by normalizing various links of dermis metabolism. The most pronounced effect in this regard was recorded in the shampoo "Trichlomine", which contained not only minoxidil but also plant-antioxidant complexes. Application of 2 % cream with minoxidil, as well as reference drugs (spray "Pilfood Bosnalek" and shampoo "Dove"), did not have a reliable effect on the indicators of energy exchange of the dermis studied.

**Key words:** alopecia, minoxidil, mild application drugs, growth-stimulating, follicle-protective effect.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 40–46**

Проблема лікування та профілактики алопеції – захворювання, пов'язаного з випаданням волосся на голові, – серйозна проблема сучасної дерматології. Це пов'язано з істотною поширеністю патології, низькою ефективністю терапевтичних заходів, частим і раптовим виникненням рецидивів, що зумовлюють дискомфортні умови для життя пацієнта. Оскільки етіологія алопеції досі остаточно не встановлена, то для її лікування використовують здебільшого препарати паліативної фармакотерапії: кортикостероїди, імуносупресанти, кремнійорганічні препарати, препарати цинку, препарати на основі подразнювальних речовин [1,2]. Тільки одна група препаратів, а саме периферичні вазодилататори, є патогенетичними засобами,

найбільш ефективний (за даними численних клінічних досліджень, – єдиний) серед них, що сприяє відновленню росту волосся, – міноксидил [3,4]. Арсенал фармакотерапевтичних засобів для профілактики та терапії алопеції на основі міноксидилу, що використовують у сучасній вітчизняній медицині, дуже малий, це рідкі лікарські форми для зовнішнього застосування імпортного походження [5,6].

Отже, актуальним і своєчасним для вітчизняної фармацевтичної науки є розроблення м'яких лікарських форм міноксидилу для зовнішнього застосування, що мають вищу ефективність внаслідок пролонгації ефекту та дають змогу компенсувати дефіцит ефективних й нешкідливих трихологічних препаратів.

Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і реологічних досліджень запропонували раціональні склади та технології виготовлення м'яких фармакотерапевтичних засобів з міноксидилом – крему 2 % для зовнішнього застосування на емульсійній основі та шампуню гелеподібного для стабілізації процесу росту волосся, відновлення волоссяного покриву в чоловіків і жінок, які хворі на андрогенну алопецію [7–10].

## Мета роботи

Дослідження специфічної активності запропонованих топічних лікарських форм міноксидилу.

## Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальний крем із міноксидилом 2 % на емульсійному носії та шампунь гелеподібний, що містить 1 % міноксидилу в поєднанні з фітоекстрактами хмелю та лопуха, а також відповідні склади-плацебо. Склади топічних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу науково обґрунтовані та забезпечують їхні оптимальні фармакотехнологічні, біофармацевтичні, консистентні та споживчі властивості.

Специфічну активність лікарських м'яких засобів міноксидилу оцінили, дослідивши рівні їхньої фолікулопротективної та рістстимулювальної дії.

Розлади волоссяного росту моделювали шляхом перорального введення борної кислоти (5 мг/кг) протягом 14 діб, надалі в лабораторних тварин повністю голили шкіру на ділянці спини розміром 3 × 7 см. Як препарати порівняння використали спрей для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина), що містить 2 % міноксидилу, й антиалопеційний шампунь «Dove» («Unilever», Німеччина) відповідно.

У кожній дослідній групі було 10 тварин. Лікарські форми міноксидилу та препарати порівняння наносили на попередньо поголені ділянки спини лабораторних тварин упродовж 14 діб. Шампунями ділянки шкіри обробляли протягом 15–20 хв, потім змивали водою питною. Здійснювали щоденний моніторинг росту волосся. Через 15 діб відросле волосся видаляли за допомогою ножиць і бритви, зважували, мікроскопічно досліджували для визначення кількості дистрофічного волосся (за наявності в шерстинках загостреного кінчика).

Після виведення тварин з експерименту під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) дерму брали для біохімічних досліджень. Її гомогенізували за допомогою скляного гомогенізатора в 40-кратній кількості ізотонічного 0,15 М розчину калію хлориду за температури +4 °С. Мітохондріальну фракцію тканин виділяли на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) диференціальним центрифугуванням. Великі клітинні фрагменти мітохондріальної фракції видаляли центрифугуванням при 1000 г протягом 7 хв із наступним повторним центрифугуванням

супернатанту при 17 000 g упродовж 20 хв. Центрифугат, що одержали, зливали та зберігали при -80 °С. Ресуспендування мітохондрій, що седиментували, здійснили в бичачому сироватковому альбуміні (0,5 мг/мл), повторно осаджували при 17 000 g протягом 10 хв. Суспензія, що отримали, містила 40–60 мг білка/мл, її зберігали в замороженому стані при -80 °С. Для наступного визначення при -80 °С концентрацію білка в суспензії доводили до 0,5–1,0 мг/мл, використовуючи 0,6 М розчину хлорної кислоти з наступною нейтралізацією 5,0 М розчину калію карбонату.

Інтенсивність оксидативного стресу оцінювали після застосування експериментальних лікарських форм міноксидилу та референтних препаратів, визначаючи маркери окислювальної модифікації білка – альдегідфенілгідразонів (АФГ) і карбоксифенілгідразонів (КФГ), що є початковими та кінцевими продуктами цього процесу. Визначення вмісту вільних тіолів та активності глутатіонпероксидази (ГПП) дало змогу оцінити стан антиоксидантної системи. Рівень активності сукцинатдегідрогенази (СДГ), малату, пірувату й аденозинтрифосфату (АТФ), що є найбільш значущими інтермедіатами, визначали для оцінювання стану вуглеводно-енергетичного обміну.

## Результати

Дані про вплив досліджених лікарських форм із міноксидилом на зростання шерсті в тварин з експериментальною алопецією наведено в *таблицях 1, 2*.

Чинники можливої фолікулопротективної дії в експериментальних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу для топічного використання наведено в *таблицях 3, 4*.

Показники активності протеїнсинтезу за коефіцієнтом білок / амінокислоти, рибонуклеїнової кислоти (РНК), мітохондріального та цитоплазматичного білка, вільних амінокислот наведено в *таблицях 5–7*.

## Обговорення

Виявили значну рістстимулювальну дію крему з міноксидилом 2 % для зовнішнього застосування та спрею для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина); починаючи з 3–4 доби застосування, вони істотно поліпшують ріст шерсті в експериментальних тварин.

Експериментальні засоби міноксидилу та препарати порівняння сприяють достовірному покращенню росту й структури пошкодженої шерсті, зокрема остистого волосся білих щурів, особливо на 6–8 добу експерименту. Починаючи з 15 експериментальної доби, обидва досліджені засоби маніфестують оптимізацію основних інтегральних показників шерсті (збільшення маси депільованої шерсті з дослідної ділянки шкіри та зниження кількості остистої дистрофічної шерсті з загостреними кінцями).

Вірогідному впливу на ріст шерсті в експериментальних тварин, починаючи вже з 3–4 доби призначення,

**Таблиця 1.** Результати впливу крему з міноксидилом 2 % і спрею з міноксидилом 2 % «Пілфуд Босналек» (Боснія і Герцеговина) на ріст шерсті (мм) в експериментальних тварин

Доба	Контроль	Крем 2 % з міноксидилом	Спрей 2 % «Пілфуд Босналек»
1	–	–	–
2	–	–	–
3	–	1,40 ± 0,07*	1,40 ± 0,08*
4	1,00 ± 0,05	2,30 ± 0,11*	2,20 ± 0,12*
5	1,30 ± 0,08	3,80 ± 0,15*	3,20 ± 0,11*
6	2,00 ± 0,07	4,80 ± 0,20*	4,70 ± 0,40*
7	2,30 ± 0,08	6,20 ± 0,08*	6,40 ± 0,07*
8	3,00 ± 0,15	7,20 ± 0,02*	7,40 ± 0,05*
9	4,00 ± 0,07	7,50 ± 0,02*	7,50 ± 0,02*
10	5,20 ± 0,08	8,20 ± 0,04*	8,00 ± 0,01*
11	5,40 ± 0,15	8,80 ± 0,08*	8,80 ± 0,05*
12	6,00 ± 0,20	9,30 ± 0,07*	9,70 ± 0,05*
13	6,00 ± 0,20	9,80 ± 0,06*	9,80 ± 0,05*
14	6,30 ± 0,15	10,20 ± 0,07*	10,30 ± 0,05*

\*: p &lt; 0,05 щодо показників контрольної групи.

**Таблиця 2.** Результати впливу шампуню «Трихломін» і шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина) на ріст шерсті (мм) в експериментальних тварин

Доба	Контроль	Шампунь «Трихломін»	Шампунь «Dove»
1	–	–	–
2	–	–	–
3	–	1,00 ± 0,01* <sup>1</sup>	–
4	1,00 ± 0,05	2,10 ± 0,01* <sup>1</sup>	1,00 ± 0,02
5	1,30 ± 0,08	3,10 ± 0,004* <sup>1</sup>	1,70 ± 0,01
6	2,00 ± 0,07	4,50 ± 0,02*	2,10 ± 0,03
7	2,30 ± 0,08	6,10 ± 0,02* <sup>1</sup>	2,40 ± 0,01
8	3,00 ± 0,15	6,80 ± 0,02* <sup>1</sup>	3,20 ± 0,05
9	4,00 ± 0,07	7,20 ± 0,02* <sup>1</sup>	4,50 ± 0,02
10	5,20 ± 0,08	7,90 ± 0,02* <sup>1</sup>	5,60 ± 0,02
11	5,40 ± 0,15	8,80 ± 0,02* <sup>1</sup>	5,80 ± 0,03
12	6,00 ± 0,20	9,30 ± 0,01* <sup>1</sup>	6,10 ± 0,007
13	6,00 ± 0,20	9,70 ± 0,02* <sup>1</sup>	6,40 ± 0,05
14	6,30 ± 0,15	9,80 ± 0,02* <sup>1</sup>	7,80 ± 0,005

\*: p &lt; 0,05 щодо показників контрольної групи; 1: p &lt; 0,05 щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

також сприяє застосуванню шампуню «Трихломін». Зафіксована сила рістстимулювальної дії внаслідок застосування шампуню «Трихломін» достовірно перевершує таку після використання референс-шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина).

Наведені результати підтверджують вірогідну фолікулостимулювальну дію в досліджених засобів міноксидилу під час терапії експериментальної алопеції, що позитивно впливає на масу та структуру шерсті лабораторних тварин. Цей механізм дії препаратів міноксидилу пов'язаний зі збільшенням продукції монооксиду азоту, стимуляцією переходу волосяних фолікул у фазу росту (анаген) із фази спокою (телоген), вазодилатацією, оптимізацією трофіки волосяних цибулин і мікроциркуляції в шкірі. Показано, що шампунь «Трихломін» має найбільш виражену дію в цьому аспекті; це зумовлено наявністю в його складі композиції міноксидилу та рослинно-антиоксидантного комплексу.

Результати дослідження доводять наявність в обох фармакотерапевтичних засобів міноксидилу (шампунь гелеподібний і крем 2 %) фолікулопротективної дії шляхом нормалізації різних ланок дермального метаболізму. Так, дослідження енергетичного дермального метаболізму лабораторних тварин з експериментальною алопецією свідчать про найбільш значущі зміни в групі, де застосовували шампунь «Трихломін». Внаслідок його застосування протягом 14 діб спостерігали підвищення рівня АТФ, інтермедіатів аеробного окислення (пірувату й, особливо, малату), а також ключового ферменту енергетичного обміну – СДГ.

Застосування крему 2 % з міноксидилом, а також препаратів порівняння (шампуню «Dove» і спрею «Пілфуд Босналек») достовірно не вплинуло на досліджені показники дермального енергетичного обміну. Зафіксували позитивний вплив шампуню «Трихломін» на дермальний енергетичний метаболізм, зумовлений, очевидно, композиційною потенціуючою дією рослинно-антиоксидантного комплексу та міноксидилу. Вважаємо, що шляхом підвищення синтезу оксиду азоту (NO) у мітохондріях міноксидил стимулює активність ключових ферментів цитозольно-мітохондріальних шунтів енергії, а рослинно-антиоксидантний комплекс захищає цілісність мембран мітохондрій дерми від пошкоджувальної дії вільних радикалів.

У результаті дослідження активності оксидативного стресу та дермальної антиоксидантної системи підтверджено відповідну активність гелеподібного шампуню «Трихломін». Виявили значне зниження рівня інтенсивності окислювальної модифікації білка дерми, підвищення вмісту відновлених тіолів і пов'язаної з ними активності глутатіонпероксидази, що є тіозалежним антиоксидантним ферментом. Визначили помірне зниження маркера оксидативного стресу АФГ на тлі використання експериментального крему 2 % з міноксидилом і його препарату порівняння – спрею 2 % «Пілфуд Босналек» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина). Обидва досліджені препарати не впливали на показники антиоксидантної системи.

Експериментально доведено вірогідний вплив препаратів міноксидилу на білковий синтез. Спостерігали значне посилення анаболічних процесів на тлі інтенсифікації протеїнсинтезу в шкірі й, це особливо важливо,

**Таблиця 3.** Результати впливу крему з міноксидилом 2 % і спрею з міноксидилом 2 % «Пілфуд Босналек» (Боснія і Герцеговина) на якість і структуру волосся

Показник, одиниці вимірювання	Здорові тварини	Контроль	Крем 2 % з міноксидилом	Спрей 2 % «Пілфуд Босналек»
Вага шерсті з депільованої ділянки, мг	523,0 ± 21,2	377,8 ± 15,6	434,4 ± 12,3*	440,2 ± 15,1*
Відсоток остистого дистрофічного волосся з депільованої ділянки, %	10,0 ± 0,1	41,2 ± 2,8	22,3 ± 1,5*	27,1 ± 1,7*

\*:  $p < 0,05$  щодо показників контрольної групи.

**Таблиця 4.** Результати впливу шампуню «Трихломін» і шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина) на якість і структуру волосся

Показник, одиниці вимірювання	Здорові тварини	Контроль	Шампунь «Трихломін»	Шампунь «Dove»
Вага шерсті з депільованої ділянки, мг	523,0 ± 21,2	377,8 ± 15,6	487,2 ± 22,1* <sup>1</sup>	381,3 ± 18,2
Відсоток остистого дистрофічного волосся з депільованої ділянки, %	10,0 ± 0,1	41,2 ± 2,8	15,3 ± 1,0* <sup>1</sup>	32,2 ± 2,1*

\*:  $p < 0,05$  щодо показників контрольної групи; <sup>1</sup>:  $p < 0,05$  щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

**Таблиця 5.** Результати впливу м'яких фармакотерапевтичних засобів із міноксидилом і референтних препаратів на показники дермального енергетичного обміну

Група тварин	Піруват, мкмоль/г тканини	СДГ, нмоль/мг/хв	Малат, мкмоль/г тканини	АТФ, мкмоль/г тканини
Здорові тварини	0,51 ± 0,01	22,10 ± 1,10	0,31 ± 0,01	2,71 ± 0,09
Контроль	0,42 ± 0,02	12,10 ± 0,77	0,24 ± 0,01	1,90 ± 0,11
Крем 2 % з міноксидилом	0,44 ± 0,02	16,10 ± 0,62	0,26 ± 0,03	2,00 ± 0,12
Спрей 2 % «Пілфуд Босналек» (БіГ)	0,43 ± 0,04	15,20 ± 0,71	0,26 ± 0,05	2,02 ± 0,14
Шампунь «Трихломін»	0,48 ± 0,03	23,10 ± 0,20* <sup>1</sup>	0,30 ± 0,02* <sup>1</sup>	2,33 ± 0,11* <sup>1</sup>
Шампунь «Dove» (Unilever, Німеччина)	0,41 ± 0,05	13,00 ± 0,81	0,22 ± 0,03	1,93 ± 0,12

\*:  $p < 0,05$  щодо показників контрольної групи; <sup>1</sup>:  $p < 0,05$  щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

**Таблиця 6.** Результати впливу експериментальних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу для топічного використання та препаратів порівняння на показники маркерів окислювальної модифікації білка та стан дермальної антиоксидантної системи

Групи тварин	SH-групи, мкмоль/г білку	ГПР, мкмоль/мг/хв	АФГ, ум. од./г білка	КФГ, ум. од./г білка
Здорові тварини	24,2 ± 1,9	64,3 ± 4,7	5,5 ± 0,4	2,3 ± 0,1
Контроль	12,3 ± 1,1	44,2 ± 2,2	9,3 ± 0,3	4,7 ± 0,2
Крем 2 % із міноксидилом	16,6 ± 1,2*	47,2 ± 3,4	8,1 ± 0,4*	4,1 ± 0,3
Спрей 2 % «Пілфуд Босналек», БіГ	14,5 ± 1,1	46,4 ± 4,2	8,2 ± 0,3*	4,1 ± 0,5
Шампунь «Трихломін»	18,2 ± 1,7* <sup>1</sup>	51,3 ± 3,1* <sup>1</sup>	7,1 ± 0,3* <sup>1</sup>	3,2 ± 0,1* <sup>1</sup>
Шампунь «Dove» (Unilever, Німеччина)	12,8 ± 1,4	44,8 ± 2,7	9,1 ± 0,7	4,2 ± 0,4

\*:  $p < 0,05$  щодо показників контрольної групи; <sup>1</sup>:  $p < 0,05$  щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

**Таблиця 7.** Результати впливу експериментальних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу для топічного використання та препаратів порівняння на показники дермального протеїнсинтезу

Групи тварин	Цитоплазматичний білок, мг/г	Мітохондріальний білок, мг/г	РНК, мг/г	Амінокислоти вільні, мкг/г	Коеф. білок / сечовина
Здорові тварини	128,10 ± 1,88	16,80 ± 1,20	2,88 ± 0,01	2,11 ± 0,11	33,6
Контроль	110,20 ± 8,30	10,40 ± 1,10	2,00 ± 0,01	2,89 ± 0,17	26,9
Крем 2 % з міноксидилом	120,20 ± 7,70*	14,70 ± 1,20*	2,67 ± 0,02*	2,00 ± 0,13*	34,7
Спрей 2 % «Пілфуд Босналек», БіГ	118,70 ± 8,10*	13,90 ± 1,00*	2,61 ± 0,01*	2,09 ± 0,31*	33,9
Шампунь «Трихломін»	125,70 ± 8,50*	14,90 ± 1,00*	2,89 ± 0,01*	2,01 ± 0,11*	35,8
Шампунь «Dove» (Unilever, Німеччина)	114,10 ± 10,40	10,80 ± 1,80	2,08 ± 0,02	2,92 ± 0,17	27,2

\*:  $p < 0,05$  щодо показників контрольної групи; <sup>1</sup>:  $p < 0,05$  щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.



у фолікулах. Ці процеси супроводжувалися зменшенням рівня вільних амінокислот (що залучаються до синтезу білка), збільшенням коефіцієнта білок / сечовина, а також цитоплазматичного та мітохондріального білка.

Оптимізацію процесів трансляції і транскрипції у фолікулах від використання міноксидилу підтверджує збільшення вмісту РНК, що зумовлене безпосереднім впливом активного фармацевтичного інгредієнта на її синтез. Крім того, міноксидил запускає NO-залежні механізми експресії соматотропного гормону та через експресію чинника росту ендотелію судин інтенсифікує процес білкового синтезу. Саме енерготропними та антиоксидантними властивостями шампуню «Трихломін» можна пояснити його більшу протейсинтетичну активність порівняно з іншими препаратами.

## Висновки

1. Доведено виражену фолікулопротективну та рістстимулювальну дію аплікаційних м'яких лікарських форм міноксидилу (шампуню 1 % на гелевій основі та крему 2 % на емульсійному носії) в процесі терапії експериментальної алопеції в білих щурів. Виявили, що значущу статистично зіставну рістстимулювальну дію зі своїм препаратом порівняння – спреєм для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина) – чинить крем із міноксидилом 2 % для топічного використання. Рістстимулювальний ефект, який спостерігали внаслідок використання шампуню «Трихломін», достовірно перевершував такий від застосування референс-препарату – шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина).

2. Встановили статистично значущу перевагу шампуню «Трихломін» за силою рістстимулювальної дії порівняно з шампунем «Dove» (Unilever, Німеччина), що є референтним засобом. Доведено наявність в обох експериментальних лікарських форм міноксидилу (крему 2 % і шампуню гелеподібного) фолікулопротективної дії шляхом упорядкування різних ланок метаболізму дерми. Шампуню «Трихломін» мав більш виражений ефект внаслідок композиціонування в фармакотерапевтичному засобі міноксидилу з рослинно-антиоксидантними комплексами. Застосування крему 2 % з міноксидилом і препаратів порівняння (шампуню «Dove» і спрею «Пілфуд Босналек») вірогідно не впливало на показники енергетичного обміну дерми.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні доклінічних досліджень двох нових м'яких лікарських форм міноксидилу для зовнішнього застосування: крему на емульсійній основі та шампуню гелеподібного – для трихологічної практики.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних та реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм із речовинами різної фармакологічної дії», держреєстрація № 0112U005635 (2012–2017).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Харапонова О. Б., канд. мед. наук, науковий співробітник, Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6854-5539](https://orcid.org/0000-0002-6854-5539)

Дюдю А. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини з курсом профілактичних дисциплін, Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8374-3023](https://orcid.org/0000-0002-8374-3023)

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)

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)

Курінний А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8403-4504](https://orcid.org/0000-0001-8403-4504)

Лисяська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7685-4040](https://orcid.org/0000-0002-7685-4040)

## Information about authors:

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kharaponova O. B., PhD, Research Worker, Institute of Medical and Biological Problems, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Diudun A. D., DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine with a Course of Preventive Disciplines, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladysheva S. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology of Medications, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kurynnyi A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Rambawasvika H. Alopecia types, current and future treatment. *Journal of Dermatology & Cosmetology*. 2021. Vol. 5, Iss. 4. P. 93-99. <https://doi.org/10.15406/jdc.2021.05.00190>
- [2] A Systemic Review on Topical Marketed Formulations, Natural Products, and Oral Supplements to Prevent Androgenic Alopecia: A Review / S. Ashique, N. K. Sandhu, S. N. Haque, K. Koley. *Natural products and bioprospecting*. 2020. Vol. 10, Iss. 6. P. 345-365. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00267-9>
- [3] Potential of nanoparticulate based delivery systems for effective management of alopecia / P. Mishra, M. Handa, R. R. Ujjwal et al. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2021. Vol. 208. P. 112050. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112050>
- [4] de Freitas B. M. P., Araujo K. M., de Freitas F. P. Active Agents in Injectable Drug Delivery. *Drug Delivery in Dermatology* / eds. : C. L. P. V. Kalil, V. Campos. Springer International Publishing, 2021. P. 141-147. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-81807-4\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-030-81807-4_13)
- [5] Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу і його похідних, які використовуються при алопеції / Жамалі Карім, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, С. Є. Рижкова. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 322-328. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184206>

- [6] Ярема І. О., Федоровська М. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських та косметичних засобів, призначених для застосування при різних формах alopecії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 106-110.
- [7] Вивчення впливу основи-носія на піноутворюючі властивості гелеподібного шампуню з міноксидилом / І. В. Гнітько, В. В. Гладішев, А. Д. Дюдюк, Г. П. Лисянська. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 44-49.
- [8] Гнітько І. В., Лисянська Г. П., Гладішева С. А. Вивчення структурно-механічних властивостей крема з міноксидилом. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3-4. С. 55-59.
- [9] Термогравиметрические исследования крема с миноксидилом / И. В. Гнитко, И. И. Бердей, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 19-22. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77913>
- [10] Термогравиметричні дослідження шампуню гелеподібного з міноксидилом / І. В. Гнітько, І. І. Бердей, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 64-68.

## References

- [1] Rambwawasvika, H. (2021). Alopecia types, current and future treatment. *Journal of Dermatology & Cosmetology*, 5(4), 93-99. <https://doi.org/10.15406/jdc.2021.05.00190>
- [2] Ashique, S., Sandhu, N. K., Haque, S. N., & Koley, K. (2020). A Systemic Review on Topical Marketed Formulations, Natural Products, and Oral Supplements to Prevent Androgenic Alopecia: A Review. *Natural products and bioprospecting*, 10(6), 345-365. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00267-9>
- [3] Mishra, P., Handa, M., Ujjwal, R. R., Singh, V., Kesharwani, P., & Shukla, R. (2021). Potential of nanoparticulate based delivery systems for effective management of alopecia. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 208, 112050. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112050>
- [4] de Freitas B. M. P., Araujo K. M., de Freitas F. P. (2021). Active Agents in Injectable Drug Delivery. In C. L. P. V. Kalil, & V. Campos (Eds.). *Drug Delivery in Dermatology* (pp. 141-147). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-81807-4\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-030-81807-4_13)
- [5] Gamali, Karim, Tkachenko, N. O., Hladyshev, V. V., & Ryzhkova, S. Ye. (2019). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku zasobiv na osnovi minoksydilu i yoho pokhidnykh, yaki vykorystovuiutsia pry alopetsii [Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and it's derivatives that are used in treatments for Alopecia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 36-41. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184206>
- [6] Yarema, I. O., Fedorovska, M. I., & Sokolova, L. V. (2014). Marketingovi doslidzhennia rynku likarskykh ta kosmetychnykh zasobiv, pryznachenykh dlia zastosuvannia pry riznykh formakh alopetsii [Marketing researches of medicinal and cosmetic remedies intended for applying in various forms of alopecia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 106-110. [in Ukrainian].
- [7] Gnitko, I. V., Gladishev, V. V., Dudun, A. D., & Lisyanskaya, A. P. (2015). Vyvchennia vplyvu osnovy-nosiia na pinoutvoriuiuchi vlastuvosti helepodibnoho shampuniu z minoksydilom [Study of the base influence on the foaming properties gel shampoo with minoxidil]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (5), 44-49. [in Ukrainian].
- [8] Gnitko, I. V., Lisyanskaya, A. P., & Gladisheva, S. A. (2016). Vyvchennia strukturno-mekhanichnykh vlatyvostei kremu z minoksydilom [Study of the structural-mechanical properties of cream with minoxidil]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (3-4), 55-59. [in Ukrainian].
- [9] Gnitko, I. V., Berdei, I. I., Gladishev, V. V. & Burlaka, B. S. (2016). Termogravimetrycheskie issledovaniya krema s minoksidilom [Thermogravimetric investigations of cream with minoxidil]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 19-22. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77913>
- [10] Gnitko, I. V., Berdei, I. I., Gladishev, V. V., & Burlaka, B. S. (2016). Termogravimetrychni doslidzhennia shampuniu helepodibnoho z minoksydilom [Thermogravimetric investigations of gel shampoo with minoxidil]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (5), 64-68. [in Ukrainian].



# Аналіз активності c-kit імунопозитивних альфа-клітин підшлункової залози при екзогенних впливах та ендогенно сформованій патології

Т. В. Іваненко \*

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

Є низка факторів, що змінюють популяцію ендокриноцитів і їхню секреторну активність залежно від різних умов та експериментально сформованих патологій. Так, переривчаста гіпоксична гіпоксія, експериментально сформована патологія – цукровий діабет, генетично сформована патологія – артеріальна гіпертензія мають прямий вплив на ендокриноцити підшлункової залози зі своїм патофізіологічним механізмом. У цьому контексті цікавим є аналіз стану прогеніторного потенціалу альфа-клітин залежно від умов життєдіяльності організму, впливів і патологічних станів, що в ньому виникають.

**Мета роботи** – визначення активності проліферативного фактора c-kit в альфа-клітинах при екзогенних факторах: переривчастій гіпоксичній гіпоксії, а також ендогенно сформованій патології – артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили на підшлунковій залозі щурів лінії SHR та Wistar. Глюкагон і c-kit в острівцях підшлункової залози визначали імунофлуоресцентним методом. Реакцію імунофлуоресценції вивчали флуоресцентним мікроскопом Axiolmager-M2.

**Результати.** Аналіз показника c-kit позитивних альфа-клітин у щурів, хворих на цукровий діабет, показав його підвищення в п'ятеро. Це можна пояснити тим, що виникнення гіперглікемії при цукровому діабеті характеризується не тільки підвищеним рівнем глюкози в крові внаслідок недостатнього вироблення інсуліну, але й шляхом збільшення кількості альфа-клітин, їхньої активної проліферації та можливого трансдиференціювання з бета-клітин. У щурів лінії SHR кількість c-kit позитивних альфа-клітин знижувалась, а отже такі зміни не стільки пов'язані з порушенням модуляції транскрипційного фактора, скільки з участю нейрогенних механізмів. Зниження c-kit позитивних альфа-клітин у тварин із гіпоксичною гіпоксією можна пояснити трансдиференційними (ремоделювальними) змінами, що спрямовані на пригнічення проліферативних процесів в альфа-ендокриноцитах.

**Висновки.** Збільшення показника c-kit позитивних альфа-клітин у хворих на цукровий діабет щурів пояснюється тим, що виникнення гіперглікемії при цукровому діабеті характеризується не тільки підвищеним рівнем глюкози в крові внаслідок недостатнього вироблення інсуліну, але й шляхом збільшення кількості альфа-клітин, їхньої активної проліферації та можливого трансдиференціювання з бета-клітин. Зниження показника кількості c-kit позитивних альфа-клітин у щурів лінії SHR може свідчити про те, що ці зміни не стільки пов'язані з порушенням модуляції транскрипційного фактора, скільки з участю саме нейрогенних механізмів. Зниження c-kit позитивних альфа-клітин у тварин із гіпоксичною гіпоксією можна пояснити спрямованими на пригнічення проліферативних процесів в альфа-ендокриноцитах трансдиференційними (ремоделювальними) змінами.

**Ключові слова:** щури лінії SHR, щури лінії Wistar, підшлункова залоза, панкреатичний острівцевець, ендокриноцит, імунофлуоресценція, глюкагон, c-kit.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 47–52**

## Analysis of the activity of c-kit immunopositive alpha-cells of the pancreas in exogenous infusions and endogenously formed pathology

T. V. Ivanenko

There are a number of factors and agents that change the population of endocrinocytes and their secretory activity depending on various conditions and experimentally formed pathologies. These include the impact of intermittent hypoxic hypoxia; experimentally formed pathology (diabetes); genetically formed pathology (arterial hypertension), direct effect on endocrinocytes of the pancreas with their own pathophysiological mechanism. In this context, it is interesting to analyze the state of the progenitor potential of alpha cells depending on the living conditions of the organism, its effects, and developing pathological conditions in it.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273223>

UDC 616.379-018.1-092

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273223](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273223)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 47–52

**Key words:** SHR rats, Wistar rat, pancreas, pancreatic islet, endocrinocyte, immunofluorescence, glucagon, c-kit.

\*E-mail: [ivanenko.tv@zsmu.zp.ua](mailto:ivanenko.tv@zsmu.zp.ua)

Received: 10.01.2023 // Revised: 31.01.2023 // Accepted: 15.02.2023

**The aim** of the work is to determine the activity of the proliferative factor c-kit in alpha cells under exogenous factors – intermittent hypoxic hypoxia and endogenously formed pathology – arterial hypertension and diabetes.

**Materials and methods.** The study was conducted on the pancreas of SHR and Wistar rats. Glucagon and c-kit in pancreatic islets were determined by the immunofluorescence method. The immunofluorescence reaction was studied with an Axiolmager-M2 fluorescence microscope.

**Results.** Analysis of the c-kit positive alpha-cell index in rats with diabetes showed a 5-fold increase. This was explained by the fact, that the development of hyperglycemia in diabetes mellitus was characterized not only by an increased level of glucose in the blood due to insufficient insulin production but also due to an increase in the number of alpha cells, their active proliferation and possible transdifferentiation from beta cells. The number of c-kit positive alpha cells in SHR rats decreased. This may indicate that these changes were not so related to a violation of the modulation of the transcription factor, but to the participation of neurogenic mechanisms. The decrease in c-kit positive alpha cells in animals with hypoxic hypoxia can be explained by transdifferentiation (remodeling) changes, aimed at suppressing proliferative processes in alpha endocrinocytes.

**Conclusions.** The increase in the number of c-kit positive alpha cells in rats with diabetes is explained by the fact, that the development of hyperglycemia in diabetes is characterized not only by an increased level of glucose in the blood due to insufficient insulin production but also by an increase in the number of alpha cells, their active proliferation and possible transdifferentiation from beta cells. A decrease in the number of c-kit positive alpha cells in SHR rats may indicate that these changes are not so much related to a violation of the modulation of the transcription factor, but to the participation of neurogenic mechanisms. The decrease in c-kit positive alpha cells in animals with hypoxic hypoxia can be explained by transdifferentiation (remodeling) changes, aimed at suppressing proliferative processes in alpha endocrinocytes.

**Key words:** SHR rats, Wistar rat, pancreas, pancreatic islet, endocrinocyte, immunofluorescence, glucagon, c-kit.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 47–52**

Нині визначено низку факторів, що змінюють популяцію ендокриноцитів і їхню секреторну активність залежно від різних умов та експериментально сформованих патологій. Так, гіпоталамічні особливості та механізми центральної регуляції, вплив переривчастої гіпоксичної гіпоксії, експериментально сформована патологія (цукровий діабет 1 та 2 типів, гестаційний діабет, пренатальний стрес, ожиріння, метаболічний синдром), генетично сформована патологія (артеріальна гіпертензія) мають прямий вплив на ендокриноцити підшлункової залози зі своїм патофізіологічним механізмом.

Абсолютно невивченою залишається активність генів-регуляторів [1], що беруть участь у визначенні та регуляції кількості типів ендокриноцитів підшлункової залози, а також зв'язки метаболічної регуляції, дисфункції енергетичного метаболізму при різних екзогенних факторах та ендогенно сформованій патології.

Відомо, що механізм диференціювання ендокриноцитів у дорослому віці схожий до такого у періоді ембріогенезу, продовжує регулювати їхню кількість за такими самими принципами, коли з протокових клітин за участю проліферативного фактора c-kit [2] утворюються нові форми ендокриноцитів, що підтверджено в попередніх дослідженнях [3].

У сучасній науковій літературі є відомості, що свідчать: подібно до активних форм альфа-, бета- і дельта-ендокриноцитів відбувається закладення і так званих прогеніторних мультигормональних ендокриноцитів [4], які в процесі життєдіяльності організму та впливу на нього патогенних факторів можуть трансформуватися в альфа-, бета-клітини або формувати альфа-бета-клітину з одночасною секрецією глюкагону й інсуліну.

Тому гіпотетично можна вважати: екзогенні чинники, як-от гіпоксична гіпоксія та ендогенно сформована патологія (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), впливають на рівень експресії генів проліферації клі-

тин-попередників, що надалі визначає щільність популяції тих чи інших ендокриноцитів у підшлунковій залозі, які й викликають науковий інтерес.

Альфа-клітини панкреатичних острівців становлять другу за кількістю після бета-клітин популяцію ендокриноцитів підшлункової залози [5,6]. Умовне протистояння двох гормонів – глюкагону та інсуліну, що синтезуються ендокринним компонентом підшлункової залози, формує нормальний рівень глікемії в організмі. Саме синтез глюкагону альфа-клітинами є, з одного боку, вагомим регулятором гомеостазу глюкози, а з іншого, – проблемним фактором підвищення глікемії до патологічних показників при низці захворювань (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром тощо). Так, невід'ємною частиною лікування цукрового діабету є глюкагон-супресивна терапія [7,8]. У цьому контексті цікавим є аналіз стану прогеніторного потенціалу альфа-клітин залежно від умов життєдіяльності організму, впливів на нього та патологічних станів, що виникають.

## Мета роботи

Визначення активності проліферативного фактора c-kit в альфа-клітинах при екзогенних факторах: переривчастій гіпоксичній гіпоксії, а також ендогенно сформованій патології – артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 15 білих щурах лінії Вістар і 5 щурах лінії SHR, яких поділили на 4 групи по 5 тварин у кожній. Тварини 1 групи склали контрольну (інтактну) групу. Щурам 2 групи одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозоцин (Sigma-Chemical, США) у дозі 50 мг/кг, розчинений в 0,5 мл 0,2 М цитратного буфера рН = 4,5. Тварини 3 групи – щури лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією. Щурам 4 групи протягом 15

днів проводили 6-годинні гіпоксичні тренування: на 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту 1–5 км над рівнем моря, а останні 10 днів – 6 км над рівнем моря.

Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження виникнення цукрового діабету в щурів 2 групи через 2 тижні після введення стрептозотоцину визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра GlucoCard-II (Японія). Систолічний артеріальний тиск вимірювали за допомогою системи неінвазивної реєстрації Blood Pressure Analysis Systems TM BP2000 Series II (Visitech Systems, USA). Після декапітації експериментальних тварин під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) виконували забір підшлункової залози, яку фіксували в розчині Буена (20 годин), після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (McCormick, США). Серійні гістологічні зрізи підшлункової залози завтовшки 5 мкм депарафінували та демаскували у цитратному буферному розчині (pH = 9,0) у РТ-модулі (Thermo Scientific, США). Глюкагон і маркер прогеніторних клітин c-kit в альфа-клітинах виявляли імунофлуоресцентним методом за допомогою антитіл виробництва Santa Cruz Biotechnology (США). Суміш антитіл, кон'югованих із флуорохромами FITC (глюкагон) або AlexaFluor-546 (c-kit) інкубували у розведенні 1:200 (волога камера, T = +4 °C, 24 години). Відмиті у фосфатному буфері зрізи фіксували в суміші фосфатного буфера та гліцерину (9/1). Контроль специфічності зв'язування антитіл здійснили аналогічно, крім інкубації з первинними антитілами.

Імунофлуоресцентну реакцію вивчали на флуоресцентному мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина), що обладнаний камерою AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина), застосували високоемісійні світлофільтри 38HE та 43HE (Carl Zeiss, Німеччина). Кількісний аналіз імунофлуоресцентної реакції здійснили за допомогою системи цифрового аналізу зображення AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина) за методикою, що описана раніше [9].

Концентрацію глюкагону та c-kit в альфа-клітинах панкреатичних острівців вимірювали у відносних одиницях імунофлуоресценції (Оіф), а за параметрами площі імунофлуоресценції визначали відсоток c-kit імунопозитивних альфа-клітин. Досліджували не менше ніж 5 см<sup>2</sup> сумарної площі зрізів підшлункової залози у кожної тварини.

## Результати

Визначення концентрації глюкози в крові експериментальних тварин показало суттєве її підвищення в щурів 2 групи з експериментальним цукровим діабетом, а також зниження до еуглікемічного рівня у тварин 4 групи з гіпоксичними тренуваннями (табл. 1). У 1 і 3 групах зберігалася нормоглікемія. Контрольне вимірювання артеріального тиску підтвердило спадкову артеріальну гіпертензію в щурів лінії SHR. В інших групах патологічні зміни систолічного тиску не виявлені (табл. 1).

Імунофлуоресцентне забарвлення тканини підшлункової залози сприяло виявленню глюкагону, який є мар-

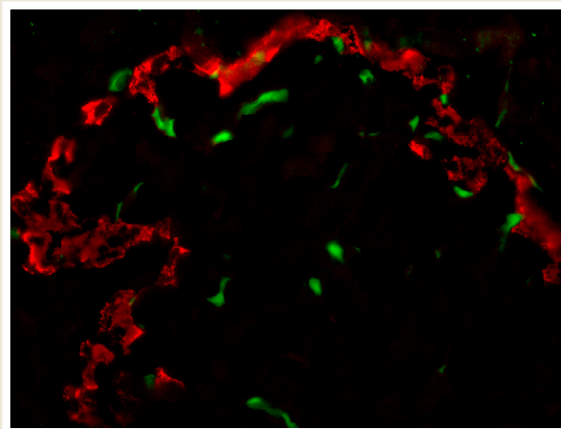


Рис. 1. Панкреатичний острівцеві підшлункової залози щура, імунофлуоресцентне дослідження: червоний спектр флуоресценції показує класичний периферичний розподіл альфа-клітин в острівці; зелений спектр флуоресценції пов'язаний з експресією c-kit позитивних клітин. Збільшення  $\times 400$ .

Таблиця 1. Показники рівня глюкози та систолічного артеріального тиску у тварин експериментальних груп

Експериментальні групи	Концентрація глюкози, ммоль/л	cAT, мм рт. ст.
1 група – інтактні	3,94 ± 0,09	105,0 ± 1,1
2 група – експериментальний цукровий діабет	17,69 ± 1,10	108,0 ± 1,5
3 група – спадкова артеріальна гіпертензія	4,73 ± 0,10	155,7 ± 0,9
4 група – гіпоксична гіпоксія	2,90 ± 0,10	123,4 ± 2,1

кером альфа-клітин, а також проліферативного фактора c-kit (рис. 1).

Порівняння показників контрольної (інтактної) групи тварин із даними щурів, у яких виник експериментальний стрептозотоциновий цукровий діабет, показало: концентрація глюкагону та c-kit в альфа-клітинах значущо не відрізняється. Втім, привертає увагу третій важливий показник – відсоток c-kit позитивних альфа-клітин у дослідній групі. Його аналіз показав, що в щурів, хворих на цукровий діабет, кількість c-kit позитивних альфа-клітин збільшилась у 7 разів (табл. 2).

Наступний етап досліджень – порівняння наведених параметрів в інтактній групі тварин зі щурами лінії SHR. Дослідження показало, що концентрація глюкагону та c-kit в альфа-клітинах дещо вища за контрольні показники. Вочевидь, у таких випадках у гіпертензивних щурів слабо виражений або редукований паракринний ефект інсуліну, що має пригнічувати секрецію глюкагону в панкреатичних острівцях [7].

Науковий інтерес викликав також показник відсотка c-kit позитивних альфа-клітин у щурів лінії SHR. Його аналіз показав, що в щурів лінії SHR кількість c-kit позитивних альфа-клітин істотно знижувалася (табл. 2).

Таблиця 2. Характеристика концентрації глюкагону та c-kit в альфа-клітинах (M ± m)

Експериментальні групи	Глюкагон, Оіф	c-kit, Оіф	Кількість c-kit-імунопозитивних альфа-клітин, %
1 група – інтактні	1,110 ± 0,003	1,080 ± 0,003	3,773 ± 1,006
2 група – експериментальний цукровий діабет	1,095 ± 0,01 <sup>1,3</sup>	1,072 ± 0,008 <sup>3</sup>	12,703 ± 3,579 <sup>1,3,4</sup>
3 група – спадкова артеріальна гіпертензія	1,235 ± 0,004 <sup>1,2,4</sup>	1,127 ± 0,013 <sup>1,2,4</sup>	0,216 ± 0,092 <sup>1,2,4</sup>
4 група – гіпоксична гіпоксія	1,084 ± 0,003 <sup>1,3</sup>	1,077 ± 0,002 <sup>3</sup>	2,875 ± 0,373 <sup>2,3</sup>

Достовірність відмінностей  $p < 0,05$  – 1: щодо контролю; 2: щодо групи експериментального цукрового діабету; 3: групи артеріальної гіпертензії; 4: групи гіпоксичної гіпоксії.

Дослідження вже відомих параметрів у групі щурів з гіпоксичною гіпоксією показало: сеанси гіпоксичних впливів не спричиняють істотні зміни концентрації глюкагону та c-kit в альфа-клітинах. Втім, як і при ендогенно сформованих патологіях, суттєві зміни виявили щодо відсотка c-kit позитивних альфа-клітин у дослідній групі, зокрема зниження цього показника щодо інтактної групи тварин (табл. 2).

## Обговорення

Виявлене збільшення кількості c-kit позитивних альфа-клітин у щурів, хворих на цукровий діабет, можна пояснити тим, що виникнення гіперглікемії при діабеті характеризується не тільки підвищеним рівнем глюкози в крові внаслідок недостатнього вироблення інсуліну через втрату або дисфункцію бета-клітин острівців підшлункової залози, і доведено у попередніх дослідженнях [10], але і шляхом збільшення кількості альфа-клітин, їхньої активної проліферації та можливого трансдиференціювання з бета-клітин (на це вказує виявлене збільшення c-kit позитивних альфа-клітин). Такі зміни можуть свідчити про «бігормональну теорію» [11], що передбачає співіснування відносної або абсолютної гіпоінсулінемії з відотною гіперглюкагономією в пацієнтів із цукровим діабетом, а також активні компенсаторні (ремоделювальні) впливи організму. Аналіз відомостей фахової літератури показав, що альфа-клітини донорів із діабетом можуть вивільняти і глюкагоноподібний пептид-1, і глюкагон для посилення секреції інсуліну [12].

Крім того, дослідження *in vivo* показали: активація передачі сигналів інсуліну в альфа-клітинах може бути важливим, незалежним від глюкози регулятором секреції глюкагону [13,14]. Справді, в мембрані альфа-клітин визначають високу щільність інсулінових рецепторів [15], а делеція генів, що кодують рецептор інсуліну, може спричинити гіперглікемію та гіперглюкагономію [16].

У цьому контексті можна розглянути й аутоімунне руйнування бета-клітин, зменшення їхньої маси чи порушення секреції можуть бути пов'язані зі збільшенням маси  $\alpha$ -клітин та гіперглюкагономією при цукровому діабеті [17].

Дослідження щурів лінії SHR показало підвищення концентрації глюкагону та c-kit в альфа-клітинах щодо контрольних показників. Це підтверджено дослідженнями інших авторів щодо глюкагону [18].

На нашу думку, таке зниження кількості c-kit позитивних альфа-клітин у щурів лінії SHR може свідчити про те, що ці зміни не стільки пов'язані з порушенням модуляції транскрипційного фактора NeuroD1/B2, який реалізує стратегію диференціювання ембріональних ендокриноцитів в окремі лінії  $\alpha$ - та  $\beta$ -клітин [19] чи активнішу експресію гена глюкагону в ембріональних ендокриноцитах під впливом транскрипційних факторів Brn-4 [20] та Arx [7], що призводить до переважання  $\alpha$ -клітинного фенотипу в острівцях, скільки є поясненням активної роботи механізмів симпатичної та парасимпатичної іннервації панкреатичних острівців, що відіграє важливу роль в індукції секреції глюкагону. Вищий рівень активності симпатичного відділу автономної нервової системи у гіпертензивних щурів лінії SHR може мати стимулювальний ефект на секрецію глюкагону  $\alpha$ -клітинами панкреатичних острівців [18], і це пояснює виявлені зміни щодо підвищення концентрації глюкагону та c-kit в альфа-клітинах. Втім, ці нейрогенні механізми можуть вказувати і на причину зниження відсотка c-kit позитивних альфа-клітин як механізму, що не домінує.

У щурів з гіпоксичною гіпоксією відсоток c-kit позитивних альфа-клітин знижувався щодо інтактної групи тварин. Як показали наші попередні дослідження, в лабораторних щурів під впливом гіпоксичних тренувань відбувається активна стимуляція синтезу та секреції інсуліну, площа бета-клітин при цьому достовірно зростає [21]. У цьому зв'язку доречно згадати про прогеніторні мультигормональні ендокриноцити, про які йшлося на початку цієї статті. Саме вплив гіпоксичних тренувань міг спровокувати трансдиференційні (ремоделювальні) зміни, спрямовані на пригнічення проліферативних процесів в альфа-ендокриноцитах. Поліпшити розуміння цих процесів допоможуть аналогічні дослідження з бета-клітинами підшлункової залози.

## Висновки

1. Збільшення показника c-kit позитивних альфа-клітин у щурів, хворих на цукровий діабет, пояснюється тим, що виникнення гіперглікемії при цукровому діабеті характеризується не тільки підвищеним рівнем глюкози в крові внаслідок недостатнього вироблення інсуліну, але й шляхом збільшення кількості альфа-клітин, їхньої активної проліферації та можливого трансдиференціювання з бета-клітин.

2. Зниження показника кількості с-кіт позитивних альфа-клітин у щурів лінії SHR може свідчити про те, що ці зміни не стільки пов'язані з порушенням модуляції транскрипційного фактора, скільки з участю саме нейронних механізмів.

3. Зниження с-кіт позитивних альфа-клітин у тварин із гіпоксичною гіпоксією можна пояснити трансдиференційними (ремоделювальними) змінами, що спрямовані на пригнічення проліферативних процесів в альфа-ендокриноцитах.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

#### Відомості про автора:

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

ORCID ID: [0000-0001-6617-5178](https://orcid.org/0000-0001-6617-5178)

#### Information about author:

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

#### Список літератури

- [1] Human pancreas development / R. E. Jennings, A. A. Berry, J. P. Strutt et al. *Development*. 2015. Vol. 142, Iss. 18. P. 3126-3137. <https://doi.org/10.1242/dev.120063>
- [2] Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development / A. Bastidas-Ponce, K. Scheibner, H. Lickert, M. Bakhti. *Development*. 2017. Vol. 144, Iss. 16. P. 2873-2888. <https://doi.org/10.1242/dev.140756>
- [3] Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment / R. E. Jennings, A. A. Berry, R. Kirkwood-Wilson et al. *Diabetes*. 2013. Vol. 62, Iss. 10. P. 3514-3522. <https://doi.org/10.2337/db12-1479>
- [4] Deriving functional human enteroendocrine cells from pluripotent stem cells / K. L. Sinagoga, H. A. McCauley, J. O. Múnera et al. *Development*. 2018. Vol. 145, Iss. 19. P. dev165795. <https://doi.org/10.1242/dev.165795>
- [5] Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy / M. Brissova, M. J. Fowler, W. E. Nicholson et al. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 2005. Vol. 53, Iss. 9. P. 1087-1097. <https://doi.org/10.1369/jhc.5C6684.2005>
- [6] Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes / I. Quesada, E. Tudurí, C. Ripoll, A. Nadal. *The Journal of endocrinology*. 2008. Vol. 199, Iss. 1. P. 5-19. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0290>
- [7] Unger R. H., Cherrington A. D. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *The Journal of clinical investigation*. 2012. Vol. 122, Iss. 1. P. 4-12. <https://doi.org/10.1172/JCI60016>
- [8] The alpha-cell as target for type 2 diabetes therapy / M. Christensen, J. I. Bagger, T. Vilsvoll, F. K. Knop. *The review of diabetic studies : RDS*. 2011. Vol. 8, Iss. 3. P. 369-381. <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.369>
- [9] Ivanenko T. V., Abramov A. V. Optimization of endocrine pancreas fluorescence analysis using machine methods. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1. С. 24-31. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.254173>
- [10] Порівняльна характеристика популяції ендокриноцитів підшлункової залози у щурів лінії Wistar і SHR зі стрептозотоцин-індукованою діабетом / Ю. М. Колесник, Т. В. Абрамова, Т. В. Іваненко, А. В. Абрамов. *Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики* : матеріали VII Пленуму Укр. наук. товариства патофізіологів та наук.-практ. конф., (Полтава, 11-12 жовт. 2018 р.). Полтава, 2018. С. 44-45.
- [11] Unger R. H., Orci L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet*. 1975. Vol. 1, Iss. 7897. P. 14-16. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92375-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92375-2)

- [12] Paracrine control of  $\alpha$ -cell glucagon exocytosis is compromised in human type-2 diabetes / M. Omar-Hmeadi, P. E. Lund, N. R. Gandasi et al. *Nature communications*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 1896. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15717-8>
- [13] Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo / D. Kawamori, A. J. Kurpad, J. Hu et al. *Cell metabolism*. 2009. Vol. 9, Iss. 4. P. 350-361. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.007>
- [14] Growth factor signalling in the regulation of  $\alpha$ -cell fate / D. Kawamori, M. Akiyama, J. Hu et al. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011. Vol. 13, Suppl. 1. P. 21-30. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01442.x>
- [15] Elliott A. D., Ustione A., Piston D. W. Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic  $\alpha$ -cell by lowering cAMP. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2015. Vol. 308, Iss. 2. P. E130-E143. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00344.2014>
- [16] Patel Y. C., Amherdt M., Orci L. Quantitative electron microscopic autoradiography of insulin, glucagon, and somatostatin binding sites on islets. *Science*. 1982. Vol. 217, Iss. 4565. P. 1155-1156. <https://doi.org/10.1126/science.6126003>
- [17] Paracrine GABA and insulin regulate pancreatic alpha cell proliferation in a mouse model of type 1 diabetes / A. L. Feng, Y. Y. Xiang, L. Gui et al. *Diabetologia*. 2017. Vol. 60, Iss. 6. P. 1033-1042. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4239-x>
- [18] Абрамова Т. В., Колесник Ю. М. Особенности организации популяции альфа-клеток в поджелудочной железе у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). *Патологія*. 2017. Т. 14, № 2. С. 124-128. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109249>
- [19] Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice / F. J. Naya, H. P. Huang, Y. Qiu et al. *Genes & development*. 1997. Vol. 11, Iss. 18. P. 2323-2334. <https://doi.org/10.1101/gad.11.18.2323>
- [20] Hussain M. A., Miller C. P., Habener J. F. Brn-4 transcription factor expression targeted to the early developing mouse pancreas induces ectopic glucagon gene expression in insulin-producing beta cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002. Vol. 277, Iss. 18. P. 16028-16032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107124200>
- [21] Іваненко Т. В. Влияние гипоксических тренировок на функцию бета-клеток панкреатических островков [The effect of hypoxic training on pancreatic islet beta cell function]. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2011. Т. 11, Вып. 4. С. 82-84.

#### References

- [1] Jennings, R. E., Berry, A. A., Strutt, J. P., Gerrard, D. T., & Hanley, N. A. (2015). Human pancreas development. *Development*, 142(18), 3126-3137. <https://doi.org/10.1242/dev.120063>
- [2] Bastidas-Ponce, A., Scheibner, K., Lickert, H., & Bakhti, M. (2017). Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development (Cambridge, England)*, 144(16), 2873-2888. <https://doi.org/10.1242/dev.140756>
- [3] Jennings, R. E., Berry, A. A., Kirkwood-Wilson, R., Roberts, N. A., Hearn, T., Salisbury, R. J., Blaylock, J., Piper Hanley, K., & Hanley, N. A. (2013). Development of the human pancreas from foregut to endocrine commitment. *Diabetes*, 62(10), 3514-3522. <https://doi.org/10.2337/db12-1479>
- [4] Sinagoga, K. L., McCauley, H. A., Múnera, J. O., Reynolds, N. A., Enriquez, J. R., Watson, C., Yang, H. C., Helmrich, M. A., & Wells, J. M. (2018). Deriving functional human enteroendocrine cells from pluripotent stem cells. *Development*, 145(19), dev165795. <https://doi.org/10.1242/dev.165795>
- [5] Brissova, M., Fowler, M. J., Nicholson, W. E., Chu, A., Hirshberg, B., Harlan, D. M., & Powers, A. C. (2005). Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 53(9), 1087-1097. <https://doi.org/10.1369/jhc.5C6684.2005>
- [6] Quesada, I., Tudurí, E., Ripoll, C., & Nadal, A. (2008). Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *The Journal of endocrinology*, 199(1), 5-19. <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0290>
- [7] Unger, R. H., & Cherrington, A. D. (2012). Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *The Journal of clinical investigation*, 122(1), 4-12. <https://doi.org/10.1172/JCI60016>

- [8] Christensen, M., Bagger, J. I., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2011). The alpha-cell as target for type 2 diabetes therapy. *The review of diabetic studies: RDS*, 8(3), 369-381. <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.369>
- [9] Ivanenko, T. V., & Abramov, A. V. (2022). Optimization of endocrine pancreas fluorescence analysis using machine methods. *Pathologia*, 19(1), 24-31. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.254173>
- [10] Kolesnyk, Yu. M., Abramova, T. V., Ivanenko, T. V., & Abramov, A. B. (2018). Porivnialna kharakterystyka populatsii endokrynotsytiv pidshlunkovoi zalozy u shchuriv linii WISTAR i SHR zi streptozototsyn-indukovanyim diabetom [Comparative characteristics of the pancreatic endocrinocyte population in WISTAR and SHR rats with streptozotocin-induced diabetes]. *Intehratyvni mekhanizmy patolohichnykh protsesiv: vid eksperymentalnykh doslidzhen do klinichnoi praktyky*. Materials of the VII Plenum of the Ukrainian Scientific Society of Pathophysiologists] (pp. 44-45). [in Ukrainian].
- [11] Unger, R. H., & Orci, L. (1975). The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet*, 1(7897), 14-16. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92375-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92375-2)
- [12] Omar-Hmeadi, M., Lund, P. E., Gandasi, N. R., Tengholm, A., & Barg, S. (2020). Paracrine control of  $\alpha$ -cell glucagon exocytosis is compromised in human type-2 diabetes. *Nature communications*, 11(1), 1896. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15717-8>
- [13] Kawamori, D., Kurpad, A. J., Hu, J., Liew, C. W., Shih, J. L., Ford, E. L., Herrera, P. L., Polonsky, K. S., McGuinness, O. P., & Kulkarni, R. N. (2009). Insulin signaling in alpha cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell metabolism*, 9(4), 350-361. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.007>
- [14] Kawamori, D., Akiyama, M., Hu, J., Hambro, B., & Kulkarni, R. N. (2011). Growth factor signalling in the regulation of  $\alpha$ -cell fate. *Diabetes, obesity & metabolism*, 13 Suppl 1, 21-30. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01442.x>
- [15] Elliott, A. D., Ustione, A., & Piston, D. W. (2015). Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic  $\alpha$ -cell by lowering cAMP. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 308(2), E130-E143. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00344.2014>
- [16] Patel, Y. C., Amherdt, M., & Orci, L. (1982). Quantitative electron microscopic autoradiography of insulin, glucagon, and somatostatin binding sites on islets. *Science*, 217(4565), 1155-1156. <https://doi.org/10.1126/science.6126003>
- [17] Feng, A. L., Xiang, Y. Y., Gui, L., Kaltsidis, G., Feng, Q., & Lu, W. Y. (2017). Paracrine GABA and insulin regulate pancreatic alpha cell proliferation in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia*, 60(6), 1033-1042. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4239-x>
- [18] Abramova, T. V., & Kolesnyk, Yu. M. (2017). Osobennosti organizatsii populyatsii al'fa-kletok v podzheludochnoi zheleze u krys so spontannoi gipertenzii (SHR) [Features of the alpha-cell population organization in pancreas of spontaneously hypertensive rats (SHR)]. *Pathologia*, 14(2), 124-128. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109249>
- [19] Naya, F. J., Huang, H. P., Qiu, Y., Mutoh, H., DeMayo, F. J., Leiter, A. B., & Tsai, M. J. (1997). Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes & development*, 11(18), 2323-2334. <https://doi.org/10.1101/gad.11.18.2323>
- [20] Hussain, M. A., Miller, C. P., & Habener, J. F. (2002). Brn-4 transcription factor expression targeted to the early developing mouse pancreas induces ectopic glucagon gene expression in insulin-producing beta cells. *The Journal of biological chemistry*, 277(18), 16028-16032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107124200>
- [21] Ivanenko, T. V. (2011). Vliyaniye gipoksicheskikh trenirovok na funktsiyu beta-kletok pankreaticheskikh ostrovkov [Effect of hypoxic training on functioning of pancreatic islet beta-cells]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*, 11(4), 82-84. [in Russian].





## Комплексне застосування фізичної терапії та преформованих фізичних чинників у вагітних із хронічним пієлонефритом

М. І. Павлюченко<sup>ID</sup>\*A,B,C,D,F, В. Г. Сюсюка<sup>ID</sup>A,E,F, Н. В. Гайдай<sup>ID</sup>A,E,F, М. Ю. Сергієнко<sup>ID</sup>C,E, О. В. Дейніченко<sup>ID</sup>B,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** – оцінити вплив фізичної терапії та преформованих фізичних чинників у вагітних із хронічним пієлонефритом на показники центральної гемодинаміки.

**Матеріали та методи.** У динаміці обстежили 134 вагітних із хронічним пієлонефритом у стадії ремісії, яким призначили комплексну програму санаторного оздоровлення. В основну групу дослідження залучили 79 вагітних із хронічним пієлонефритом (ХП). У цього контингенту жінок комплекс санаторного оздоровлення включав курс переривчастої нормобаричної гіпокситерапії (ПНГ). Групу порівняння склали 55 вагітних із ХП, у яких комплекс санаторного оздоровлення не передбачав курс ПНГ. У контрольній групі – 37 соматично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Всім вагітним здійснили дослідження показників центральної гемодинаміки (ЦГ), використовуючи комп'ютерний діагностичний комплекс РЕОКОМ (м. Харків).

**Результати.** Терміни вагітності 20–30 і 31–36 тижнів у жінок із ХП характеризуються патологічним навантаженням на центральну гемодинаміку. Застосування курсу ПНГ у комплексі санаторного оздоровлення вагітних із хронічним пієлонефритом дає змогу підвищити компенсаторні можливості ЦГ жінки. Так, у терміні вагітності 22–30 тижнів в основній групі показники діастолічного артеріального тиску та частота серцевих скорочень були вірогідно нижчими за контрольні значення ( $p < 0,001$ ); це зумовлено наближенням до показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ) значень периферичного опору судин незалежно від термінів здійснення дослідження. Дослідження ЦГ і порівняння її в різних термінах гестації та між групами свідчать про зворотну залежність між показниками, що відбивають інтенсивність кардіогемодинаміки, та показниками периферичного опору судин як одного з кінцевих механізмів або підтримання артеріального тиску на фізіологічному рівні, або його патологічного підвищення при хронічному пієлонефриті та прееклампсії. Зважаючи на те, що співвідношення показників серцевого індексу та загального периферичного опору судин у всіх групах дослідження було стабільним і прямо залежало від рівня артеріального тиску, для практичного використання з метою оцінювання стану ЦГ вагітних із ХП доцільно рекомендувати показники ударного та/або серцевого індексів, що характеризують інтенсивність кардіогемодинаміки та не залежать від антропометричних даних жінки.

**Висновки.** Застосування в комплексній програмі санаторно-курортної реабілітації вагітних із хронічним пієлонефритом фізичної терапії та преформованих фізичних факторів, як-от переривчастої нормобаричної гіпокситерапії, підвищує компенсаторні можливості серцево-судинної системи організму, що підтверджено вірогідним зниженням показників загального периферичного опору судин на фоні збільшення серцевого індексу.

**Ключові слова:** вагітність, хронічний пієлонефрит, профілактика акушерських і перинатальних ускладнень, фізична терапія, преформовані фізичні чинники, переривчаста нормобарична гіпокситерапія, гемодинаміка.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 1(41). С. 53–59

### Complex applying physical therapy and preformed physical factors in pregnant women with chronic pyelonephritis

M. I. Pavliuchenko, V. H. Siusiuka, N. V. Haidai, M. Yu. Serhienko, O. V. Deinichenko

**The aim of the work is** to evaluate the impact of physical therapy and preformed physical factors in pregnant women with chronic pyelonephritis on central hemodynamic indicators.

**Materials and methods.** The dynamics of 134 pregnant women with chronic pyelonephritis (CP) in the remission stage, who underwent a complex sanatorium rehabilitation program, were examined. The main study group consisted of 79 pregnant women with chronic pyelonephritis. In this contingent of women, the sanatorium rehabilitation complex additionally included a course of intermittent normobaric hypoxotherapy (INH). The comparison group consisted of 55 pregnant women with CP, for whom the sanatorium rehabilitation complex did not include an INH course. The control group is represented by 37 somatically healthy women with a physiological course of pregnancy. All pregnant women were examined for central hemodynamic (CH) indicators using the computer diagnostic complex REOKOM (Kharkiv).

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/269150>

UDC 618.3-06:616.61-002-036-085.85  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.269150](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.269150)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 53–59

**Key words:** pregnancy, chronic pyelonephritis, prevention of obstetric and perinatal complications, physical therapy, preformed physical factors, intermittent normobaric hypoxotherapy, hemodynamics.

\*E-mail: [dr\\_pavl@ukr.net](mailto:dr_pavl@ukr.net)

Received: 19.12.2022 // Revised: 17.01.2023 // Accepted: 30.01.2023

**Results.** Pregnancy periods of 20–30 and 31–30 weeks in women with CP are characterized by a pathological load on central hemodynamics. At the same time, the application for the INH course in the sanatorium rehabilitation complex (the main group) allows for an increase in the compensatory capabilities of the pregnant woman with CH. Thus, in the period of pregnancy of 22–30 weeks in the main group, indicators of diastolic blood pressure and heart rate were probably lower than the control values ( $P < 0.001$ ), which in this group is determined by values of peripheral resistance of blood vessels close to those of the control group ( $P > 0.05$ ), regardless of the timing of the study.

The study of CH and the comparison of different periods of gestation and between research groups indicate an inverse relationship between indicators that reflect the intensity of cardiohemodynamics and indicators of vascular resistance, as one of the final mechanisms of maintaining blood pressure at a physiological level, or its pathological increase in chronic pyelonephritis and preeclampsia

Taking into account that the ratio of cardiac index indicators and total peripheral vascular resistance in all study groups was stable and directly dependent on the level of blood pressure, it is advisable to recommend for practical application in order to assess the state of CH of pregnant women with CP indicators of stroke or cardiac indices, which characterize the intensity cardiohemodynamics and do not depend on the anthropometric data of the pregnant woman.

**Conclusions.** The application of physical therapy and preformed physical factors, namely, intermittent normobaric hypoxotherapy in pregnant women with chronic pyelonephritis in a complex program of sanatorium rehabilitation increases the compensatory capabilities of the cardiovascular system, which is confirmed by a significant decrease in the values of the total peripheral resistance against the background of an increase in the cardiac index.

**Key words:** pregnancy, chronic pyelonephritis, prevention of obstetric and perinatal complications, physical therapy, preformed physical factors, intermittent normobaric hypoxotherapy, hemodynamics.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 53–59**

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) – найпоширеніша патологія у вагітних, що пов’язана з ускладненнями для матері та плода [1–4]. ІСШ можуть перебігати як безсимптомна бактеріурія, гострий цистит або пієлонефрит [3,4]. Нелікована безсимптомна бактеріурія майже у 30 % випадків спричиняє гострий пієлонефрит із підвищеним ризиком множинних ускладнень у матері та новонародженого, як-от преєклампсія, передчасні пологи, внутрішньоутробна затримка розвитку плода та низька маса при народженні [4,5].

Екстрагенітальна патологія (ЕГП), що маніфестує гострим ураженням нирок і гіпертензивним синдромом, істотно підвищує рівень гестаційних ускладнень, які небезпечні і для вагітної, і для внутрішньоутробного плода [6,7]. Одне з таких ускладнень – преєклампсія, що, за даними ВООЗ, виявляють у 4–8 % вагітних. За даними наукових досліджень, у США цей показник становить 3–8 % вагітностей, загалом у світі – від 1,5 % до 16,7 %. Преєклампсія щороку призводить до 60 000 материнських смертей і понад 500 000 передчасних пологів у всьому світі. Географічні, соціальні, економічні та расові відмінності можуть пояснити різницю за частотою преєклампсії в різних групах населення [8–11]. Стабільно високий рівень преєклампсії більшість фахівців пояснюють відсутністю єдиного погляду на питання етіології цього гестаційного ускладнення, що через чималу кількість гіпотез отримало назву «хвороба теорій» [10–13].

Більшість із відомих методів профілактики є недостатньо ефективними у вагітних з ЕГП, що пов’язано з особливостями її клінічних симптомокомплексів. Тому питання щодо поглибленого вивчення патогенетичних і клінічних особливостей перебігу вагітності на тлі хронічного пієлонефриту (ХП) з удосконаленням наявних і впровадженням нових засобів профілактики, доклінічної діагностики преєклампсії залишається актуальним [14].

Майже протягом усього розвитку медицини гіпоксичні стани вважали патологічним процесом, який зумовлює

необхідність невідкладного застосування всього арсеналу сучасної терапії. Проте складно уявити, щоб природа, обираючи гіпоксичний стимул основним фактором підвищення неспецифічної резистентності організму до дії тканинної гіпоксії під час його внутрішньоутробного розвитку, могла припуститися помилки Адаме, починаючи з внутрішньоутробного розвитку та закінчуючи самими пологами, організм плода перебуває в умовах низького парціального тиску кисню в його кров’яній системі. Публікації останніх років свідчать про неоднозначні результати щодо перинатального впливу кисню [15]. Окремі дослідження показали користь, насамперед для внутрішньоутробного плода, впливу кисню підвищеного парціального тиску, а в інших дослідженнях цей фізичний фактор визначили як шкідливий [16].

Навіть фізіологічна вагітність, що перебігає на тлі напруження всіх компенсаторних можливостей і потребує насичення киснем не тільки власних органів і систем, але й внутрішньоутробного плода, спричиняє актуалізацію втрачених адаптаційних механізмів протидії тканинній гіпоксії. Саме тому поновлення механізмів адаптації до існування в умовах зниженого парціального тиску кисню так необхідне під час вагітності, при гострих гіпоксичних станах внутрішньоутробного плода та в разі проявів преєклампсії, передусім поєднаної з ЕГП [17].

Наявність спільних клінічних проявів преєклампсії та ХП дає змогу визначити вагітних із цим екстрагенітальним захворюванням як групу високого акушерського та перинатального ризику, а ключове значення в виникненні цих патологічних станів тканинної гіпоксії патогенетично обґрунтовує необхідність формування стійкої адаптації до її впливу ще на доклінічній стадії.

Отже, застосування фізичної терапії та преформованих фізичних чинників (метод переривчастої нормобаричної гіпокситерапії) для поширення компенсаторних можливостей організму вагітних із ХП потребує ретельного дослідження не тільки для вивчення його впливу на

патогенез різних перинатальних ускладнень, але й для оцінювання впливу на внутрішньоутробний плід [18,19].

## Мета роботи

Оцінити вплив фізичної терапії та преформованих фізичних чинників у вагітних із хронічним пієлонефритом на показники центральної гемодинаміки.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили комплексне обстеження 134 вагітних у II і III триместрах вагітності в умовах клінічного санаторію «Великий Луг» (м. Запоріжжя) з клінічно і лабораторно підтвердженим на час обстеження діагнозом хронічний пієлонефрит у стадії ремісії.

В основну групу залучили 79 жінок із ХП, середній вік –  $25,28 \pm 0,49$  року. Вагітним цієї групи, згідно зі стандартами санаторно-курортного лікування [20], призначили кліматотерапію (повітряні та сонячні ванни), киснетерапію (кисневі коктейлі на основі яблучного соку, 200,0 мл щоденно), фізичну терапію (ранкова гігієнічна гімнастика, групова лікувальна гімнастика, дихальна гімнастика, лікувальна дозована ходьба, прогулянки територією по 25–30 хв тричі на день), лікувальний масаж шийно-комірцевої зони та фізіотерапевтичні методи лікування. У цього контингенту жінок комплекс санаторного оздоровлення включав курс переривчастої нормобаричної гіпокситерапії (ПНГ).

Групу порівняння склали 55 вагітних із ХП, які отримали комплекс санаторно-курортного лікування відповідно до чинних стандартів, що не включав курс ПНГ. Середній вік жінок у групі порівняння становив  $23,55 \pm 0,56$  року.

В умовах санаторію жінки пройшли підготовку до пологів і материнства, що передбачала висвітлення тем про фізичне й емоційне благополуччя, психічне здоров'я під час вагітності та після народження дитини, пологи, грудне вигодовування тощо.

У контрольну групу залучили 37 соматично здорових вагітних із фізіологічним її перебігом. Середній вік жінок у групі контролю –  $23,51 \pm 0,58$  року.

У результаті антропометричних вимірювань вагітних не визначили статистично достовірну різницю між групами дослідження ( $p > 0,05$ ). У динаміці дослідження всіх пацієнок оглянув терапевт. За показаннями вагітним призначали консультації фахівців інших спеціальностей, застосовували додаткові інструментальні методи дослідження.

Ведення та розродження жінок, які залучені в групи дослідження, первинне оцінювання стану новонародженого, його ранню фізіологічну адаптацію та медичний догляд за ним здійснили за чинними наказами МОЗ України.

З кожною вагітною провели бесіду про доцільність додаткових методів дослідження, всі учасники надали письмову інформовану згоду на участь. Дослідження відповідає сучасним вимогам щодо дотримання морально-етичних норм, правил ICH/GCP, Гельсінській

декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також положенням законодавчих актів України.

Для дослідження показників центральної гемодинаміки (ЦГ) застосували комп'ютерний діагностичний комплекс РЕОКОМ, розроблений у лабораторії комп'ютерних діагностичних систем Національного аерокосмічного університету (м. Харків). Комплекс призначений для поглибленого вивчення стану серцево-судинної системи людини та дає змогу визначати стан і ЦГ, і кровообігу регіонарних систем. Особливістю комплексу на апаратному рівні – використання тетраполярного чотириканального реографа та наявність двох додаткових каналів для реєстрації електрокардіографічних і фонокардіографічних сигналів. Ці особливості дають змогу максимально знизити вплив шкірно-електродного опору, а наявність каналу для реєстрації фонокардіографії підвищує якість дослідження ЦГ. Комп'ютерний комплекс РЕОКОМ у синхронному режимі розшифровує та оцінює основні параметри, що характеризують стан ЦГ (частота серцевих скорочень, 1/хв; ударний об'єм кровообігу, мл; ударний індекс,  $\text{мл}/\text{м}^2$ ; хвилиний об'єм кровообігу,  $\text{мл}/\text{хв}$ ; серцевий індекс,  $\text{мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ ; об'ємна швидкість викидання крові,  $\text{мл}/\text{с}$ ; середній артеріальний тиск,  $\text{мм рт. ст.}/\text{см}^2$ ; потужність лівого шлуночка, Вт; загальний периферичний опір,  $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ; питомий периферичний опір, ум. од.).

Варіаційно-статистичне опрацювання результатів здійснили, використавши ліцензований стандартний пакет прикладних програм багатомірного статистичного аналізу Statistica 13.0.

## Результати

Для визначення оптимального терміну застосування курсу ПНГ у вагітних із ХП здійснили порівняння показників, що отримали в терміні гестації 20–30 і 31–36 тижнів. Усі дослідження в основній групі виконали відразу після закінчення курсу ПНГ, у групі порівняння та контрольній групі – в ті самі терміни гестації (20–30 і 31–36 тижнів).

Розвиток мембранних технологій і полімерних матеріалів із селективними властивостями щодо кисню відкрило нові можливості для створення апаратів, що генерують штучне гірське повітря (ШГП) і працюють за принципом фізико-хімічної сепарації молекул азоту та кисню з атмосферного повітря при проходженні його під тиском через полімерні капілярні елементи. Цей принцип покладено в основу всіх модифікацій генератора ШГП типу «Борей», який розроблено Державним підприємством «Науково-дослідний медико-інженерний центр немікаментозного оздоровлення, реабілітації та терапії» при Інституті експериментальної патології, онкології, радіобіології імені Р. Е. Кавецького НАН України. Під час дослідження використали методику, що відповідає базовому режиму, з особливостями щодо призначення ПНГ в акушерстві, адаптовану до застосування у вагітних в умовах санаторію «Великий Луг». Особливістю цієї методики ПНГ – поступове зниження концентрації

Таблиця 1. Показники центральної гемодинаміки в основній і контрольній групах

Показник, одиниці вимірювання	20–30 тижнів			31–36 тижнів		
	Основна група	Контрольна група	p	Основна група	Контрольна група	p
Кількість досліджень	14	12	–	21	13	–
Частота серцевих скорочень, 1/хв	77,26 ± 0,59	88,83 ± 2,19	p < 0,001	88,03 ± 2,48	87,08 ± 2,46	p > 0,05
Систолічний тиск, мм рт. ст.	111,43 ± 1,69	110,00 ± 2,46	p > 0,05	108,09 ± 1,27	102,69 ± 2,01	p < 0,05
Діастолічний тиск, мм рт. ст.	60,71 ± 1,03	67,08 ± 1,14	p < 0,001	68,57 ± 1,79	63,46 ± 2,07	p > 0,05
Ударний об'єм кровообігу, мл	99,29 ± 4,49	71,34 ± 4,15	p < 0,001	64,07 ± 4,37	60,06 ± 2,69	p > 0,05
Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	54,56 ± 2,59	50,19 ± 2,87	p > 0,05	36,83 ± 2,46	42,10 ± 2,0	p > 0,05
Хвилинний об'єм кровообігу, л/хв	6,13 ± 0,41	4,36 ± 0,33	p < 0,01	5,57 ± 0,36	5,22 ± 0,25	p > 0,05
Серцевий індекс, мл/(хв·м <sup>2</sup> )	4,08 ± 0,19	4,77 ± 0,42	p > 0,05	3,21 ± 0,23	3,96 ± 0,21	p < 0,05
Об'ємна швидкість викидання крові, мл/с	350,06 ± 14,91	299,63 ± 21,48	p > 0,05	247,74 ± 15,54	255,77 ± 8,55	p > 0,05
Потужність лівого шлуночка, Вт	3,47 ± 0,15	3,36 ± 0,29	p > 0,05	2,76 ± 0,17	2,59 ± 0,16	p > 0,05
Загальний периферичний опір, дин·с/см <sup>5</sup>	914,36 ± 56,59	1054,50 ± 69,79	p > 0,05	1494,48 ± 167,54	1197,31 ± 66,97	p > 0,05
Питомий периферичний опір, ум. од.	21,22 ± 1,39	20,88 ± 1,31	p > 0,05	32,13 ± 3,36	21,45 ± 1,58	p < 0,05

кисню в газовій суміші, що вдихається, від 13 % до 10 % та зменшення тривалості експозиції гіпоксичної газової суміші під час перших сеансів до 3 хвилин, поступове збільшення до 5 хвилин. Отже, за один сеанс вагітна отримувала 4–6 циклів із почерговим поданням під ковпак ШГП і повітряної суміші звичайної концентрації. Загальна кількість сеансів у середньому становила 12–15 і в щоденному режимі, і при застосуванні ПНГ через день. Для вибору оптимальних термінів використання методики під час вагітності курс ПНГ призначали в термінах 20–30 і 31–36 тижні гестаційного періоду.

Для оцінювання змін показників ЦГ у вагітних із ХП здійснили їх порівняльний аналіз в основній групі, групі порівняння та контролю, враховуючи терміни гестації (20–30 тижнів і 31–36 тижнів). Оцінюючи ЦГ в основній групі з 22 до 36 тижня вагітності, встановили: такі показники, як ударний об'єм кровообігу, ударний індекс, серцевий індекс, об'ємна швидкість викидання крові та потужність лівого шлуночка характеризувалися однаковою динамікою, що майже дзеркально відрізнялася від динаміки показників периферичного опору судин. В основній групі спостерігали зміну більшості показників ЦГ після 31 тижня вагітності порівняно зі значеннями, що одержали в терміні 22–30 тижнів. Так, після 31 тижня вагітності статистично вірогідно зменшилися значення ударного об'єму кровообігу (з 99,29 ± 4,49 мл до 64,07 ± 4,37 мл, p < 0,001), ударного індексу (з 54,56 ± 2,59 мл/м<sup>2</sup> до 36,83 ± 2,46 мл/м<sup>2</sup>, p < 0,001) та об'ємної швидкості викидання крові (з 350,06 ± 14,91 мл/с до 247,74 ± 15,54 мл/с, p < 0,001). У ті самі терміни вагітності виявили статистично достовірне підвищення загального (з 914,36 ± 56,59 дин·с/см<sup>5</sup> до 1494,48 ± 167,54 дин·с/см<sup>5</sup>, p < 0,01) та питомого периферичного опору (з 21,22 ± 1,39 ум. од. до 32,13 ± 3,36 ум. од., p < 0,01), й, очевидно, внаслідок цих змін – статистично вірогідне

збільшення після 31 тижня вагітності частоти серцевих скорочень (з 77,26 ± 0,59 1/хв до 88,03 ± 2,48 1/хв, p < 0,01) і діастолічного артеріального тиску (з 60,71 ± 1,03 мм рт. ст. до 68,57 ± 1,79 мм рт. ст., p < 0,01).

Порівнюючи показники ЦГ у вагітних основної групи з відповідними даними жінок контрольної, визначили їхні статистично достовірно вищі рівні в терміні до 30 тижнів вагітності: ударного (основна – 99,29 ± 4,49 мл, контрольна – 71,34 ± 4,15, p < 0,001) та хвилинного об'єму кровообігу (6,13 ± 0,41 л/хв і 4,36 ± 0,33 л/хв відповідно, p < 0,01), а також зниження показників частоти серцевих скорочень (77,26 ± 0,59 1/хв і 88,83 ± 2,19 1/хв відповідно, p < 0,001) та діастолічного артеріального тиску (60,71 ± 1,03 мм рт. ст. і 67,08 ± 1,14 мм рт. ст. відповідно, p < 0,001). Щодо показників периферичного опору зазначимо: у терміні дослідження 20–30 тижнів гестації ні показник загального периферичного опору, ні показник питомого периферичного опору судин в основній групі вірогідно не відрізнявся від відповідних показників групи контролю (p > 0,05). У терміні після 31 тижня вагітності статистично достовірно вищим щодо контрольної групи був лише показник питомого периферичного опору (32,13 ± 3,36 ум. од. і 21,45 ± 1,58 ум. од. відповідно, p < 0,05) (табл. 1).

Дослідивши показники ЦГ у групі порівняння в терміні з 20 до 36 тижня вагітності, визначили монотонність у зміні всіх даних. Протягом II і III триместрів вагітності такі показники групи порівняння, як ударний об'єм кровообігу, ударний індекс, серцевий індекс, об'ємна швидкість викидання крові та потужність лівого шлуночка вірогідно не відрізнялися (p > 0,05). Незначне їх зниження в терміні 24–26 та 34–36 тижнів супроводжувалося істотнішим підвищенням показників загального та питомого периферичного опору судин. Ця тенденція до збереження стабільних значень у терміні вагітності,

Таблиця 2. Показники центральної гемодинаміки в групі порівняння та контрольній групі

Показник, одиниці вимірювання	22–30 тижнів			31–36 тижнів		
	Група порівняння	Контрольна група	p	Група порівняння	Контрольна група	p
Кількість досліджень	11	12	–	20	13	–
Частота серцевих скорочень, 1/хв	84,82 ± 1,51	88,83 ± 2,19	p > 0,05	91,40 ± 1,76	87,08 ± 2,46	p > 0,05
Систолічний тиск, мм рт. ст.	111,82 ± 2,88	110,00 ± 2,46	p > 0,05	113,50 ± 2,97	102,69 ± 2,01	p < 0,02
Діастолічний тиск, мм рт. ст.	74,09 ± 2,68	67,08 ± 1,14	p < 0,05	75,00 ± 2,92	63,46 ± 2,07	p < 0,01
Ударний об'єм кровообігу, мл	53,45 ± 5,56	71,34 ± 4,15	p < 0,02	45,41 ± 5,51	60,06 ± 2,69	p < 0,05
Ударний індекс, мл/м <sup>2</sup>	36,03 ± 3,9	50,19 ± 2,87	p < 0,01	27,44 ± 3,58	42,1 ± 2,0	p < 0,01
Хвилинний об'єм кровообігу, л/хв	4,47 ± 0,48	4,36 ± 0,33	p > 0,05	3,71 ± 0,33	5,22 ± 0,25	p < 0,01
Серцевий індекс, мл/(хв·м <sup>2</sup> )	3,04 ± 0,34	4,77 ± 0,42	p < 0,01	2,42 ± 0,31	3,96 ± 0,21	p < 0,001
Об'ємна швидкість викидання крові, мл/с	224,53 ± 19,44	299,63 ± 21,48	p < 0,02	197,45 ± 22,92	255,77 ± 8,55	p < 0,05
Потужність лівого шлуночка, Вт	2,08 ± 0,31	3,36 ± 0,29	p < 0,01	1,95 ± 0,24	2,59 ± 0,16	p < 0,05
Загальний периферичний опір, дин·с/см <sup>5</sup>	1511,89 ± 114,18	1054,5 ± 69,79	p < 0,01	2091,18 ± 318,53	1197,31 ± 66,97	p < 0,05
Питомий периферичний опір, ум. од.	26,15 ± 2,17	20,88 ± 1,31	p < 0,05	44,07 ± 7,25	21,45 ± 1,58	p < 0,02

що досліджували, підтверджена відсутністю статистично достовірної різниці при порівнянні показників ЦГ у вагітних групи порівняння в 22–30 і 31–36 тижнів гестації. Тільки значення частоти серцевих скорочень статистично вірогідно збільшились (p < 0,02) після 31 тижня (з 84,82 ± 1,51 1/хв до 91,40 ± 1,76 1/хв). Показники ударного об'єму кровообігу, ударного індексу, серцевого індексу, об'ємної швидкості викидання крові та потужності лівого шлуночка у групі порівняння істотно нижчі щодо значень контрольної групи, а показники периферичного опору були значно вищими, ніж у термінах 22–30 та 31–36 тижнів вагітності. Ці зміни ЦГ спричинили статистично достовірне підвищення значень діастолічного артеріального тиску в групі порівняння. Так, у терміні 22–30 тижнів вагітності діастолічний тиск у групі порівняння становив 74,09 ± 2,68 мм рт. ст. проти 67,08 ± 1,14 мм рт. ст. у контрольній групі (p < 0,05), а після 31 тижня – 75,00 ± 2,92 мм рт. ст. і 63,46 ± 2,07 мм рт. ст. відповідно (p < 0,01) (табл. 2).

## Обговорення

ЕГП, що маніфестує гіпертензивним синдромом, потребує особливої уваги, а отже вжиття відповідних профілактичних заходів. Є чимало методик, що рекомендовані для профілактики прееклампсії в групах високого ризику, але це лише підтверджує актуальність проблеми та її невирішеність. Крім того, більшість із цих засобів ґрунтуються на профілактичній дії на одну з ланок патогенезу прееклампсії, не розв'язують проблему поширення компенсаторних можливостей та створення нових механізмів адаптації в усіх системах організму.

Тому очевидною є актуальність застосування ПНГ у комплексному санаторному оздоровленні як ефективного засобу профілактики акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема прееклампсії у вагітних із ХП,

шляхом підвищення компенсаторних можливостей і посилення неспецифічної резистентності організму до дії гіпоксії.

Результати дослідження, що здійснили, свідчать: жінки із ХП належать до групи високого ризику виникнення перинатальних ускладнень, і це підтверджено патологічним навантаженням на ЦГ протягом усього періоду дослідження у II та III триместрах вагітності (20–30 і 31–36 тижнів) жінок із групи порівняння. Так, зіставивши показники ЦГ у вагітних із ХП із групи порівняння з відповідними показниками контрольної групи, підтвердили статистично достовірну різницю більшості показників у всі терміни гестації, коли здійснювали дослідження (20–36 тижнів).

Застосування курсу ПНГ у комплексі санаторного оздоровлення (основна група) дало змогу підвищити компенсаторні можливості ЦГ у цього контингенту вагітних. Так, у терміні вагітності 22–30 тижнів в основній групі показники діастолічного артеріального тиску та частота серцевих скорочень вірогідно нижчі за контрольні значення (p < 0,001), що у цій групі зумовлено наближенням до показників контрольної групи (p > 0,05) значень периферичного опору незалежно від терміну здійснення дослідження. Після 31 тижня порівняно з показниками у 22–30 тижнів вагітності в основній групі знижуються значення ударного об'єму кровообігу (p < 0,001), ударного індексу (p < 0,001), об'ємної швидкості викидання крові (p < 0,001) на фоні підвищення значень загального (p < 0,01) та питомого периферичного (p < 0,01) опору, спричиняючи збільшення частоти серцевих скорочень (p < 0,01) та підвищення діастолічного артеріального тиску (p < 0,01). Це свідчить про виснаження компенсаторних можливостей організму наприкінці вагітності.

Отже, дослідивши ЦГ і порівнявши її в різні терміни гестації та в групах, виявили зворотну залежність між

показниками, що відбивають інтенсивність кардіогемодинаміки, та показниками, що характеризують величину периферичного опору судин. Можливо, це є одним із кінцевих механізмів або підтримання артеріального тиску на фізіологічному рівні, або його патологічного підвищення при ХП і прееклампсії. Крім того, динаміка таких показників, як ударний об'єм кровообігу, ударний індекс, серцевий індекс, об'ємна швидкість викидання крові, потужність лівого шлуночка, а також загального й питомого периферичного опору в терміні вагітності 20–36 тижнів майже ідентична в усіх групах спостереження.

У результаті дослідження встановили, що для практичного використання достатньо оцінювання ударного або серцевого індексів, що характеризують інтенсивність кардіогемодинаміки та не залежать від антропометричних даних вагітної. Так, співвідношення показників серцевого індексу та загального периферичного опору судин у всіх групах дослідження було стабільним і прямо залежало від рівня артеріального тиску.

## Висновки

1. Вагітні із хронічним пієлонефритом належать до групи високого ризику виникнення перинатальних ускладнень, що підтверджено максимальним навантаженням на центральну гемодинаміку у терміні 20–30 і 31–36 тижнів гестації.

2. Результати дослідження свідчать, що застосування переривчастої нормобаричної гіпокситерапії в вагітних із хронічним пієлонефритом у комплексній програмі санаторного оздоровлення підвищує компенсаторні можливості серцево-судинної системи організму. Це підтверджено вірогідним зниженням загального периферичного опору менше ніж  $1500 \text{ дин} \cdot \text{с}/\text{см}^5$  на тлі зростання показників серцевого індексу понад  $3 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$ .

3. Для оцінювання стану центральної гемодинаміки вагітних із хронічним пієлонефритом рекомендовано використовувати показники ударного та/або серцевого індексів, що характеризують інтенсивність кардіогемодинаміки та не залежать від антропометричних даних жінки.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в оцінюванні впливу фізичної терапії та преформованих фізичних чинників у комплексній програмі санаторного оздоровлення у вагітних із хронічним пієлонефритом на частоту акушерських і перинатальних ускладнень, а також наслідки розродження цих жінок.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Павлюченко М. І., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-9235-0205](https://orcid.org/0000-0002-9235-0205)

Сюсюка В. Г., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-3183-4556](https://orcid.org/0000-0002-3183-4556)

Гайдай Н. В., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1324-3189](https://orcid.org/0000-0002-1324-3189)

Сергієнко М. Ю., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6795-769X](https://orcid.org/0000-0001-6795-769X)

Дейніченко О. В., PhD, асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8932-230X](https://orcid.org/0000-0002-8932-230X)

## Information about authors:

Pavliuchenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Siusiuka V. H., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Haidai N. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Serhienko M. Yu., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Deinichenko O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Ansaldi Y., Martinez de Tejada Weber B. Urinary tract infections in pregnancy. *Clinical microbiology and infection*. 2022. S1198-743X(22)00431-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.015>
- [2] Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy / C. Y. Johnson, C. M. Rocheleau, M. M. Howley et al. *Journal of women's health (2002)*. 2021. Vol. 30, Iss. 11. P. 1556-1564. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8946>
- [3] Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem / K. Kalinderi, D. Delkos, M. Kalinderis et al. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2018. Vol. 38, Iss. 4. P. 448-453. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1370579>
- [4] Szweida H., Józwick M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Developmental period medicine*. 2016. Vol. 20, Iss. 4. P. 263-272.
- [5] Zanatta D. A. L., Rossini M. M., Trapani Júnior A. Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. Pielonefrite na gestação: aspectos clínicos e laboratoriais e resultados perinatais. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrician*. 2017. Vol. 39, Iss. 12. P. 653-658. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608627>
- [6] Rao S., Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney international reports*. 2018. Vol. 3, Iss. 2. P. 247-257. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011>
- [7] Turbeville H. R., Sasser J. M. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2020. Vol. 318, Iss. 6. P. F1315-F1326. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>
- [8] Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system / W. Stevens, T. Shih, D. Incerti et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017. Vol. 217, Iss. 3. P. 237-248.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.032>
- [9] WHO recommendations: policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term. Geneva: World Health Organization, 2018. URL : <https://www.who.int/publications/item/9789241550444>
- [10] Gyselaers W., Thilaganathan B. Preeclampsia: a gestational cardiovascular syndrome. *The Journal of physiology*. 2019. Vol. 597, Iss. 18. P. 4695-4714. <https://doi.org/10.1113/JP274893>
- [11] Ma'ayeh M., Costantine M. M. Prevention of preeclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2020. Vol. 25, Iss. 5. P. 101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>
- [12] Thilaganathan B., Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension*. 2019. Vol. 73, Iss. 3. P. 522-531. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>
- [13] Yagel S., Cohen S. M., Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022. Vol. 226, Iss. 2S. P. S963-S972. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.023>

- [14] Санаторное оздоровление беременных / А. В. Жарких, В. И. Пономаренко, А. М. Мамедов и др. Запорожье, 2004. 180 с.
- [15] The effect of intrauterine resuscitation by maternal hyperoxygenation on perinatal and maternal outcome: a randomized controlled trial / S. Moors, L. M. Bullens, P. J. van Runnard Heimel et al. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2020. Vol. 2, Iss. 2. P. 100102. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100102>
- [16] Maternal Oxygen Supplementation Compared With Room Air for Intrauterine Resuscitation: A Systematic Review and Meta-analysis / N. Raghuraman, L. A. Temming, M. M. Doering et al. *JAMA pediatrics*. 2021. Vol. 175, Iss. 4. P. 368-376. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5351>
- [17] Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia / P. Guerby, O. Tasta, A. Swiader et al. *Redox biology*. 2021. Vol. 40. P. 101861. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101861>
- [18] Hypoxia causes reductions in birth weight by altering maternal glucose and lipid metabolism / J. Määttä, N. Sissala, E. Y. Dimova et al. *Scientific reports*. 2018. Vol. 8, Iss. 1. P. 13583. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31908-2>
- [19] Effect of pre-term birth on oxidative stress responses to normoxic and hypoxic exercise / A. Martin, G. Millet, D. Osredkar et al. *Redox biology*. 2020. Vol. 32. P. 101497. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101497>
- [20] Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування / за заг. ред. М. В. Лободи, К. Д. Бабова, Т. А. Золотарьової, Л. Я. Гріняєвої. Київ: КИМ, 2008. 416 с.
- References**
- [1] Ansaldi, Y., & Martinez de Tejada Weber, B. (2022). Urinary tract infections in pregnancy. *Clinical microbiology and infection*, S1198-743X(22)00431-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.015>
- [2] Johnson, C. Y., Rocheleau, C. M., Howley, M. M., Chiu, S. K., Arnold, K. E., & Ailes, E. C. (2021). Characteristics of Women with Urinary Tract Infection in Pregnancy. *Journal of women's health* (2002), 30(11), 1556-1564. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8946>
- [3] Kalinderi, K., Delkos, D., Kalinderis, M., Athanasiadis, A., & Kalogiannidis, I. (2018). Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *Journal of obstetrics and gynaecology*, 38(4), 448-453. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1370579>
- [4] Szweda, H., & Józwick, M. (2016). Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Developmental period medicine*, 20(4), 263-272.
- [5] Zanatta, D. A. L., Rossini, M. M., & Trapani Júnior, A. (2017). Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. Pielonefrite na gestação: aspectos clínicos e laboratoriais e resultados perinatais. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia*, 39(12), 653-658. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608627>
- [6] Rao, S., & Jim, B. (2018). Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney international reports*, 3(2), 247-257. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.011>
- [7] Turbeville, H. R., & Sasser, J. M. (2020). Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *American journal of physiology. Renal physiology*, 318(6), F1315-F1326. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020>
- [8] Stevens, W., Shih, T., Incerti, D., Ton, T. G. N., Lee, H. C., Peneva, D., Macones, G. A., Sibai, B. M., & Jena, A. B. (2017). Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(3), 237-248.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.032>
- [9] WHO. (2018). *WHO recommendations: policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550444>
- [10] Gyselaers, W., & Thilaganathan, B. (2019). Preeclampsia: a gestational cardiorenal syndrome. *The Journal of physiology*, 597(18), 4695-4714. <https://doi.org/10.1113/JP274893>
- [11] Ma'ayeh, M., & Costantine, M. M. (2020). Prevention of preeclampsia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 25(5), 101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>
- [12] Thilaganathan, B., & Kalafat, E. (2019). Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension*, 73(3), 522-531. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>
- [13] Yagel, S., Cohen, S. M., & Goldman-Wohl, D. (2022). An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2S), S963-S972. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.023>
- [14] Zharkikh, A. V., Ponomarenko, V. I., Mamedov, A. M., Shapran, N. F., & Pavlyuchenko, M. I. (2004). *Sanatornoe ozdorovlenie beremennykh* [Sanatorium rehabilitation of pregnant women]. Zaporozhye. [in Russian].
- [15] Moors, S., Bullens, L. M., van Runnard Heimel, P. J., Dieleman, J. P., Kulik, W., Bakkeren, D. L., van den Heuvel, E. R., van der Hout-van der Jagt, M. B., & Oei, S. G. (2020). The effect of intrauterine resuscitation by maternal hyperoxygenation on perinatal and maternal outcome: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 2(2), 100102. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100102>
- [16] Raghuraman, N., Temming, L. A., Doering, M. M., Stoll, C. R., Palanisamy, A., Stout, M. J., Colditz, G. A., Cahill, A. G., & Tuuli, M. G. (2021). Maternal Oxygen Supplementation Compared With Room Air for Intrauterine Resuscitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 175(4), 368-376. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5351>
- [17] Guerby, P., Tasta, O., Swiader, A., Pont, F., Bujold, E., Parant, O., Vayssiere, C., Salvayre, R., & Negre-Salvayre, A. (2021). Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox biology*, 40, 101861. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101861>
- [18] Määttä, J., Sissala, N., Dimova, E. Y., Serpi, R., Moore, L. G., & Koivunen, P. (2018). Hypoxia causes reductions in birth weight by altering maternal glucose and lipid metabolism. *Scientific reports*, 8(1), 13583. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31908-2>
- [19] Martin, A., Millet, G., Osredkar, D., Mramor, M., Faes, C., Gouraud, E., Debevec, T., & Pialoux, V. (2020). Effect of pre-term birth on oxidative stress responses to normoxic and hypoxic exercise. *Redox biology*, 32, 101497. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101497>
- [20] Loboda, M. V., Babov, K. D., Zolotarova, T. A., & Hriniaieva, L. Ya. (Eds.). (2008). *Standarty (klinichni protokoly) sanatorno-kurortnoho likuvannia* [Standards (clinical protocols) of sanatorium-resort treatment]. Kyiv: KIM. [in Ukrainian].



## Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів, що застосовують під час лікування ВІЛ-інфекції

Т. П. Зарічна <sup>A,B,D,F</sup>, Т. С. Британова <sup>\*B,C,D,E</sup>

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 лікарських засобів, що застосовують під час лікування ВІЛ-інфекції, для оптимізації лікарського забезпечення цільової групи хворих.

**Матеріали та методи.** Під час роботи використовували електронні джерела інформації: Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум-онлайн, Tabletki.ua. Дослідження здійснили, застосувавши системно-аналітичний, математико-статистичний, порівняльний методи аналізу.

**Результати.** Вивчення асортименту лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції показало гетерогенність цього сегмента фармацевтичного ринку України – в наявності є тверді, рідкі лікарські форми, оригінальні препарати та генерики. Аналіз фірмової структури показав: на національному ринку лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції переважає продукція іноземних країн (95,93 %), найбільшу частку становлять фармацевтичні компанії з Індії (67,07 %).

Досліджено конкурентоспроможність фармацевтичних фірм-постачальників лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції. Встановили, що найстійкіша позиція на цьому сегменті ринку належить фірмі Янссен-Сілаг С.п.А., Італія. Здійснили кваліметричний аналіз лікарських засобів для терапії ВІЛ-інфекції, визначили найбільш ефективні та раціональні з них.

**Висновки.** Дослідили вітчизняний ринок лікарських засобів для терапії ВІЛ-інфекції. Визначили асортиментну та фірмову структуру цього сегмента ринку. Проаналізували рівень конкурентоспроможності фармацевтичних компаній, визначили найбільш раціональні з них.

Встановили, що вітчизняні фармацевтичні фірми на цей сегмент ринку постачають лише 4,07 % ліків, що належать до двох із п'яти груп відповідно до класифікації АТС. Тому актуальним є розроблення нових лікарських препаратів для лікування ВІЛ-інфекції, а також упровадження їх виробництва на території України.

**Ключові слова:** дослідження, ринок, лікарські засоби, ВІЛ-інфекція, антиретровірусні препарати.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 60–65**

### Research of the domestic market of drugs for the treatment of HIV infection

T. P. Zarichna, T. S. Brytanova

**The aim of the research** is to study the domestic market of medicines for the treatment of HIV infection to optimize the drug supply of the target group of patients.

**Materials and methods.** Electronic sources of information (State Register of Medicines of Ukraine, Compendium-online, Tabletki.ua) were used to achieve the goal. System-analytical, mathematical-statistical, and comparative methods of analysis were used.

**Results.** The study of the assortment of drugs for the treatment of HIV infection showed the heterogeneity of the specified segment of the pharmaceutical market of Ukraine: there are solid and liquid dosage forms, both original and generic. The analysis of the company structure made it possible to establish that the national market of drugs for the treatment of HIV infection was dominated by foreign manufacturers (95.93 %), the largest share of which was pharmaceutical companies from India (67.07 %).

The competitiveness of pharmaceutical firms supplying drugs for the treatment of HIV infection was studied. It was established that the firm Janssen-Silag S.p.A., Italy, occupied the most stable position in the studied market segment. A qualitative analysis of the mentioned medicines was carried out. The most effective and rational of them were determined.

**Conclusions.** A study of the domestic market of drugs for the treatment of HIV infection was conducted. The assortment and brand structure of this market segment was determined. The level of competitiveness of the above-mentioned pharmaceutical companies were analyzed,

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/272611>

UDC 615.281.8:339.13.021-047.37(477)  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.272611](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.272611)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 60–65

**Key words:** research, drug, marketing, HIV infection, antiretroviral drugs.

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

Received: 16.01.2023 // Revised: 02.02.2023 // Accepted: 06.02.2023



and the most successful of them were identified. At the same time, it was established that domestic pharmaceutical companies supply only 4.07 % of drugs of two out of five groups according to the ATS classification to this segment of the market. In connection with this, the development of new drugs of the specified action and the development of their production in Ukraine is important.

**Key words:** research, drug, marketing, HIV infection, antiretroviral drugs.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 60–65**

ВІЛ залишається глобальною проблемою системи охорони здоров'я. Так, кількість людей, у яких діагностовано ВІЛ-інфекцію та котрі отримують антиретровірусну (АРВ) терапію, стабільно зростає, досягнувши 132 239 осіб на початок 2022 року. Згідно зі статистичними даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, за останні три місяці 2022 року в Україні офіційно зареєстровано 3144 нові випадки цієї інфекції [1].

Водночас якість та ефективність лікування неухильно поліпшуються в результаті впровадження нових протоколів. Вірусне навантаження досягає невизначеного рівня в хворих на ВІЛ-інфекцію. Це означає, що тест на вірусне навантаження не може виявити вірусні частинки в крові, тобто він непередаваний. Саме це є підтвердженням науковим підходом до запобігання поширенню, а також заходом із контролю над епідемією ВІЛ [2].

Нині найефективніший і найдієвіший засіб лікування ВІЛ-інфекції – специфічна противірусна терапія, що передбачає блокування вірусу в крові пацієнта за допомогою антиретровірусних препаратів, завдяки чому він не може розмножуватися далі. Медицина досі не має засобів, що дали б змогу повністю звільнити людину від ВІЛ, але створено ліки, які можуть істотно затримати розвиток хвороби [3].

Для специфічної антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції як агенти, що впливають на ВІЛ, нині застосовують препарати, які, за АТС класифікацією, належать до групи «Противірусні засоби для системного застосування». Їх поділяють на 5 підгруп:

1. Нуклеотидні та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (код АТС J05A F);
2. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (код АТС J05A G);
3. Інгібітори протеази (код АТС J05A E);
4. Інгібітори інтегрази (код АТС J05A J);
5. Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації (код АТС J05A R) [4,10].

Численні спостереження за хворими показали, що застосування лише одного препарату (монотерапія) спричиняє швидке утворення таких штамів вірусу, які мають більш агресивні властивості.

Призначення комбінації ліків, що складається з двох інгібіторів зворотної транскриптази й одного інгібітора протеази, сприяє уповільненню розмноження вірусу. Вже через 2 тижні після початку комплексного антивірусного лікування кількість вірусних часток істотно знижується, дещо пізніше поліпшуються показники імунного статусу.

Нині монотерапію призначають лише ВІЛ-позитивним вагітним, аби запобігти передачі вірусу немовляті [3].

Для українців, які мають ВІЛ-інфекцію, широкомасштабне військове вторгнення поставило під загрозу і доступність, і якість лікування.

## Мета роботи

Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів, що застосовують під час лікування ВІЛ-інфекції, для оптимізації лікарського забезпечення цільової групи хворих.

## Матеріали і методи дослідження

Під час роботи використовували електронні джерела інформації: Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум-онлайн, Tabletki.ua. Дослідження здійснили, застосувавши системно-аналітичний, математико-статистичний, порівняльний методи аналізу [10–12].

Для визначення конкуренції введено поняття «напруженість конкуренції аналогів». Напруженість конкуренції показує, скільки конкурентних аналогів протиставляється на ринку кожному окремо виробнику за одним із видів продукції, що випускається ним.

Ступінь напруженості конкуренції між виробниками однакової продукції розраховували, використовуючи формулу:

$$K_{vi} = (n - 1) / n, \quad (1)$$

де  $n$  – кількість усіх конкурентних аналогів фірм.

Частка ринку характеризує стан компанії на ринку щодо конкурентів. Розрахунок частки сегменту ринку здійснили за формулою:

$$d_{ij} = n_{ij} / \Sigma n_{ij} \quad (2)$$

де  $n_{ij}$  – кількість препаратів  $j$ -фірми в  $i$ -сегменті;

$\Sigma n_{ij}$  – сумарна кількість препаратів  $i$ -сегмента, що зареєстровані в Україні [5–7].

Для оцінювання основних характеристик лікарських засобів цієї групи здійснили кваліметричний аналіз.

Кваліметричну характеристику виконали, ґрунтуючись на результатах аналізу й узагальнення даних щодо клінічного застосування препаратів. Для оцінювання використали такі характеристики: форма випуску, шляхи введення, спектр показань (характерні для всіх аналогів – +1, додаткові – +2 бали), протипоказання (характерні – 0, специфічні – 1 бал), побічна дія (характерні – 0, специфічні – 1 бал), ознаки, що переважають (кількість ознак).

Окремі властивості лікарських засобів розраховували, застосувавши відносний показник якості ( $K_{ij}$ ) за формулою:

$$K_{ij} = f(P_{ij}, P_{ij}^{баз}), \quad (3)$$

де  $P_{ij}^{баз}$  – базовий показник, взятий як вихідний для порівняльних оцінок якості [8,9].

Питома вага фірмових препаратів у групах дає змогу визначити рівень монополізації відповідних сегментів ринку. Монополізація – досягнення суб'єктом господарювання монопольного (домінуючого) становища на ринку товару, підтримання або посилення цього становища. Для порівняльного оцінювання цих показників застосовують умовний коефіцієнт монополізації сегментів ринку –  $K_{\mu}$ .

$$K_{\mu} = B_n / \sum N_j, \quad (4)$$

де  $B_n$  – кількість фірмових препаратів;

$\sum N_j$  – сумарна кількість зареєстрованих препаратів у j-фармакотерапевтичній групі.

## Результати

Асортиментну структуру вивчали згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, де зареєстровано 123 найменування ліків цієї дії, а також за онлайн-довідником Компендіум [10,11].

На першому етапі роботи проаналізували асортиментну структуру досліджуваної групи лікарських засобів. Відповідно до результатів, в асортименті медичних препаратів є різні лікарські форми. Перевагу мають тверді лікарські форми: таблетки – 81,30 %, порошки – 8,94 %, капсули – 0,81 %, розчини – 8,14 %, суспензії – 0,81 % (рис. 1).

На наступному етапі вивчили інформацію щодо фармацевтичних фірм, що надають лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції на ринок лікарських засобів України (табл. 1, рис. 2).

Наступний крок – розрахування частки сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку, яку займає кожна з фірм-виробників лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції (рис. 2).

Надалі проаналізували конкурентоспроможність фірм, що надають лікарські засоби досліджуваної групи на фармацевтичний ринок. Лікарські препарати, що вивчали, за

**Таблиця 1.** Відомості про фармацевтичні фірми, що надають лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції на ринок лікарських засобів України

№ з/п	Підприємство-виробник	Країна-виробник	Кількість лікарських засобів	% від загальної кількості	Частка сегмента ринку ( $d_j$ )
1.	ПрАТ «Технолог»	Україна	5	4,07	0,041
2.	Ципла Лтд	Індія	3	2,44	0,024
3.	Гетеро Лабз Лімітед		22	17,89	0,179
4.	Ауробіндо Фарма Лімітед		9	7,32	0,073
5.	МІЛАН Лабораторіес Лімітед		17	13,82	0,138
6.	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед		11	8,94	0,089
7.	Емкур Фармасьютикалс Лтд.		6	4,88	0,048
8.	Страйдс Фарма Сайенс Лімітед		5	4,07	0,041
9.	Люпін Лімітед		2	1,63	0,016
10.	Лаурус Лабс Лімітед		2	1,63	0,016
11.	Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед		3	2,44	0,024
12.	Мікро Лабс Лімітед		1	0,81	0,008
13.	Натко Фарма Лімітед		1	0,81	0,008
14.	Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко КГ		Німеччина	8	6,50
15.	Фурньє Лабораторіс Айрленд Лімітед	2		1,63	0,016
16.	Пфайзер Менофекчуринг Дойчленд ГмбХ	1		0,81	0,008
17.	Янссен-Сілаг С.п.А.	Італія	6	4,87	0,048
18.	КРКА, д.д., Ново место	Словенія	5	4,07	0,041
19.	Бора Фармасьютикал Сьовісіз Інк.	Канада	1	0,81	0,008
20.	ГлаксоСмітКляйн Інк.		1	0,81	0,008
21.	Патеон Інк.		2	1,63	0,016
22.	Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед	Велика Британія	4	3,25	0,032
23.	Гілеад Сайенсиз Айеленд ЮС	Ірландія	4	3,25	0,032
24.	Шиджяуанг Лонзеал Фармасьютикалс Ко.Лтд	Китай	1	0,81	0,008
25.	Аньхуей Біохем Юнайтед Фармасьютикал Ко. Лтд.		1	0,81	0,008
<b>Загалом</b>			<b>123</b>	<b>100</b>	

Таблиця 2. Дані про стан напруженості між виробниками та результати кваліметричного аналізу для лікування ВІЛ-інфекції

№ з/п	Назва групи (назва діючої речовини)	Код АТС	Кількість зареєстрованих лікарських форм	Коефіцієнт напруженості ( $K_v$ )	Коефіцієнт кваліметрії ( $K_q$ )
<b>Монопрепарати</b>					
1.	Тенофовір дизопроксилу фумарат	J05A F07	11	0,91	0,22
2.	Тенофовір алафенамід	J05A F13	2	0,50	0,22
3.	Зидовудину	J05A F01	13	0,92	0,17
4.	Ентекавір	J05A F10	3	0,67	0,17
5.	Ламівудин	J05A F05	10	0,90	0,22
6.	Невірапін	J05A G01	9	0,89	0,56
7.	Ефавіренц	J05A G03	2	0,50	0,67
8.	Етравірін	J05A G04	2	0,50	0,72
9.	Ритонавір	J05A E03	1	0	0,89
10.	Абакавіру сульфат	J05A F06	1	0	0,06
11.	Дарунавір етанолат	J05A E10	8	0,88	0,89
12.	Рилпівірину гідрохлорид	J05A G05	1	0	0,5
<b>Комбіновані препарати</b>					
1.	Зидовудин і ламівудин	J05A R01	12	0,92	0,39
2.	Тенофовір дизопроксил, емтрицитабін	J05A R03	7	0,88	0,44
3.	Зидовудин, ламівудин, невірапін	J05A R05	1	0	0,94
4.	Емтрицитабін, тенофовір дизопроксил, ефавіренц	J05A R06	8	0,88	0,78
5.	Емтрицитабін, тенофовір дизопроксил, рилпівірін	J05A R08	2	0,5	0,5
6.	Ламівудин, тенофовір дизопроксил, ефавіренц	J05A R11	5	0,80	0,72
7.	Емтрицитабін, тенофовіра алафенамід, елвітегравір, кобіцистат	J05A R18	1	0	0,17
8.	Долутегравір, ламівудин, тенофовіру дизопроксил	J05A R27	6	0,83	0,33
9.	Долутегравір, рилпівірін	J05A R21	1	0	0,56
10.	Атазанавір, ритонавір	J05A R23	1	0	1
11.	Лопінавір, ритонавір	J05A R10	6	0,83	0,89
12.	Омбітасвір, паритапревір, ритонавір	J05A P53	4	0,75	0,44
13.	Абакавір, ламівудин	J05A R02	4	0,75	0,33
14.	Абакавір, ламівудин, долутегравір	J05A R13	2	0,50	0,61

Таблиця 3. Коефіцієнт монополізації запатентованих лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції

№ з/п	Назва фірми виробника	Патентизація	$K_p$
1.	Янссен-Сілаг С.п.А., Італія	6	0,04286
2.	Гілеад Сайенсиз Лімітед, Ірландія	2	0,01429
3.	Патеон Інк., Італія	2	0,01429
4.	Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмБХ, Німеччина	1	0,00714

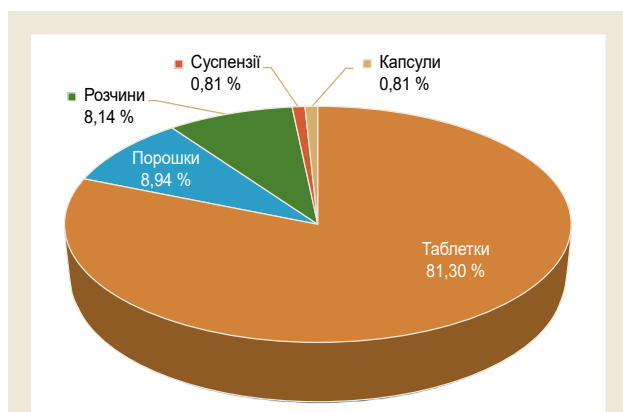


Рис. 1. Діаграма розподілу асортименту антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ-інфекції за лікарськими формами.

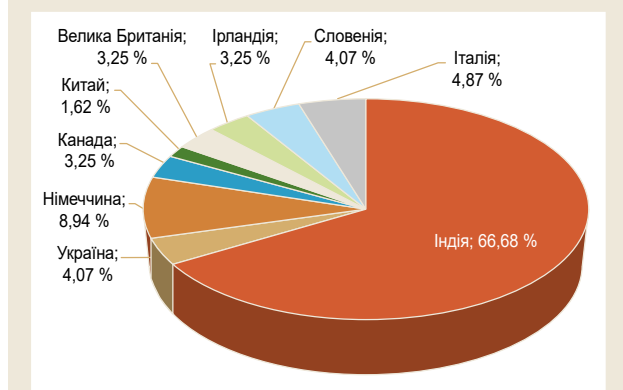


Рис. 2. Діаграма співвідношення країн-виробників лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції.

діючими речовинами систематизували на 26 груп згідно з класифікацією анатомо-терапевтичної системи. Встановили стан напруженості між виробниками, здійснили кваліметричний аналіз (табл. 2).

Під час наступного дослідження розрахували коефіцієнт монополізації лікарських засобів, що вивчали, бо серед цих препаратів є оригінальні патентовані препарати. Їхня питома вага показує, наскільки ця група є привабливою для досліджень в аспекті доповнення новими лікарськими засобами. Це так звані препарати «Brand name», або «фірмові». Результати аналізу наведено в таблиці 3.

## Обговорення

Протягом дослідження встановлено, що сегмент ринку лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції містить 10,57 % оригінальних препаратів і 89,43 % генериків.

Здебільшого ці лікарські засоби являють собою комбіновані препарати, їхня кількість становить 71 найменування (57,72 %), а монопрепаратів – 52 (42,28 %).

Результати аналізу структури фармацевтичних фірм, що надають лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції на ринок України, показали: 95,93 % препаратів цієї фармакологічної групи надходить з-за кордону, переважно з Індії (66,68 %); друге місце серед постачальників належить Німеччині (8,94 %), третє – Італії (4,87 %).

Вітчизняні фармацевтичні компанії представлені лише одним виробником – ПрАТ «Технолоґ» (4,07 %).

Значення коефіцієнта напруженості ( $K_{vi}$ ) показало, що найбільшу конкуренцію між виробниками монопрепаратів спостерігають для фірм, які випускають аналоги зидовудину ( $K_{vi} = 0,92$ ).

Низка препаратів: рилпівірин, ритонавір та абакавіру сульфат – не мають аналогів серед монопрепаратів на фармацевтичному ринку України. Отже, в цьому випадку конкуренції немає ( $K_{vi} = 0$ ).

У групі комбінованих антиретровірусних препаратів найбільша конкуренція серед препаратів, що містять зидовудин і ламівудин ( $K_{vi} = 0,92$ ). Не виявлено конкуренцію для лікарських засобів, що містять зидовудин, ламівудин, невірапін; емтрицитабін, тенофовіру алафенамід, елвітегравір, кобцистат; долупрегнавір, рилпівірин; атазанавір, ритонавір ( $K_{vi} = 0$ ) (табл. 2).

Згідно з таким критерієм, як частка сегмента вітчизняного фармацевтичного ринку, що її займає кожна з фірм-виробників, найбільшу питому вагу має Гетеро Лабз Лімітед (Індія) та МІЛАН Лабораторіес Лімітед (Індія) (табл. 1).

Проаналізувавши результати кваліметричного аналізу, зробили висновок: найбільш конкурентоздатними та раціональними лікарськими засобами для лікування ВІЛ-інфекції серед монопрепаратів є аналоги ринонавіру або дарунавіру ( $K_{ij} = 0,89$ ). З-поміж аналогів комбінованих препаратів увагу привертає атазовір у поєднанні ритонавіром ( $K_{ij} = 1$ ). Певною мірою цим препаратам поступаються препарати-аналоги зидовудин у поєднанні з ламівудином, невірапіном ( $K_{ij} = 0,94$ ), а також лопінавір у поєднанні з ритонавіром ( $K_{ij} = 0,89$ ).

За результатами кваліметричного аналізу, не є раціональними монопрепарати, аналоги абакавіру сульфату ( $K_{ij} = 0,06$ ), зидовудину ( $K_{ij} = 0,17$ ) та ентекавіру ( $K_{ij} = 0,17$ ).

В аспекті оригінальності запатентованих препаратів серед фармацевтичних фірм, які постачають лікарські засоби досліджуваної групи, найвищий коефіцієнт монополізації ( $K_{ii} = 0,04286$ ) має фірма Янссен-Сілаг С.п.А., Італія (табл. 3).

## Висновки

1. Дослідили вітчизняний ринок лікарських засобів для терапії ВІЛ-інфекції. Визначили асортиментну та фірмову структуру цього сегмента ринку. Проаналізували рівень конкурентоспроможності фармацевтичних компаній, визначили найбільш раціональні з них. Встановили, що вітчизняні фармацевтичні фірми на цей сегмент ринку постачають лише 4,07 % ліків, що належать до двох із п'яти груп відповідно до класифікації АТС. Тому актуальним є розроблення нових лікарських препаратів для лікування ВІЛ-інфекції, а також упровадження їх виробництва на території України.

2. Результати дослідження можуть бути використані маркетингологами фармацевтичних компаній для забезпечення ефективнішої роботи, і це сприятиме оптимізації лікарського забезпечення ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

#### Відомості про авторів:

Зарічна Т. П., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3711-4453](https://orcid.org/0000-0002-3711-4453)

Британова Т. С., канд. фарм. наук, асистент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1805-4552](https://orcid.org/0000-0003-1805-4552)

#### Information about authors:

Zarichna T. P., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Brytanova T. S., PhD, Teaching Assistant of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Статистика з ВІЛ/СНІДу // *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. 2022. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
- [2] СНІД і війна: як Україна бореться з ВІЛ/СНІДом у 2022 році // United Nations Development Programme. URL: <https://www.undp.org/uk/ukraine/news/snid-i-viyana-yak-ukrayina-boretsya-z-vil/snidom-u-2022-rotsi>
- [3] Ільїнська І. Ф. Популярно про ВІЛ-інфекцію. *Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. В. Г. Яновського*. URL: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/vil-pop/vil-pop6.htm>
- [4] Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків : Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0551282-10#n14>
- [5] Посилкіна О. В., Демченко Н. В. Методологічні і методичні аспекти оцінки конкурентоспроможності фармацевтичних підприємств. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2014. № 2. С. 28-35.
- [6] Методические подходы к определению устойчивости товарной и конкурентной позиции фармацевтической фирмы в условиях рынка и ограниченной роли государства / И. В. Бушueva, О. И. Карпова, В. А. Демченко, Ю. В. Маковик. *Запорожский медицинский журнал*. 2004. Т. 2, № 1. С. 109 -111.
- [7] Балабанова Л. В., Холод В. В., Балабанова І. В. Маркетинг підприємства : навч. посібник. Київ : Центр учбової літератури, 2012. 612 с.
- [8] Кваліметрія в управлінні: гуманістичний контекст : навч. посіб. / Г. А., Дмитренко О. Л. Ануфрієва, Т. І. Бурлаєнко, В. В. Медвідь ; за заг. ред. Г. А. Дмитренка. Київ : Видавництво «Аграрна освіта», 2016. 335 с.
- [9] Куць В. Р., Столярчук П. Г., Друзюк В. М. Кваліметрія : навч. посіб. Львів : Вид-во Національного університету «Львівська політехніка», 2012. 253 с.
- [10] Компендіум-онлайн. URL: <http://compendium.com.ua>
- [11] Державний реєстр лікарських засобів України : [офіц. сайт]. URL: <http://www.drz.com.ua>
- [12] *Tabletki.ua* : [офіц. сайт]. URL: <https://tabletki.ua/uk/>

#### References

- [1] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2022). *Statystyka z VIL/SNIDu* [Statistics on HIV/AIDS]. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
- [2] United Nations Development Programme. (2022, Decemder 1). *SNID i viina: yak Ukraina boretsia z VIL/SNIDom u 2022 rotsi* [AIDS and war: how Ukraine is fighting HIV/AIDS in 2022]. <https://www.undp.org/uk/ukraine/news/snid-i-viyana-yak-ukrayina-boretsya-z-vil/snidom-u-2022-rotsi>
- [3] Ільїнська, І. Ф. (n.d.). Populiarno pro VIL-infektsiiu [Popular about HIV-infection] *Natsionalnyi instytut ftyziatrii i pulmonologii im. V. H. Yanovskoho*. [in Ukrainian]. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/people/vil-pop/vil-pop6.htm>

- [4] Ministry of Health of Ukraine. (2010, July 12). *Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu antyretrovirusnoi terapii VIL-infektsii u doroslykh ta pidlitkiv* [On the approval of the clinical protocol of antiretroviral therapy of HIV infection in adults and adolescents (No. 551)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0551282-10#n14>
- [5] Posilkina, O. V., & Demchenko, N. V. (2014). Metodologichni i metodichni aspekty otsinky konkurentospromozhnosti farmatsevtichnykh pidpriemstv. [Methodological and methodical aspects of pharmaceutical companies competitiveness assessment]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, (2), 28-35. [in Ukrainian].
- [6] Bushueva, I. V., Karpova, O. I., Demchenko, V. A., & Makovik, Yu. V. (2004). Metodicheskie podkhody k opredeleniyu ustoychivosti tovarnoi i konkurentnoi pozitsii farmatsevticheskoi firmy v usloviyakh rynku i ogranichennoi roli gosudarstva [Methodological approaches to determining the stability of the commodity and competitive position of a pharmaceutical company in market conditions and the limited role of the state]. *Zaporozhye Medical Journal*, 2(1), 109-111. [in Russian].
- [7] Balabanova, L. V., Kholod, V. V., & Balabanova, I. V (2012). *Marketynh pidpriemstva* [Enterprise marketing]. Kyiv: Tsentr uchbovoi literatury. [in Ukrainian].
- [8] Dmytrenko, H. A., Anufrieva, O. L., Burlaienko, T. I., & Medvid, V. V. (2016). *Kvalimetriia v upravlinni: humanistychnyi kontekst* [Qualimetrics in management: a humanistic context]. Kyiv: Vydavnytstvo "Ahrarna osvita". [in Ukrainian].
- [9] Kuts, V. R., Stoliarchuk, P. H., & Druziuk, V. M. (2012). *Kvalimetriia* [Qualimetrics]. Lviv. [in Ukrainian].
- [10] *Kompendium* [Compendium]. <http://compendium.com.ua/>
- [11] Ministry of Health of Ukraine. (n.d.). *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State register of medicines of Ukraine]. <http://www.drz.kiev.ua>
- [12] *Tabletki.ua*. [website]. <https://tabletki.ua/uk/>



# Методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільний замісник, і дослідження спектра їхньої фармакологічної активності

Д. В. Довбня<sup>ID</sup>\*A,B,C,D, А. Г. Каплаушенко<sup>ID</sup>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

У сучасному суспільстві робота фармацевтичного працівника є дуже важливою, оскільки складно уявити лікування людей без використання лікарських засобів. З часом кількість захворювань, що мають свої особливості, лише збільшується, тому створення лікарських засобів синтетичного походження залишається актуальним завданням науковців усього світу.

Є чимало гетероциклічних систем, похідні яких мають широкий спектр фармакологічних активностей, як-от фурану, піролу, піразолу, піридину, прімідину, пурину та багатьох інших. Особливу увагу привертають структури, що характеризуються низькими показниками токсичності. Безумовно, вихідна гетероциклічна речовина повинна мати кілька реакційно здатних центрів для побудови максимально ефективних фармакофорів.

Дослідження вчених із різних країн світу вказують на перспективність використання похідних гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу як моделей для нових біологічно активних речовин.

**Мета роботи** – узагальнення даних щодо сучасних методів синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, визначення впливу метоксифенільного замісника на реакційну здатність і зміну спектра фармакологічної активності.

**Матеріали та методи.** Під час роботи використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Вивчили відомості фахової літератури щодо методів синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолів, які містять метоксифенільний замісник.

**Результати.** Здійснили пошук, аналіз та узагальнення інформації щодо методів синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолів, що містять метоксифенільний замісник. У результаті вивчення доступних джерел фахової інформації та здійснення наукового пошуку встановили, що дослідження похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками посідають важливе місце в українській фармацевтичній галузі, оскільки ці сполуки характеризуються широким спектром фармакологічної активності, мають низькі показники гострої токсичності та є перспективними для створення на їхній основі нових активних фармацевтичних інгредієнтів.

**Висновки.** Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення й узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про широку синтетичну варіативність, доволі широкий спектр біологічної активності та низькі показники гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра 1,2,4-тріазольного циклу, а також перспективність їх застосування.

**Ключові слова:** похідні 1,2,4-тріазолу, метоксифенільний замісник, фармакологічна активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 1(41). С. 66–73

## Methods of synthesis of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl and study the spectrum of their pharmacological activity

D. V. Dovbnya, A. H. Kaplaushenko

In today's society, the work of a pharmaceutical worker is very respectful, because it is difficult to imagine the treatment of people without the use of drugs. As time passes, the number of diseases with their own characteristics only increases, so the creation of drugs of synthetic origin remains an actual task for scientists around the world. There are a large number of heterocyclic systems, the derivatives of which exhibit a wide range of pharmacological activities, namely, furan, pyrrole, pyrazole, pyridine, pyrimidine, purine, and many others. Particular attention is drawn to structures that have low toxicity. Undoubtedly, the initial heterocyclic substance must have several reactive centers in order to build the most effective pharmacophores.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/267174>

UDC 547.792'586.1.057:615.015.4

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.267174](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267174)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 66–73

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, methoxyphenyl substituent, pharmacological activity.

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

Received: 16.11.2022 // Revised: 29.11.2022 // Accepted: 02.12.2022

Studies by scientists from around the world point to the prospect of using derivatives of the 1,2,4-triazole heterocyclic system as models for new biologically active substances.

**The aim of the work** was to summarize data on modern methods for the synthesis of 1,2,4-triazole derivatives, to determine the effect of a methoxyphenyl substituent on reactivity and changing the spectrum of pharmacological activity.

**Materials and methods.** In the work, we used such methods as analytical, information search, descriptive, generalization. The materials of the research were information from the professional literature on the methods of synthesis and study of the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl.

**Results.** A search, analysis, and generalization of information on the methods of synthesis and study of the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl were carried out. As a result of the studying available sources and implementation of scientific research, it was found that studies of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl occupy an important place in the Ukrainian pharmaceutical industry, as they have a wide range of pharmacological activity. Also they show low rates of acute toxicity and are perspective to create new APIs on their base

**Conclusions.** Processing, analysis, systematization, comparison, and generalization of modern sources of information indicate a wide synthetic variability, a fairly wide range of biological activity, and low rates of acute toxicity of 1,2,4-triazole derivatives, with methoxyphenyl at the 5th position of the nucleus of this heterocycle and a wide range of their applications.

**Key words:** 1,2,4-triazole derivatives, methoxyphenyl substituent, pharmacological activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 66–73**

У сучасному суспільстві робота фармацевтичного працівника є дуже важливою, оскільки складно увести лікування людей без використання лікарських засобів. З часом кількість захворювань, що мають свої особливості, лише збільшується, тому створення лікарських засобів синтетичного походження залишається актуальним завданням науковців усього світу.

Є чимало гетероциклічних систем, похідні яких мають широкий спектр фармакологічних активностей, як-от фурану, піролу, піразолу, піридину, піримідину, пурину та багатьох інших. Особливу увагу привертають структури, що характеризуються низькими показниками токсичності. Безумовно, вихідна гетероциклічна речовина повинна мати кілька реакційно здатних центрів для побудови максимально ефективних фармакофорів.

Дослідження вчених із різних країн світу вказують на перспективність використання похідних гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу як моделей для нових біологічно активних речовин, оскільки похідні 1,2,4-тріазолу мають широкий спектр біологічної активності та низьку токсичність.

## Мета роботи

Узагальнення даних щодо сучасних методів синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, визначення впливу метоксифенільного замісника на реакційну здатність і зміну спектра фармакологічної активності.

## Матеріали і методи дослідження

Під час роботи використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Вивчили відомості фахової літератури щодо методів синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолів, які містять метоксифенільний замісник.

## Результати

Під час опрацювання наукових джерел зробили висновок, що похідні 1,2,4-тріазолу, які містять метоксифенільний

замісник, – перспективний клас сполук, що проявляють широкий спектр фармакологічних властивостей і характеризуються низькими показниками гострої токсичності.

Сучасним технологіям належить провідне місце в кожній сфері діяльності людини, і створення нових лікарських засобів не є винятком. На етапі, що передував синтетичній частині, здійснили попереднє визначення речовин із можливою протигрибковою активністю [1]. Для цього використано молекулярний докінг. Застосування методів *in silico* дає змогу зберегти лабораторних тварин у разі низької спорідненості досліджуваних сполук до потенційних біомішеней. У результаті цього дослідження виявлено, що потенційно протигрибковою активністю характеризуються 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазоли. Дослідники здійснили синтез сполук цього класу (рис. 1).

Для розширення потенційного спектра фармакологічних активностей синтезували 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанові кислоти [2–6]. Зі сполук цього класу дослідники одержали солі, естери та інші похідні. На першому етапі для отримання відповідних тіостанових кислот здійснили реакцію алкілування 1,2,4-тріазо-3-тіонів. Синтез виконали під час нагрівання тіонів з кислотою хлоретановою в нейтральному середовищі або застосовуючи двомольну кількість луку. В першому випадку утворюються хлороводневі солі 1,2,4-тріазол-3-ілтіостанових кислот, в другому – відповідні натрієві солі, що є напівпродуктами для виділення відповідних кислот додаванням безводного натрій ацетату (рис. 2). Автори підсумували, що методики, засновані на використанні надлишку луку, відрізняються вищими виходами цільових продуктів, і їх можна рекомендувати для препаративних цілей.

Сучасний високий темп життєдіяльності людей незмінно призводить до зниження, інколи аж до виснаження фізичних і психічних можливостей організму. Основною причиною цього є тривалий вплив фізичних і психологічних навантажень середньої та високої інтенсивності. Для швидкого відновлення цих ресурсів організму необхідно

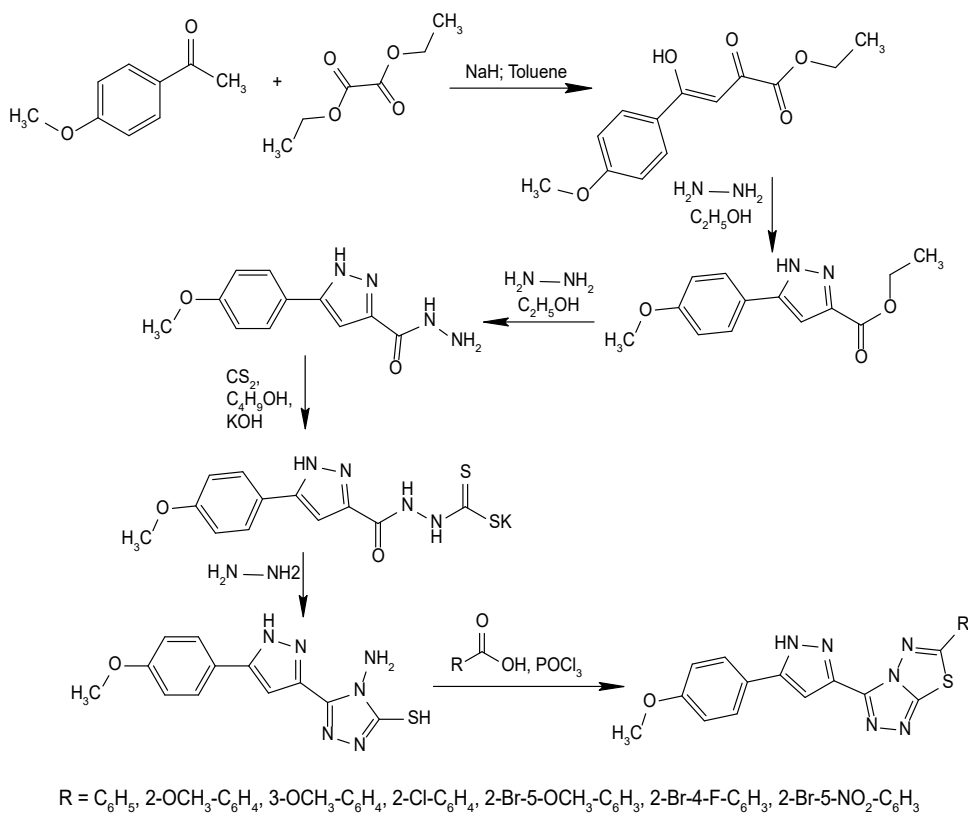


Рис. 1. Схема синтезу 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів.

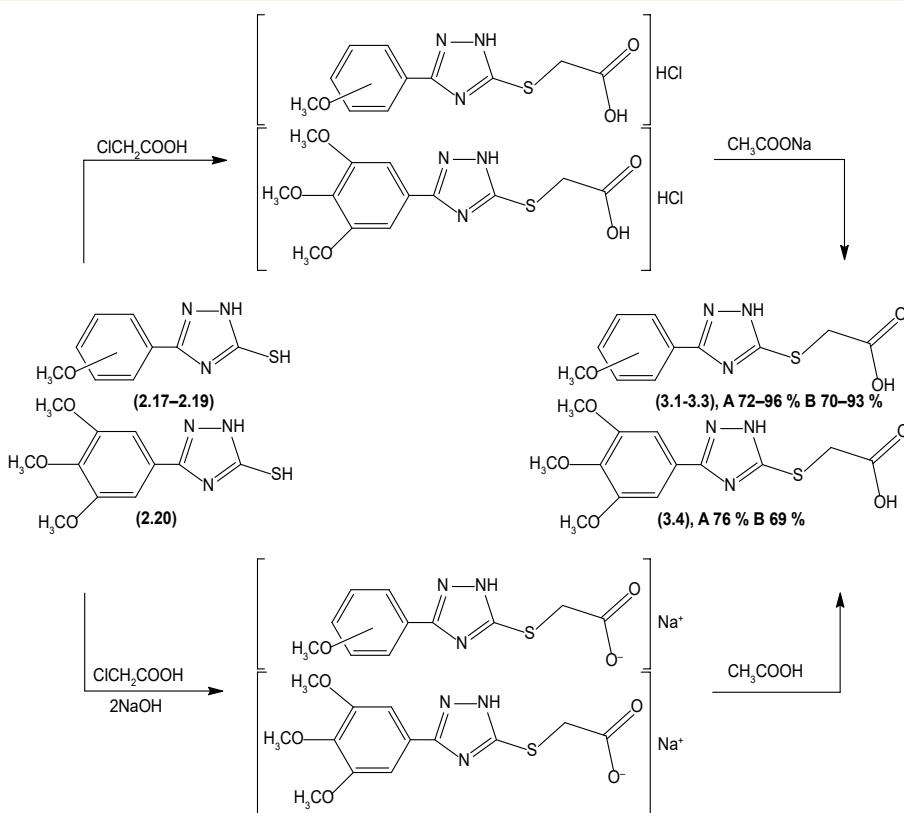


Рис. 2. Схема синтезу 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл-,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.



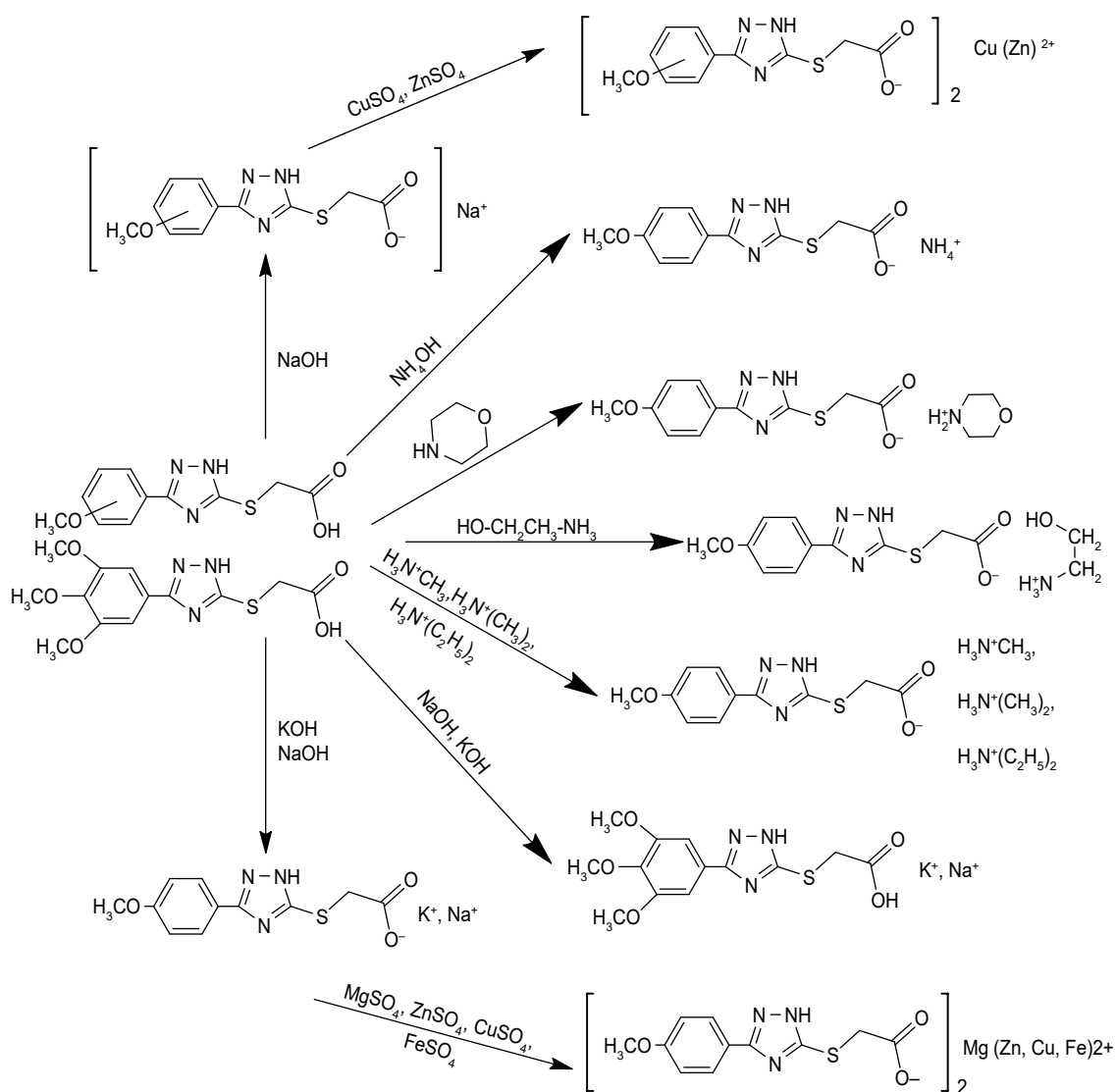


Рис. 3. Синтез солей 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

вживати актопротекторні лікарські засоби. Зважаючи на це, здійснили синтез солей 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (рис. 3) [3,4,6–9]. Високі показники актопротективних властивостей підтверджено експериментально.

Синтезовані сполуки, крім актопротекторної дії, мали досить високі показники біологічної дії. Треба зазначити також їхній діуретичний і протизапальний фармакологічні ефекти. Автори встановили також, що сполуки, показники розчинності у воді яких були вищі, характеризувалися сильнішою актопротекторною дією.

Представники наукової школи Запорізького державного медичного університету [2–4] досліджували здатність похідних 1,2,4-тріазолу, а саме естерів ілтіоацетатних кислот, виявляти антипіретичну активність. Для пошуку сполук, що мають таку активність, синтезували естери 2-(5-(4-метоксифеніл-,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот. Естери отримали двома

методами: перший передбачав взаємодію тіонів із метиловим естером кислоти хлорацетатної за наявності еквімолярної кількості лугу; другий метод ґрунтується на етерифікації кислот спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої кислоти сульфатної (рис. 4).

У результаті фармакологічного дослідження встановили: цей клас сполук має високі показники антипіретичної активності, значно перевищує показники ібупрофену – еталонного препарату.

Імідазоли етанових кислот, за даними дослідників [3,4], можуть виявляти різні види біологічної активності, як-от протимікробна, діуретична, антипіретична. Саме тому вони викликають підвищений науковий інтерес. Спробу одержання імідазолів 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот здійснили шляхом взаємодії відповідних етанових кислот із карбонілдіімідазолом у середовищі диметилформаміду (рис. 5).

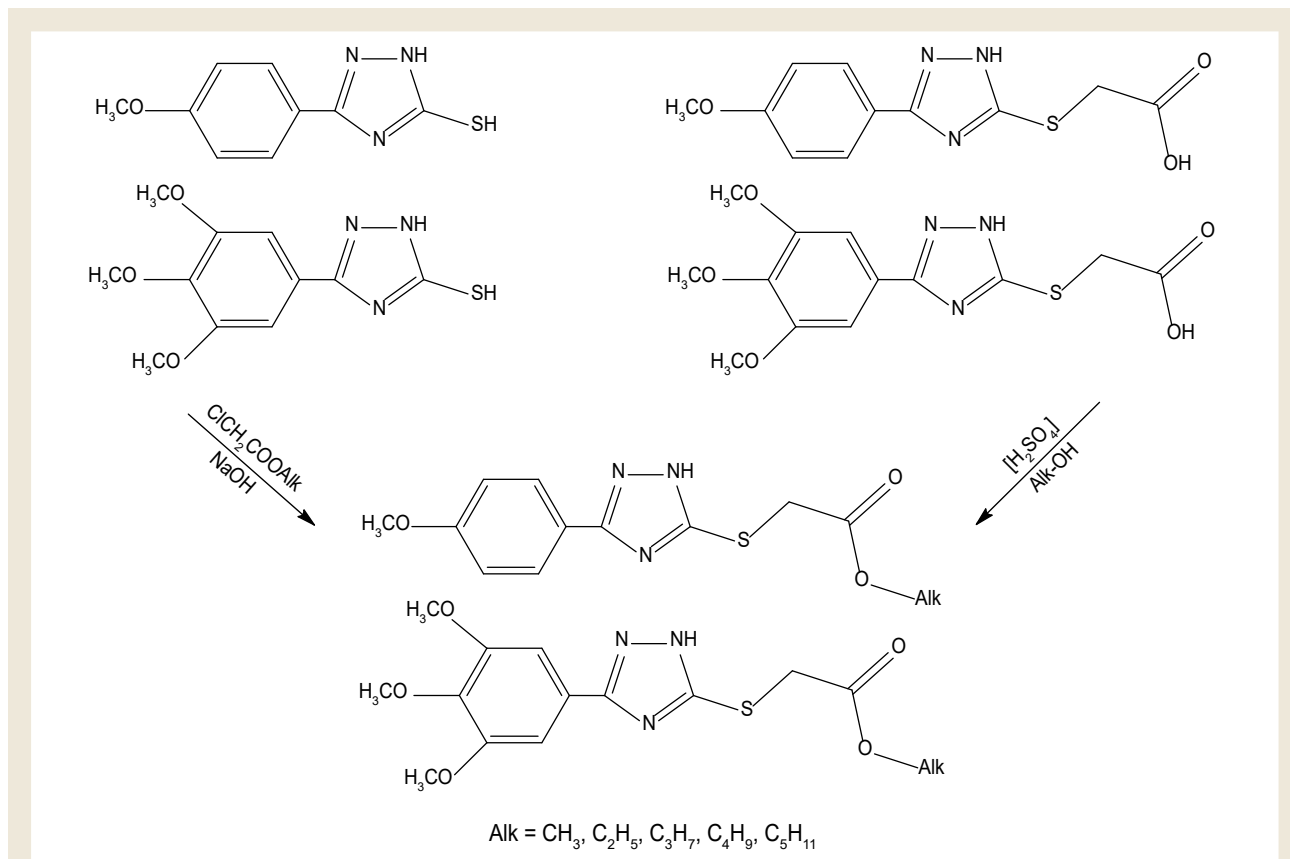


Рис. 4. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

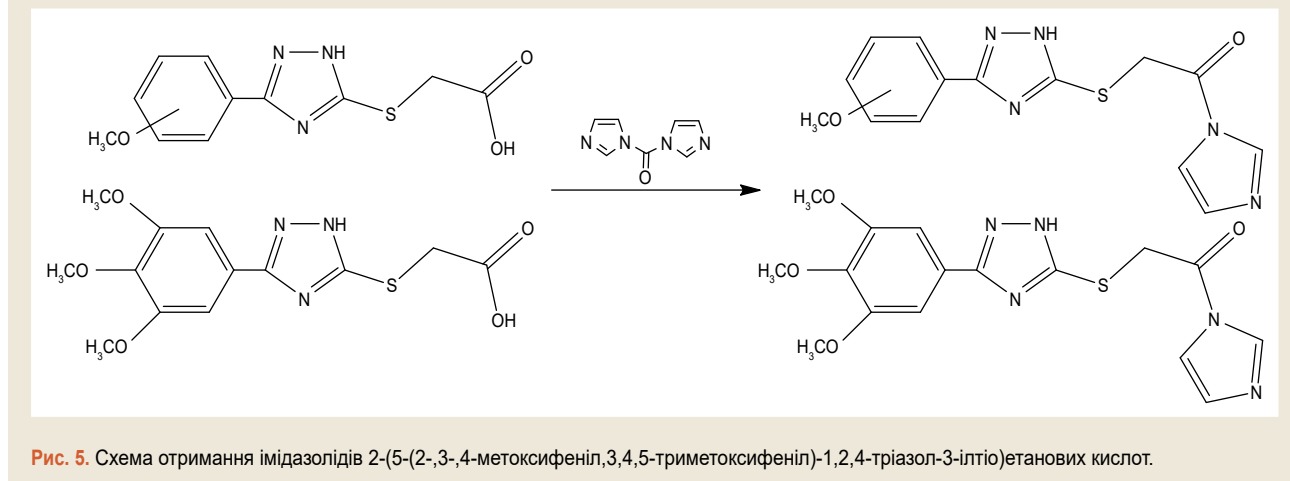


Рис. 5. Схема отримання імідазолідів 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

Діуретичним лікарським засобам належить важливе місце серед усіх лікарських препаратів, їх використовують при порушеннях функцій нирок і для корегування гіпотензивних станів, тому синтез речовин із такою активністю є актуальним. Тому здійснили дослідження цього виду активності серед імідазолів 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот [3,4]. Дослідження діуретичної активності здійснили на білих безпородних щурах за методом Є. Б. Берхіна. Проаналізувавши результати дослідження, зробили висновок, що речовини цього класу характеризуються такою активністю, визначили найактивнішу

сполуку – 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідазолід, яка більш ніж удвічі перевищила показники гіпотіазиду і на 2, і на 4 години експерименту.

Науковці [3,4,10] синтезували іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот. Як вихідні речовини для синтезу використали одержані раніше гідразиди. При взаємодії відповідних гідразидів із карбонільними сполуками в концентрованій кислоті ацетатній протягом 12 годин отримали відповідні іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (рис. 6).

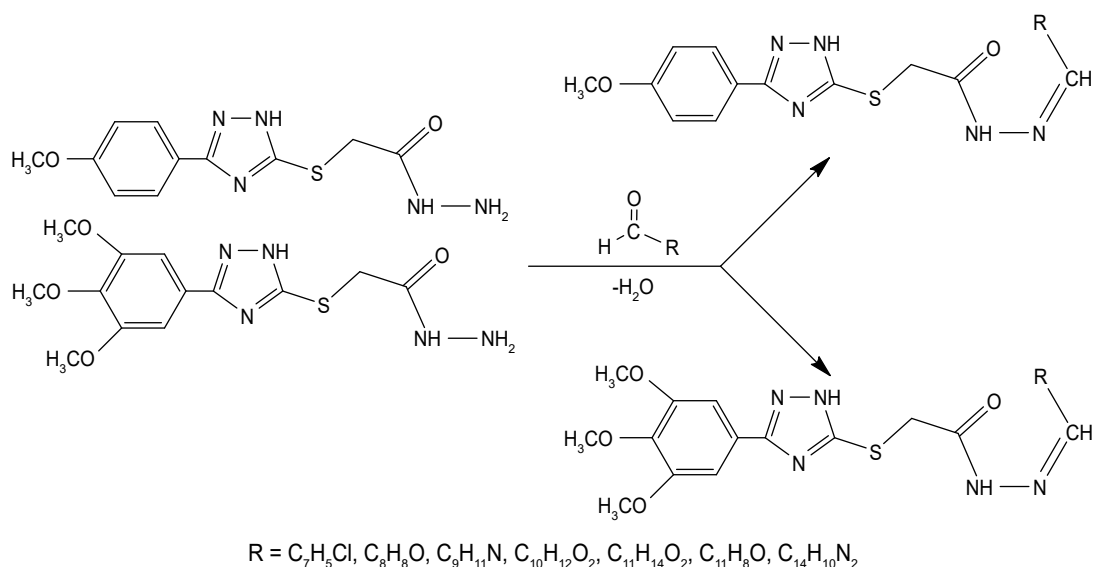


Рис. 6. Схема отримання іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

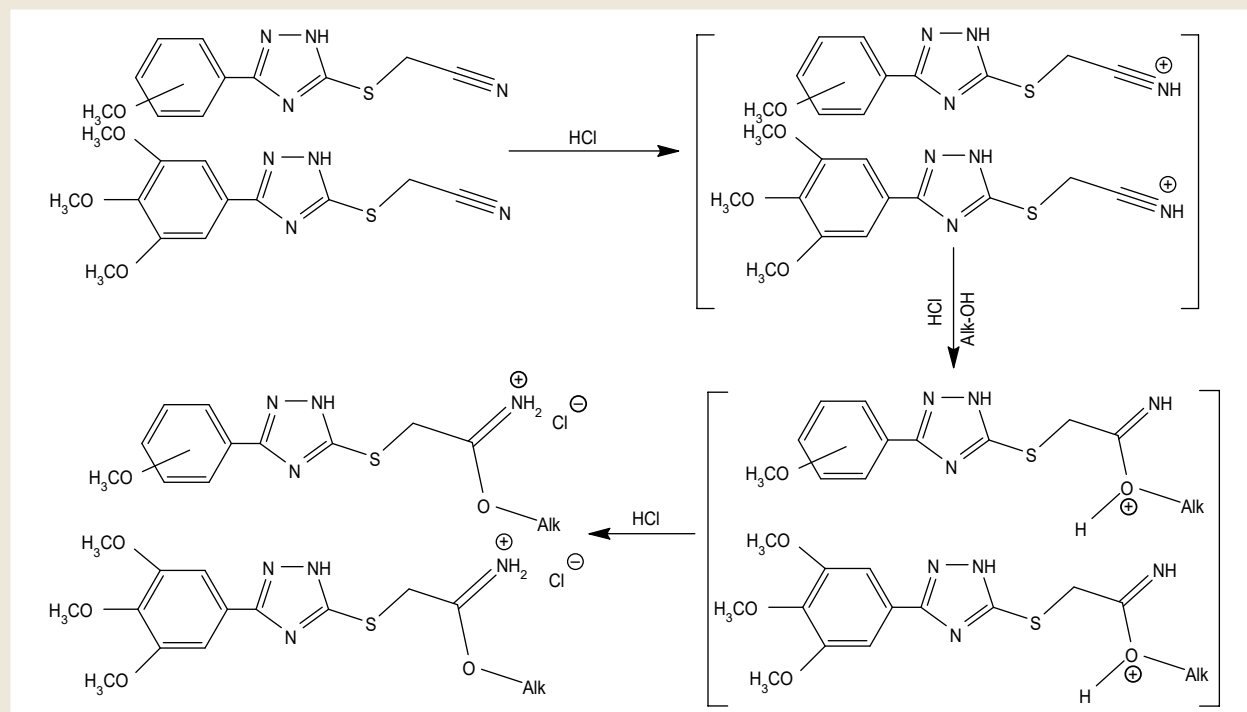


Рис. 7. Синтез алкіл 2-(5-(3-,4-метоксифеніл,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетимідат гідрогенхлоридів.

Синтезовані сполуки характеризувалися протимікробною активністю та фунгіцидною дією. Визначили сполуку-лідера, що за дією зіставна з активністю фурациліну й етакридину лактату щодо протею, а також значно перевищує еталони порівняння щодо антракоїду. Ця сполука – на етапі впровадження у ветеринарну медицину.

Для пошуку речовин, що проявлятимуть антиоксидантну активність, дослідники синтезували 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетимідати [3,4,11,12]. Синтез здійснили в кілька стадій. На першому етапі при дії на відповідний ацетонітрил

гідрогенхлорид утворювалися протоновані форми за нітрильною функціональною групою, що шляхом взаємодії з відповідними спиртами переходили в цільові ацетимідат гідрогенхлориди. Реакція відбувалася через проміжні стадії. Так, спочатку утворювалися протоновані форми, що вирізняються здатністю до міжфункціональної міграції протона від атому Оксигену до атому Нітрогену іміноестерної групи. Наступне витримання реакційної суміші за низької температури (близько 0 °С) спричинило утворення осадів відповідних ацетимідат гідрогенхлоридів (рис. 7).

Найбільшу антиоксидантну активність мали 2-(5-(4-метоксифеніл,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетимідат гідрогенхлориди. Автори обґрунтували це наявністю в структурі цих сполук найбільшої кількості електронодонорних груп.

Склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, структура – мас-спектрометрією, IR, <sup>1</sup>H (13C)-NMR.

Для всіх наведених синтезованих сполук здійснили дослідження показників гострої токсичності [1–12]. Дослідним шляхом автори показали, що значення LD<sub>50</sub> нових похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра тріазольного циклу становлять 304–1245 мг/кг. Тому, згідно з класифікацією І. К. Сидорова, ці сполуки належать до групи малотоксичних або нетоксичних речовин.

## Висновки

Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення й узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про широку синтетичну варіативність, доволі широкий спектр біологічної активності та низькі показники гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра 1,2,4-тріазольного циклу, а також перспективність їх застосування.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи дали змогу спланувати наступні дослідження щодо впливу положення метоксифенільних замісників на фармакологічну активність похідних 1,2,4-тріазолу.

## Фінансування

Робота здійснюється в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів» Ін.15.00.02-96/17/НДР.

## Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати результати.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Довбня Д. В., аспірант каф. фізіологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6170-144X](https://orcid.org/0000-0001-6170-144X)

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

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

## Information about authors:

Dovbnia D. V., PhD-student of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

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

## Список літератури

- [1] Fedotov S. O., Hotsulia A. S., Panasenko O. I. Synthesis and properties of some 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Vol. 15, N 2. P. 117-122. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259227>
- [2] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо) ацетатних кислот та їх естерів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 2. С. 125-128.
- [3] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 57-60. <https://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [4] Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 25-30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.16.02>
- [5] Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 18-21.
- [6] Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Створення, дослідження фізичних і хімічних властивостей 2-((4-R-5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних) кислот і солей 2-((4-R-5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 123-128. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170973>
- [7] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 107-111.
- [8] Каплаушенко А. Г. Вивчення фармакокінетики морфолінін 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 6. С. 88-92.
- [9] Актопротекторна активність солей 2-((4-аміно-5-R-1-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот / І. І. Аксьонова, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 3. С. 16-19.
- [10] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 66-71.
- [11] Sameluk Yu. G., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physico-chemical properties of 2-(5-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetonitriles and their iminoethers. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Vol. 13, N 3. P. 57-62. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.841>
- [12] Дослідження нейропротекторної активності пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетимідату гідрохлориду / Ю. Г. Самелюк, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 6. С. 34-40.

## References

- [1] Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S., Panasenko, O. I. (2022). Synthesis and properties of some 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15(2), 117-122. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259227>
- [2] Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2013). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 2-(5-(metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-tio) atsetatnykh kyslot ta yikh esteriv [Synthesis, physico-chemical and biological properties of 2-(5-(methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thio) acetic acid and their esters]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 125-128. [in Ukrainian].
- [3] Samelyuk, Yu. G., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Hostra toksychnist 5-(2-, 3-, 4-metoksyfenil, (3,4,5-trymetoksyfenil)-)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh tiopokhidnykh Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-)-1,2,4-triazole-3-thiones and its thioderivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 57-60. [in Ukrainian]. <https://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [4] Kravchenko, T. V., Panasenko, O. I., & Knish E. G. (2016). Biolohichna aktyvnist pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Biological activity of the derivatives

- 1,2,4-triazole]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 25-30. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.16.02>
- [5] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvyosti 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio)atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5yl)thio)acetic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 18-21. [in Ukrainian].
- [6] Ignatova, T. V., Kaplaushenko, A. G., & Frolova, Yu. S. (2019). Stvorennia, doslidzhennia fizychnykh i khimichnykh vlastyvostei 2-((4-R-5-fenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)etanovykh(propanovykh, benzoinykh) kyslot i solei 2-((4-R-5-fenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-il) tio)etanovykh kyslot [Creation, study of physical and chemical properties of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2), 123-128. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170973>
- [7] Samelyuk, Yu. G., Kaplaushenko, A. G., & Pruglo, E. S. (2014). Syntez ta aktoprotekorna aktyvnist solei 2-(5-(4-metoksyfenil)-(3,4,5-trimetoksyfenil))-1,2,4-triazol-3-iltio)- atsetatnykh kyslot [Synthesis and actoprotective activity of salts 2-(5-(4-methoxyphenyl)(3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acids]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 107-111. [in Ukrainian].
- [8] Kaplaushenko, A. G. (2013). Vyvchennia farmakokinytyky morfolinii 2-(5-(4-pirydyl)-4-(2-metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatu [The study of pharmacokinetics of morpholinium 2-(5-(4-pyridyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (6), 88-92. [in Ukrainian].
- [9] Aksyonova, I. I., Pruglo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2015). Aktoprotekorna aktyvnist solei 2-((4-amino-5-R1-4N-1,2,4-triazol-3-il)tio)otstovykh kyslot [Actoprotective activity of the salts 2-((4-amino-5-R1-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (3), 16-19. [in Ukrainian].
- [10] Samelyuk, Y. G., Kaplaushenko, A. G. (2013). Syntez ta fizyko-khimichni doslidzhennia hidrazydiv ta ilidenhidrazydiv 2-(5-(4-metoksyfenil), (3,4,5-trimetoksyfenil)-1,2,4-triazol- 3-iltio) atsetatnykh kyslot [The synthesis and physical-chemical research of hydrazides and ylidenedhydrazides of 2-(5-(4-methoxyphenyl), (3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-iltio) acetate acids]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (4), 66-71. [in Ukrainian].
- [11] Samelyuk, Yu. G., & Kaplaushenko, A. G. (2015). The synthesis and physicochemical properties of 2-(5-methoxyphenyl-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetonitriles and their iminoethers. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13(3), 57-62. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.841>
- [12] Sameluk, Yu. G., Belenichev, I. F., Abramov, A. V., Bukhtiyarova, N. V., Morguntsova, S. A., Pavlov, S. V., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Doslidzhennia neiroprotektornoj aktyvnosti propil 2-(5-(3,4,5-trimetoksyfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio) atsetimidatu hidrokhlorydu [Study of neuroprotective activity of propyl 2-(5-(3,4,5- trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetimidate hydrochloride]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (6), 34-40. [in Ukrainian].



## Тенденції застосування системної парадигми у фармацевтичних дослідженнях

Т. В. Маганова \*A,B,C,D, Н. О. Ткаченко A,C,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

Науковці-фармацевти використовують системні знання для вивчення закономірностей складних, багаторівневих систем зі значною кількістю змінних, зворотних зв'язків між ними з метою пошуку чи ухвалення раціональних управлінських рішень. Проте, рівень та напрям застосування системної парадигми знань у фармації залишається до кінця не визначеним.

**Мета роботи** – визначення тенденцій застосування системної парадигми у сучасних фармацевтичних дослідженнях для виявлення перспективних напрямів у фармацевтичній науці щодо підвищення рівня фармацевтичної допомоги населенню.

**Матеріали та методи.** Матеріал для вивчення – публікації фундаментальних і прикладних досліджень вітчизняних і закордонних науковців із порушеного питання, науково-методичні публікації, дисертації з репозитаріїв медичних і фармацевтичних університетів України та бази даних PubMed за останні 20 років.

**Результати.** Здійснили пошук, аналіз і систематизували 59 наукових доробків вітчизняних учених із питань застосування системної парадигми у фармацевтичних дослідженнях із різним прикладним значенням: фармацевтичне забезпечення при захворюваннях різних нозологій, менеджмент фармацевтичних організацій (регулювання, логістика), оцінювання медичних технологій, соціальна фармація (пацієнторієнтована модель), фармацевтичний маркетинг (ціноутворення, інформаційне забезпечення), архітектура систем.

**Висновки.** Опрацьований масив інформаційних джерел свідчить про значну поширеність використання системної методології, підходу та системного методу. Проте відкритими залишаються питання щодо узгодженого цілісного визначення фармацевтичної системи. Перспективним вважаємо застосування системного аналізу та моделювання фармацевтичних систем, використовуючи сучасні комп'ютерні технології, з наступною реалізацією результатів у пацієнторієнтованій системі охорони здоров'я для підвищення рівня фармацевтичної допомоги.

**Ключові слова:** системна парадигма, системний аналіз, фармацевтичні дослідження, фармацевтична допомога, пацієнторієнтована допомога.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 74–82**

### Application trends of the systemic paradigm in pharmaceutical research

T. V. Mahanova, N. O. Tkachenko

Pharmacists use systematic knowledge to study the regularities of complex, multilevel systems with a considerable number of variable, feedback connections between them in order to find or make rational management decisions. However, the level and direction of application of the system paradigm of knowledge in pharmacy remain to the end do not determine.

**The aim** of our research is to identify trends in the application of a systemic paradigm in modern pharmaceutical research to outline promising directions in pharmaceutical science for raising the level of pharmaceutical assistance to the population.

**Materials and methods.** The research material was publications of fundamental and applied research of domestic and foreign scientists on the raised issue, scientific and methodical publications, dissertations on the repositions of medical and pharmaceutical universities of Ukraine, and database PubMed for the last 20 years.

**Results.** The research, analysis, and systematization of 59 scientific works of domestic scientists on the application of system paradigms in pharmaceutical research by different applied values were carried out. Namely this pharmaceutical provision for diseases of different nosology, management of pharmaceutical organizations (including regulation, logistics), assessment of medical technologies, social pharmacy (including patient-centered model), pharmaceutical marketing (including pricing, information support), and systems architecture.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273576>

UDC 615.1-047.37

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273576](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273576)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 74–82

**Key words:** systems paradigm, systems analysis, pharmacy research, pharmaceutical care, patient-centered care.

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

Received: 06.12.2022 // Revised: 31.01.2023 // Accepted: 09.02.2023

**Conclusions.** The developed array of information sources showed the significant spread of system methodology, approach, and system method. However, the issue of a coordinated and integral definition of the pharmaceutical system remains open. Perspective has seen the application of system analysis and modeling of pharmaceutical systems with modern computer technologies with the further realization of results in the patient's health care system to increase the level of pharmaceutical care.

**Key words:** systems paradigm, systems analysis, pharmacy research, pharmaceutical care, patient-centered care.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 74–82**

Системна парадигма знань дає змогу розглядати об'єкти як системи, орієнтуючи дослідників на розкриття їхньої суті без втрати важливих різноманітних зв'язків, процесів і явищ.

Зацікавленість у системних дослідженнях у різних напрямках спричинена можливістю отримання відповідей на питання, навіть якщо є істотна невизначеність і щодо об'єкта наукового пізнання, і щодо самих проблем. Це особливо актуально для суспільства, де бурхливий розвиток науки і техніки призводить до появи нових або визначених раніше, але прихованих об'єктів, а також пошуку альтернатив вирішення за вичерпанням ресурсів інших наукових напрямів.

Фармацевтична галузь (ФГ) – складна система, що об'єднує підприємства, організації та установи, що залучені в процеси створення, виробництва, реалізації ліків і медичних виробів, забезпечення контролю їхньої якості, а також підготовки та перепідготовки кадрів.

Її головним завданням є якісне фармацевтичне забезпечення (ФЗ) та своєчасна фармацевтична допомога (ФД).

За сучасних умов пацієнторієнтованого простору охорони здоров'я, нагромадження великих масивів інформації та масштабування складної динамічної відкритої фармацевтичної системи в науковій і практичній фармації все частіше виникає необхідність підвищення обґрунтованості управлінських рішень, враховуючи всі системні процеси та зв'язки в контексті взаємодії системи із зовнішнім проблемоюмістким середовищем.

Це актуалізує необхідність аналізу здобутків вітчизняних та іноземних науковців щодо вдосконалення ФГ з використанням системної парадигми знань.

## Мета роботи

Визначення тенденцій застосування системної парадигми у сучасних фармацевтичних дослідженнях для виявлення перспективних напрямів у фармацевтичній науці щодо підвищення рівня фармацевтичної допомоги населенню.

## Матеріали і методи дослідження

Під час роботи використали методи інформаційного пошуку, контент-аналізу, систематичний, синтетичний, описовий, узагальнення.

Матеріал для вивчення – публікації фундаментальних і прикладних досліджень вітчизняних і закордонних науковців із порушеного питання, науково-методичні публікації, дисертації з репозитаріїв медичних і фармацевтичних університетів України та бази даних PubMed за останні 20 років.

Інформаційний пошук наукових джерел для аналітико-синтетичного опрацювання здійснили за алгоритмом, що наведений на *рис. 1*.

## Результати

Історія системності бере початок із праць біолога Л. Бергаланфі (1937), психіатра У. Ешбі (1945), математика Н. Вінера (1948). Основною ідеєю їхніх робіт була цілісність (холізм, антимеханіцизм) – базис неосистемної теорії з її екзогенним баченням систем (цілісний об'єкт із позиції зовнішнього спостерігача). Пік розвитку системної парадигми пов'язаний з Р. Н. Акоффом, З. Біром, Р. Калманом, У. Лефевром, А. Уемовим, Б. Флейшманом тощо.

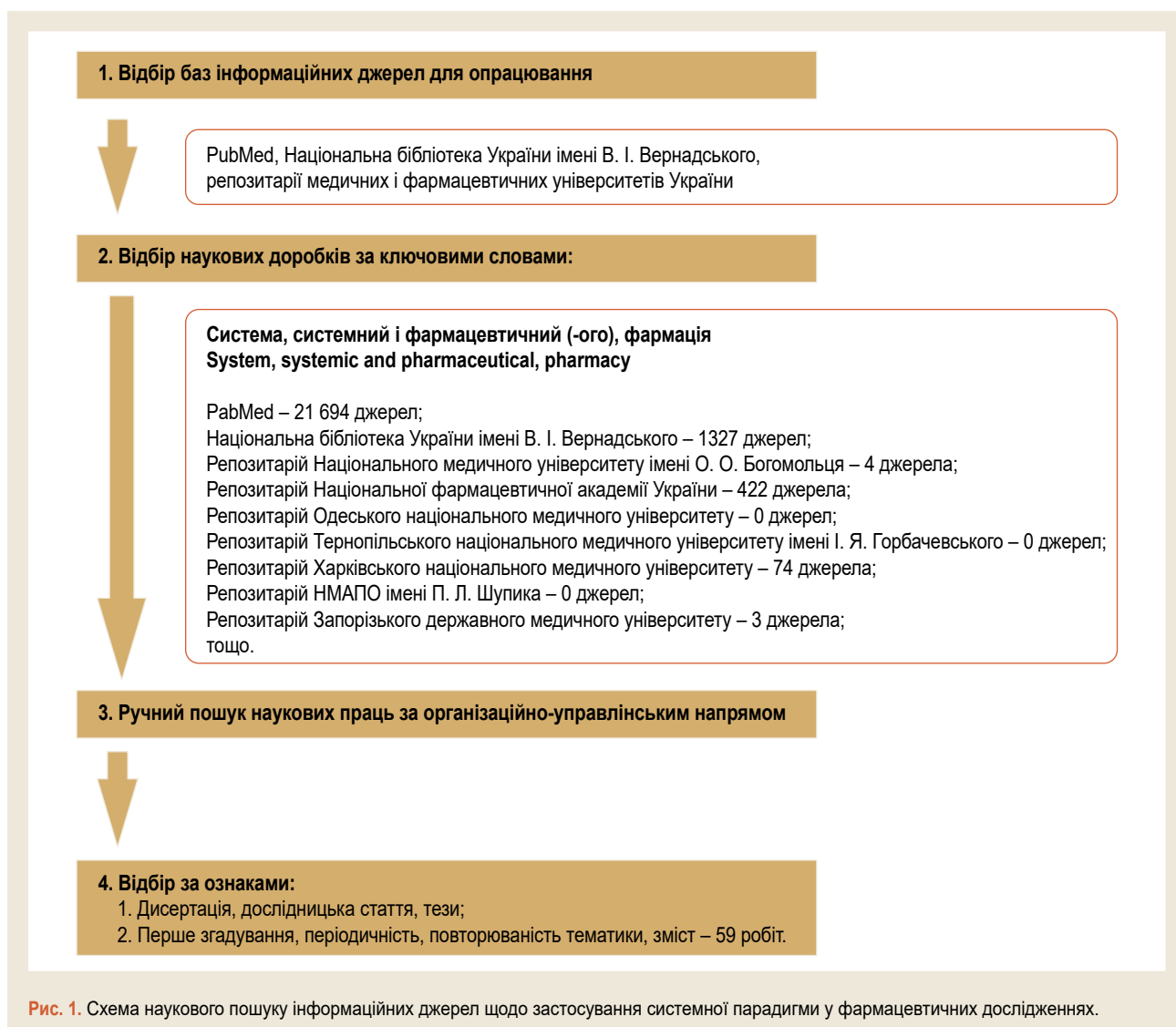
Системна парадигма знань (модель раціональної наукової діяльності), як і будь-який самостійний напрям наукового пізнання, утворює комплекс методології (сукупність принципів, що виникають із потреб філософського осмислення конкретних наукових проблем): власне методом постановки завдань – системний підхід, а також опрацьовані прийоми спостереження й експерименту для отримання нових знань про об'єкт – системний аналіз.

Незважаючи на істотну варіативність термінологічного навантаження поняття, як систему найчастіше визначають внутрішньо впорядковану структуру елементів, що становить цілісність, сукупність організаційних засад, норм і правил, обов'язкових для певної галузі, наприклад, фармації [1].

Треба навести також такі системні поняття, як концепт системи – сукупність зв'язків, що виникають між її структурними елементами (соціально-економічні, ринкові зв'язки між виробниками фармацевтичного товару, оптовими посередниками, роздрібними фармацевтичними організаціями, що надають ФД); варіативний субстрат системи – будь-який атрибутивний об'єкт (група лікарських засобів, захворювання, абстрактне поняття), навколо якого можна побудувати принаймні дві різні системи; структура системи, що допомагає відтворити найсуттєвіші зв'язки між елементами.

Огляд та аналіз наукових джерел, що обрали, дав змогу визначити напрями поширення цього наукового пізнання на всю сучасну фармацевтичну науку щодо ухвалення рішень, удосконалення системних процесів і явищ, зосереджуючи увагу на окремих її елементах – підсистемах, залишаючись спостерігачем усередині них або будучи поза ними.

Системний підхід науковці використовують з емерджентних позицій [2] для забезпечення методологічної цілісності дослідження [3].



Метод системної парадигми забезпечує проблемно-орієнтований систематичний огляд, його широко використовують для аналізу нормативно-правових, наукових, методичних, аналітичних та інших документів і даних за всіма напрямками фармацевтичної діяльності [4–8].

Інший аспект використання системного аналізу – його здатність розкривати взаємозв'язки елементів конкретних систем, структурувати завдання, формувати траєкторію поведінки усіх елементів залежно від системних зв'язків [9–11], визначати напрями перспективних змін системи й обирати найкращі рішення з-поміж запропонованих [12–14].

Системний підхід і методологію активно застосовують під час удосконалення окремо визначених систем ФЗ у ФД, де як субстрати науковці визначають різні нозології: порушення репродуктивної сфери [15,16], сифіліс, гонорею, ВІЛ/СНІД [17], целиакію [18], – а також окремі групи лікарських засобів [19], соціальні групи (вагітні) [15], чітко визначаючи при цьому концепт систем – трудові відносини [20].

Проте, попри чималу кількість системних досліджень у фармації, відкритим залишається питання щодо цілісного

визначення фармацевтичної системи та її компонентного наповнення. Цій проблемі присвятили свій аналітичний огляд науковці з США [21]. На їхню думку, єдине визначення фармацевтичної системи є критично важливим із позицій досягнення цілей держави щодо здоров'я та захисту населення, а також є необхідністю для розроблення та впровадження інструментів вимірювання оцінювання прогресу на шляху до міцніших і стійкіших фармацевтичних систем у системах охорони здоров'я [21].

Автори визначили 7 поширених структур фармацевтичних систем, 5 рівнів функціонування, основні елементи (індивіди, домогосподарства, спільноти, посередники, виробники і різноманітні постачальники послуг – лікарні, аптеки, клініки, державні чи приватні, офіційні чи неформальні, сектор державного управління, міжнародні некомерційні організації та донорські установи), підкреслюючи її складність і визначаючи як субстрат фармацевтичний продукт чи супутню фармацевтичну послугу.

Вітчизняні вчені як систему визначають паліативну допомогу, а саме як складну структуру зі стійкою впорядкованістю і взаємопов'язаними елементами та підсистемами,



серед них елементи медичного, соціального та фармацевтичного забезпечення [22], маркетинг зв'язків суб'єктів фармацевтичної діяльності [23], ціни та ціноутворення на ліки [24], тарифи на екстемпоральні та готові ЛЗ [25].

Як окремі системи визначають також соціальну відповідальність у фармації з перспективними для дослідження аспектами [14,26,27], післядипломну освіту провізорів [28], інформаційне забезпечення раціонального використання лікарських засобів [29], інформаційне забезпечення моніторингу стану громадського здоров'я [30], епідагляд у боротьбі з туберкульозом [31], сукупність клінічних випробувань [32], реабілітацію хворих [33].

Незвичним є застосування системного аналізу в аспекті дослідження системи організації відносин фармацевта та лікаря з пацієнтом щодо проблем якості лікарських засобів [34], а також вивчення системи соціально-психологічних характеристик фармацевта в умовах пацієнторієнтованого середовища системи охорони здоров'я та її фармацевтичної складової (підсистеми) [35].

Чимало досліджень, що безпосередньо знаходяться в площині системності, розкривають питання щодо удосконалення менеджменту фармацевтичних процесів забезпечення якості фармацевтичної допомоги [36] та лікарських засобів: систематичний підхід аудиту управління якістю з аналізом зворотного зв'язку [37], розроблення системи індикаторів управління якістю в закладі з надання первинної медичної допомоги [38], обґрунтування доцільності впровадження моделей систем управління якістю на фармацевтичному підприємстві [39], а також процесів екологічного менеджменту [40], технічного регулювання обігу косметичних засобів в Україні [41], управління енергетичними ресурсами у фармацевтичних закладах [42], процесами клінічних випробувань [32].

Слід виокремити фармацевтичну логістику – напрям досліджень, що пов'язаний із розробленням процесів оптимального управління матеріальними, інформаційними та фінансовими потоками в економічній адаптивній фармацевтичній системі із синергічними зв'язками. Тут науковці застосовують системний підхід для інтегрування окремих ланок матеріалопровідного ланцюга в єдину систему, що може адекватно реагувати на зміни зовнішнього середовища («наскрізний потік») [43–45]. Це сприяло розробленню інтегрованих фармацевтичних логістичних систем, що охоплюють увесь «життєвий цикл» фармацевтичного продукту [46] та пов'язані із загальною концепцією фармацевтичної системи та фармацевтичною системою забезпечення, де субстратом є будь-яких лікарський засіб, а концептом – економічні зв'язки між елементами, що відповідають за окремі стадії у «життєвому циклі» фармацевтичного продукту.

Опубліковано дослідження, що присвячені розробленню окремих логістичних систем комунальних фармацевтичних підприємств [47], інформаційних систем управління запасами фармацевтичних підприємств [48], систем моніторингу запасів [49] та систематичному підвищенню їхньої ефективності [50].

Застосування системної парадигми науковцями-фармацевтами для реалізації ефективного логістичного управління також характеризується різною спрямованістю в межах фармацевтичної системи: аптечна практика [44] та військово-медична служба збройних сил України [51].

Прикладною виявилась системна теорія щодо міждисциплінарного процесу оцінювання медичних технологій. Так, регулювання зв'язків на рівні названих керівної та керованої підсистеми охорони здоров'я неможливе без доказової інформації щодо результату функціонування системи ФЗ [6,52]. Разом із тим, отримання такої інформації безпосередньо пов'язане з належним чином одержаним та обробленим системним зворотним зв'язком від зовнішнього середовища (належний фармаконагляд, збір реальних даних пацієнта тощо), а також зсередини – від елементів самої системи.

На увагу заслуговують системні дослідження, що присвячені розбудові пацієнторієнтованої моделі системи охорони здоров'я в умовах упровадження страхової медицини. Системи визначають як суб'єкти відносин, що формуються у тривимірній координатній площині – зовнішньому середовищі (медико-фармацевтична вісь, страхова і правова). Вони знаходяться в ієрархічній залежності на макро-, мезо- та мікроекономічному рівні власного функціонування [53]. Такий підхід, на нашу думку, значно розширює та доповнює уявлення про зовнішнє середовище фармацевтичної системи, а також, як і в попередньому логістичному напрямі, відповідає європейським тенденціям орієнтації на потреби пацієнта.

Цікавими є наукові роботи, де системний підхід використано для розроблення науково-практичних підходів до управління інтелектуальними ресурсами у фармацевтичній галузі [54], наукового обґрунтування організації виробництва парентеральних лікарських форм відповідно до вимог GMP та ICH [55], обґрунтування методології впровадження системи контролінгу на підприємстві [56].

Окрема група досліджень, що повноцінно використовують науковий апарат системної парадигми, – роботи, присвячені керівній підсистемі – державному управлінню, механізмам його реалізації та ухваленню управлінських рішень у секторі охорони здоров'я [30,57,58]. Вони так само, як і дослідження чутливості системи охорони здоров'я щодо очікувань населення [59] та інші наведені раніше, акцентують на взаємодії системи охорони здоров'я з пацієнтом і зовнішнім проблемістким середовищем.

## Висновки

1. Опрацьований, проаналізований і систематизований масив інформаційних джерел дав змогу визначити кілька напрямів системного бачення наукових об'єктів у фармації: фармацевтичне забезпечення при захворюваннях різних нозологій, менеджмент фармацевтичних організацій (регулювання, логістика), оцінювання медичних технологій, соціальна фармація (пацієнторієнтована модель), фармацевтичний маркетинг (ціноутворення, інформаційне забезпечення), архітектура систем.

2. Актуальним залишається узгоджене цілісне визначення фармацевтичної системи та її компонентного наповнення, дослідження фармацевтичної системи в її пацієнторієнтованій формі, а також впровадження у фармацію понять субстрату та концепту, що дадуть змогу чітко визначати цілі системи, оцінювати ефективність та продуктивність її роботи, зокрема шляхом моделювання з використанням сучасних комп'ютерних технологій.

**Перспективи подальших досліджень.** Огляд фахової літератури дав змогу визначити перспективні напрями застосування системної парадигми у фармацевтичній науці з наступною реалізацією її результатів для підвищення рівня фармацевтичної допомоги.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

#### Відомості про авторів:

Маганова Т. В., аспірант каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7008-3102](https://orcid.org/0000-0001-7008-3102)

Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8566-5938](https://orcid.org/0000-0002-8566-5938)

#### Information about authors:

Mahanova T. V., Postgraduate Student of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko N. O., PhD, DSc, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Що таке система. *Словopedia*. URL: <http://slovopedia.org.ua/29/53409/20574.html>
- [2] Соловйов О. С. Науково-практичне та теоретичне обґрунтування системи заходів забезпечення фармацевтичного права у сфері обігу, промоції, лікарських засобів і парафармацевтичної продукції : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2018. 619 с.
- [3] Сушарина І. В. Науково-методичні засади удосконалення державного та суспільного регулювання у фармацевтичній галузі: дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2018. 232 с.
- [4] Півень, О. П., Пидорашко Я. В. Аналіз нормативно-законодавчої бази ведення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами в умовах захворюваності на COVID-19. *Управління якістю в фармації* : матеріали XVI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 74-75.
- [5] Кононенко О. В. Науково-методичне обґрунтування підходів до удосконалення системи забезпечення населення медичними імунобіологічними препаратами для планової вакцинопрофілактики дітей : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2016. 24 с.
- [6] Оцінка медичних технологій: особливості національної/регіональної та лікарняної оцінки медичних технологій / О. М. Філіпчук, К. Л. Косяченко, Н. О. Дацюк, В. В. Скрильов. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 21-30. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.230>
- [7] Стан органів чоловічої репродуктивної системи та корекція порушень в умовах великого промислового міста (Запоріжжя та Запорізька область) / О. А. Нікіфоров, Н. В. Авраменко, О. О. Ломейко, Г. В. Бачурін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. Т. 13, № 3. С. 76-80. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52654>
- [8] Малініна Н. Г. Соціальна фармація: дослідження морально-етичних принципів у практичній діяльності фахівця фармації. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 25-26 квіт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 209-213.
- [9] Бурлака Б. С., Червоненко Н. М., Беленічев І. Ф. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку інтраназальних лікарських засобів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 87-90. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.78001>
- [10] Дослідження маркетингових і фармакоекономічних аспектів вітчизняного ринку препаратів, що використовують для біоревіталізації / Н. О. Ткаченко, Н. М. Червоненко, В. О. Демченко, О. В. Литвиненко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1. С. 120-126. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226871>
- [11] Ал Нукарі Абдулкарім, Бушуєва І. В., Гладішева С. А. Позиціонування ноотропних лікарських засобів на національному ринку. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3. С. 339-345. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145256>
- [12] Левицька О. Р. Клініко-фармацевтичне обґрунтування моделі медикаментозного забезпечення хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу : автореф. дис. д-ра фарм. наук : 15.00.01 / Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. Львів, 2021. 48 с.
- [13] Маганова Т. В., Ткаченко Н. О. Дослідження ступеня обізнаності споживачів щодо підбору контрацептивів у процесі планування сім'ї. *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. 2021. № 1. С. 60-66. <https://doi.org/10.24959/uekj.21.5>
- [14] Братський Ю. С. Теоретичні та практичні підходи до управління системою соціальної відповідальності : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2021. 605 с.
- [15] Максимович Н. М. Оптимізація фармацевтичної допомоги при захворюваннях у вагітних жінок : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. Львів, 2017. 178 с.
- [16] Маганова Т. В. Науково-практичні підходи удосконалення системи забезпечення протизаплідними засобами : дис. ... д-ра філософії з фармації / Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2023. 229 с.
- [17] Янишин У. Я. Фармацевтичне забезпечення лікування сифілісу, гонореї, ВІЛ/СНІДу : автореф. дис. канд. фарм. наук / Львів. нац. мед. ун-т ім. Д. Галицького. Львів, 2009. 24 с.
- [18] Вивчення проблеми забезпечення лікарськими засобами хворих на целіакию на засадах фармацевтичного права / В. О. Шаповалова, Ю. В. Васіна, В. В. Шаповалов та ін. *Здоров'я ребенка*. 2015. № 62(тем. вип.). С. 115-119.
- [19] Шаповалов В., Вишар Г., Шаповалова В. Елементи фармацевтичного права в системі забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами. *Ліки України*. 2004. № 5. С. 108-110.
- [20] Тарасенко Д. Ю. Обґрунтування сучасних підходів до впровадження ефективних моделей соціального партнерства у трудові відносини у вітчизняній системі фармацевтичного забезпечення населення : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2021. 291 с.
- [21] Defining pharmaceutical systems strengthening: concepts to enable measurement / T. Hafner, H. Walkowiak, D. Lee, F. Aboagye-Nyame. *Health Policy and Planning*. 2017. Vol. 32, Iss. 4. P. 572-584. <https://doi.org/10.1093/heapol/czw153>
- [22] Кубарева І. В., Бекетова М. С. Науково-практичні підходи з оптимізації фармацевтичного забезпечення паліативних пацієнтів дитячого віку з паралітичними синдромами. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 5. С. 7-15. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.01>
- [23] Ткаченко І. В. Обґрунтування науково-практичних підходів до управління системою маркетингу взаємовідносин суб'єктів фармацевтичної діяльності : дис. ... канд. фарм. наук / НФаУ. Харків, 2019. 285 с.
- [24] Назаркіна, В. М. Теоретико-прикладне обґрунтування соціально-економічної системи ціноутворення на лікарські засоби на засадах оцінки технологій охорони здоров'я : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків, 2021. – 45 с.
- [25] Царьова К. О. Науково-методичні підходи до удосконалення системи цін та тарифів на лікарські засоби в Україні : дис. ... канд. фарм. наук / НФаУ. Харків, 2021. 370 с.
- [26] Ткаченко Н. О. Наукове проектування системи формування соціально-відповідальних фармацевтичних фахівців на підставі міжнародних стандартів IC CSR-08260008000 TA ISO 26000:2010 : дис. ... д-ра фарм. наук / Запорізький державний медичний університет. Запоріжжя, 2019. 604 с.
- [27] Ткаченко Н. О., Рижов О. А., Громовик Б. П. Теорія систем як інструмент пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті соціальної відповідальності.

- Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3. С. 394-400. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216220>
- [28] Рижов О. А. Методологічне та організаційне забезпечення системи післядипломної підготовки провізорів на основі інформаційних технологій : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01 / Нац. мед. акад. післядип. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2010. 43 с.
- [29] Суріков О. О. Науково-методичні підходи до удосконалення інформаційних систем у раціональному використанні лікарських засобів : автореф. дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2010. 23 с.
- [30] Григорович В. Р. Державне управління процесами підготовки та прийняття управлінських рішень у системі охорони здоров'я України : дис. ... канд. держ. упр. : спец. 25.00.02 / Національна академія державного управління при Президентів України. Київ, 2011. 327 с.
- [31] Using a Pharmacy-Based Surveillance System to Improve Standards for TB Care in Kerala, India / Balakrishnan Ps, R., S. R. Ramachandran, S. Nandhan et al. *Global health, science and practice*. 2021. Vol. 9, N 4. P. 846-854. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-21-00346>
- [32] Зупанець К. О. Теоретичні та науково-прикладні засади управління клінічними дослідженнями лікарських засобів на місці проведення випробувань : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2016. 549 с.
- [33] Голяченко А. О. Наукове обґрунтування оптимізації системи медичної реабілітації в умовах реформування охорони здоров'я в Україні : дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.03 / Нац. мед. акад. післядип. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2008. 313 с.
- [34] Гала Л. О., Волох Д. С., Бровченко А. І. Дослідження взаємодієносин лікаря та провізора в системі лікарського забезпечення населення. *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 4. С. 101-105.
- [35] Гаркуша М. І. Наукове обґрунтування системи соціально-психологічних характеристик фахівців фармації в умовах пацієнторієнтованого простору. Дис. к-та фарм. наук : 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2019. 246 с.
- [36] Євтушенко О. М. Оптимізація системи забезпечення належної якості фармацевтичної допомоги на основі принципів ризикменеджменту. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 3-7.
- [37] Коваленко С. М. Основні цілі проведення аудитів систем управління якістю. *Управління якістю в фармації* : матеріали XVI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 54.
- [38] Красько М. П., Посилкіна О. В. Створення системи управління якістю первинної медичної допомоги в комунальному некомерційному підприємстві. *Управління якістю в фармації* : матеріали XVI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 57-60.
- [39] Нараєвська Н. М. Важливість впровадження систем управління якістю (QMS) на фармацевтичних підприємствах. *Управління якістю в фармації* : матеріали XVI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 71-73.
- [40] Журенко В. В., Лебединець В. О. Аналіз аспектів, що впливають на прийняття рішень про впровадження систем екологічного менеджменту на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. *Управління якістю в фармації*, матеріали XVI наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 20 трав. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 43-44.
- [41] Казакова І. С., Лебединець В. О. Сучасна проблематика технічного регулювання обігу косметичних засобів в Україні. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VIII міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 19 берез. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 61-67.
- [42] Кочкін О. О., Ромелашвілі О. С. Аналіз темпів та перспектив впровадження систем енергетичного менеджменту в Україні. *Управління якістю в фармації* : зб. матеріалів XIV наук.-практ. конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 66-67.
- [43] Громовик Б. П. Концептуальні питання фармацевтичної логістики та її взаємозв'язок з фармацевтичним маркетингом. *Фармацевтичний журнал*. 2001. № 1. С. 4-12.
- [44] Громовик Б. П., Унгурия Л. М. Фармацевтична логістика : фокус на допомозі пацієнту : монографія. Львів : РАСТР-7, 2013. 212 с.
- [45] Посилкіна О. В., Сагайдак Р. В., Громовик Б. П. Фармацевтична логістика : монографія. Харків : Золоті сторінки, 2004. 320 с.
- [46] Унгурия Л. М., Громовик Б. П. Фармацевтична практика : логістичні, інформаційні, нейроеконімічні та соціальні аспекти : монографія. Львів : Простір-М, 2016. 155 с.
- [47] Барнатович С. В. Формування логістичної моделі управління діяльністю комунальних фармацевтичних підприємств в умовах менеджменту якості дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2011.
- [48] Herlambang C. A., Parung J. Information system design and inventory management on pharmacy business within abc-xyz analysis method. *Airlangga Journal of Innovation Management*. 2021. Vol. 2, Iss. 2. P. 194-205. <https://doi.org/10.20473/ajim.v2i2.31124>
- [49] Design of an integrated computerized pharmacy inventory monitoring system (ICPIMS): A case of University of Calabar Teaching Hospital (UCTH) / I. E. Sylvester, W. A. Adesola, A. O. Ofem, P. A. Ackley. *British Journal of Mathematics and Computer Science*. 2016. Vol. 15, Iss. 5. P. 1-13. <https://doi.org/10.9734/BJMCS/2016/23954>
- [50] Щолокова Т. В. Методичні підходи до підвищення ефективності інтегрованих логістичних систем. *Вісн. ЧНУ ім. В. Даля*. 2010. № 5, ч. 2.
- [51] Білоус М. В., Рижов О. А., Шматенко О. П. Перспективи впровадження цифрових логістичних інновацій для реалізації ефективного логістичного управління потоковими процесами у військово-медичній службі збройних сил України. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р.) : у 2 т. Харків, 2019. Т. 2. С. 72-73.
- [52] Впровадження оцінки медичних технологій на етапі доступу до ринку лікарських засобів в Україні / О. Б. Піняжко, Л. І. Ковтун, О. М. Заліська та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 3. С. 45-58. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.05>
- [53] Гала Л. О. Теоретико-прикладні підходи до впровадження Належної аптечної практики в систему фармацевтичного забезпечення населення в умовах медичного страхування : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / Нац. мед. акад. післядип. освіти імені П. Л. Шупика. Київ, 2020. С. 47.
- [54] Літвінова О. В. Теоретичні та науково-практичні підходи до управління інтелектуальними ресурсами розробників і виробників лікарських засобів в умовах інноваційного розвитку : дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2018. 569 с.
- [55] Гой А. М. Розробка і впровадження універсальної моделі організації виробництва парентеральних лікарських засобів на засадах проектного менеджменту : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2018. 255 с.
- [56] Мусієнко Н. М. Впровадження системи контролю на фармацевтичних підприємствах : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.01 / Національний фармацевтичний університет. Харків, 2008. 261 с.
- [57] Авраменко Н. В. Державне управління системою охорони здоров'я на регіональному рівні : дис. ... д-ра наук з держ. упр. : 25.00.02 / Класич. приват. ун-т. Запоріжжя, 2011. 345 с.
- [58] Кризина Н. П. Державна політика України в галузі охорони здоров'я: механізми формування та реалізації : автореф. дис. д-ра держ. упр. / Національна академія державного управління при Президентів України, Київ, 2008. 38 с.
- [59] Крячкова Л. В. Медико-соціальне обґрунтування системи забезпечення чутливості охорони здоров'я до очікуваного населення : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.02.03 / ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України». Дніпро, 2015. 295 с.

## References

- [1] Slovopeidia. (2007). *Systema*. [in Ukrainian] <http://slovopeidia.org.ua/29/53409/20574.html>
- [2] Soloviov, O. S. (2018). *Naukovo-praktychne ta teoretychne obgruntuvannia systemy zakhodiv zabezpechennia farmatsevychnoho prava u sferi obihu, promotsii, likarskykh zasobiv i parafarmatsevychnoi produktsii*. (Dys. dokt. farm. nauk) [Scientific-practical and theoretical justification of system of support measures of pharmaceutical law in the sphere of circulation, promotion of medicines and parapharmaceutical products (Doctoral dissertation)]. NFAU, Kharkiv [in Ukrainian].
- [3] Susharyna, I. V. (2018). *Naukovo-metodychni zasady udoskonalennia derzhavnoho ta suspilnoho rehuliuвання u farmatsevychnii haluzi*. (Dys. kand. farm. nauk) [Scientific and methodological principles of improvement of state and public regulation in the pharmaceutical branch (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv [in Ukrainian].
- [4] Piven, O. P., & Pydorashko, Ya. V. (2022). *Analiz normatyvno-zakonodavchoi bazy vedennia elektronnoi rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy v umovakh zakhvoriuvanosti na COVID-19* [Analysis of the regulatory and legislative basis for conducting electronic retail

- trade in medicines in conditions of disease on COVID-19]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Proceedings of the 16th correspondence scientific-practical Internet conference (pp. 74-75). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [5] Kononenko, O. V. (2016). *Naukovo-metodychne obhruntuvannia pidkhodiv do udoskonalennia systemy zabezpechennia naselelnia medychnymy imunobiologichnymy preparatamy dlia planovoi vaksynoprofilaktyky ditei* [Scientific methodic ground of social and economic approaches to the improvement of the availability of medical immunobiological preparations for children routine immunization (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [6] Filiniuk, O. M., Kosyachenko, K. L., Datsiuk, N. O., & Skrylov, V. V. (2021). Otsinka medychnykh tekhnolohii: osoblyvosti natsionalnoi/ regionalnoi ta likarnianoi otsinky medychnykh tekhnolohii [Health technology assessment: features of national / regional and hospital-based medical technology assessment]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 7(3), 21-30. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.230>
- [7] Nikiforov, O. A., Avramenko, N. V., Lomeyko, O. O., & Bachurin, G. V. (2015). Stan orhaniv cholovicho reproduktivnoi systemy ta korektsiia porushen v umovakh velykohopromyslovoho mista (Zaporizhzhia ta Zaporizka oblast) [The organs of male reproductive system and correction of disorders in a large industrial city (Zaporozhye and Zaporozhye region)]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 76-80. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52654>
- [8] Malinyina, N. H. (2019). Sotsialna farmatsiia: doslidzhennia moralno-etychnykh pryntsyv u praktychnii diialnosti fakhivtsia farmatsii [Social pharmacy: research of moral and ethical principles in practical activity of a specialist of pharmacy]. *Sotsialna farmatsiia: stan, problema ta perspektyvy*. Proceedings of the 5th International scientific-practical Internet conference (pp. 209-213). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [9] Burlaka, B. S., Chervonenko, N. M., & Bielenichev I. F. (2016). Marketynhovi doslidzhennia vitchyznianoho rynku intranazalnykh likarskykh zasobiv [Marketing research on intranasal medicines of domestic market]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 87-90. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.78001>
- [10] Tkachenko, N. O., Chervonenko, N. M., Demchenko, V. O., & Lytvynenko, O. V. (2021). Doslidzhennia marketynhovykh i farmakoeconomicznykh aspektiv vitchyznianoho rynku preparativ, shcho vykorystovuiut dlia biorevitalizatsii [Research of marketing and pharmacoeconomic aspects of the domestic market of preparations used for biorevitalization]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 120-126. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226871>
- [11] Al Nukari Abdulkarim, Bushuieva, I. V., & Hladysheva, S. A. (2018). Pozytysiuvannia nootropnykh likarskykh zasobiv na natsionalnomu rynku. [Positioning of nootropics in the national market]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(3), 339-345. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145256>
- [12] Levytska, O. R. (2021). *Kliniko-farmatsevtichne obgruntuvannia modeli medykamentoznoho zabezpechennia khvorykh z hostryym porushenniam mozkovoho krovoobihu* [Clinical and pharmaceutical substantiation of conceptual model of drug supply for patients with acute cerebrovascular accidents (Doctoral dissertation)]. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv. [in Ukrainian].
- [13] Mahanova T. V., & Tkachenko N. O. (2021). Doslidzhennia stupenia obiznanosti spozhyvachiv shchodo pidboru kontratseptyviv u protsesi planuvannia simi [Study of consumer awareness of contraceptives selecting in the family planning process]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti u farmatsii*, (1), 60-66. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24959/uekj.21.5>
- [14] Bratishko, Yu. S. (2021). *Teoretychni ta praktychni pidkhody do upravlinnia systemoiu sotsialnoi vidpovidalnosti* (Dys. d-ra farm. nauk) [Theoretical and practical approaches to managing the system of social responsibility in pharmacy (Doctoral dissertation)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [15] Maksymovych, N. M. (2017). *Optyimizatsiia farmatsevtichnoi dopomohy pry zakhvoriuvanniakh u vahitnykh zhinok* (Dys. kand. farm. nauk) [Optimization of pharmaceutical care for diseases in pregnant women (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv [in Ukrainian].
- [16] Mahanova, T. V. (2023). *Naukovo-praktychni pidkhody udoskonalennia systemy zabezpechennia protyzapludnymi zasobamy* (Dys. kand. farm. nauk) [Scientific and practical approaches to improving the supply system of contraceptives (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [17] Yanyshyn U. Ya. (2009). *Farmatsevtichne zabezpechennia likuvannia syfilisu, honorei, VIL/SNIDU* [The pharmaceutical provision for treatment of syphilis, gonorrhoea, HIV/AIDS-infection (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv [in Ukrainian].
- [18] Shapovalova, V. O., Vasina, Yu. V., Shapovalov, V. V., Shapovalov, V. V., & Kovalova, K. I. (2015). Vychennia problemy zabezpechennia likarskymy zasobamy khvorykh na tseliakiiu na zasadakh farmatsevtichnoho prava [Study of the problem of provision of medicines to patients with celiakion on the basis of pharmaceutical law]. *Child's health*, (62), 115-119. [in Ukrainian].
- [19] Shapovalov, V., Vyshar, H., & Shapovalova, V. (2004). Elementy farmatsevtichnoho prava v systemi zabezpechennia patsientiv zhyttievo neobkhdnymy likarskymy zasobamy [Elements of pharmaceutical law in the system of providing patients with vital medicines]. *Medicine of Ukraine*, (5), 108-110. [in Ukrainian].
- [20] Tarasenko, D. Yu. (2021). *Obgruntuvannia suchasnykh pidkhodiv do vprovadzhennia efektyvnykh modelei sotsialnoho partnerstva u trudovi vidnosyny u vitchyzniani systemi farmatsevtichnoho zabezpechennia naselelnia* (Dys. kand. farm. nauk) [Substantiation of modern approaches to introduction of effective models of social partnership in labor relations in the domestic system of pharmaceutical provision of the population (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [21] Hafner, T., Walkowiak, H., Lee, D., & Aboagye-Nyame, F. (2017). Defining pharmaceutical systems strengthening: concepts to enable measurement. *Health Policy and Planning*, 32(4), 572-584. <https://doi.org/10.1093/heapol/czw153>
- [22] Kubarieva, I. V., & Beketova, M. S. (2021). Naukovo-praktychni pidkhody z optyimizatsii farmatsevtichnoho zabezpechennia paliativnykh patsientiv dytiachoho viku z paralitychnymy syndromamy [Scientific and practical approaches to optimizing the pharmaceutical supply of pediatric palliative patients with paralytic syndromes]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 76(5), 7-15. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.01>
- [23] Tkachenko, I. V. (2019). *Obgruntuvannia naukovo-praktychnykh pidkhodiv do upravlinnia systemoiu marketynhu vzaemovidnosnykh subiektiv farmatsevtichnoi diialnosti*. (Dys. kand. farm. nauk) [Substantiation of scientific and practical approaches to the management of the relationship marketing system of pharmaceutical market participants (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [24] Nazarkina, V. M. (2021). *Teoretyko-prykladne obgruntuvannia sotsialno-ekonomichnoi systemy tsinoutvorenna na likarski zasoby na zasadakh otsinky tekhnolohii okhorony zdorovia* [Theoretical and applied substantiation of the socio-economic system of pricing of medicines on the basis of assessment of health care technologies (Doctoral dissertation)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [25] Tsarova, K. O. (2021). *Naukovo-metodychni pidkhody do udoskonalennia systemy tsin ta taryviv na likarski zasoby v Ukraini* (Dys. kand. farm. nauk) [Scientific and methodological approaches to improving the system of prices and tariffs for medicines in Ukraine (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [26] Tkachenko, N. O. (2019). *Naukove proektuvannia systemy formuvannia sotsialno-vidpovidalnykh farmatsevtichnykh fakhivtsiv na pidstavi mizhnarodnykh standartiv IC CSR-08260008000 TA ISO 26000:2010* (Dys. dokt. farm. nauk) [The system of formation the socially responsible pharmaceutical specialists on the basis of international standards IC CSR-08260008000 and ISO 26000:2010 scientific design (Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia [in Ukrainian].
- [27] Tkachenko, N. O., Ryzhov, O. A., & Hromovych, B. P. (2020). Teoriia system yak instrument poshuku novykh naukovykh napriamiv i problemnykh aspektiv farmatsii v konteksti sotsialnoi vidpovidalnosti [System theory as a tool for searching for new scientific directions and problematic aspects of pharmacy in the context of social responsibility]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 394-400. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216220>
- [28] Ryzhov, O. A. (2010). *Metodolohichne ta orhanizatsiine zabezpechennia systemy pisladyplomnoi pidhotovky provizoriv na osnovi informatsiynykh tekhnolohii* [Methodological and organizational providing of

- pharmacists postgraduate training system on the basis of information technologies (Doctoral dissertation)]. P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv [in Ukrainian].
- [29] Surikov, O. O. (2010). *Naukovo-metodychni pidkhody do udoskonalennia informatsiynykh system u ratsionalnomu vykorystanni likarskykh zasobiv* [Scientific-methodical approaches to the improvement of the information systems in the rational use of medications (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [30] Grigorovich, V. R. (2011). *Derzhavne upravlinnia protsesamy pidhotovky ta pryiniattia upravlinskykh rishen u systemi okhorony zdorovia Ukrainy* (Dys. kand. derzh. upr.) [Public administration the processes of preparation and acceptance of administrative decisions in the system of health protection of Ukraine (Dissertation of the Candidate of Sciences)]. National Academy of Public Administration, Office of the President of Ukraine, Kyiv [in Ukrainian].
- [31] Ps, R., Balakrishnan, S., Ramachandran, R., Nandhan, S., Samuel, N. I., Pp, P., & Aloysius, S. (2021). Using a Pharmacy-Based Surveillance System to Improve Standards for TB Care in Kerala, India. *Global health, science and practice*, 9(4), 846-854. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-21-00346>
- [32] Zupanets, K. O. (2016). *Teoretychni ta naukovo-prykladni zasady upravlinnia klinichnyimi doslidzhenniami likarskykh zasobiv na mistsi provedennia vyprovban* (Dys. dokt. farm. nauk) [Theoretical, scientific and practical foundations of clinical trial management at place of study (Doctoral dissertation)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [33] Golyachenko, A. O. (2008). *Naukove obgruntuvannia optymizatsii systemy medychnoi reabilitatsii v umovakh reformuvannia okhorony zdorovia v Ukraini* (Dys. dokt. med. nauk) [Scientific ground for improvement system of a medical rehabilitation at a stage of reforming of public health services in Ukraine (Doctoral dissertation)]. P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv [in Ukrainian].
- [34] Hala, L. O., Volokh, D. S., & Brovchenko, A. I. (2014). Doslidzhennia vzajemovydnoznosn likaria ta provizora v systemi likarskoho zabezpechennia naselennia [Investigation of interrelation between doctor and pharmacist in the system of drug supply of population]. *Farmatsevychnyi chasopys*, (4), 101-105. [in Ukrainian].
- [35] Harkusha, M. I. (2019). *Naukove obgruntuvannia systemy sotsialno-psykholohichnykh kharakterystyk fakhivtsiv farmatsii v umovakh patsientoorientovanoho prostoru* (Dys. kand. farm. nauk) [Scientific substantiation of the system of socio-psychological characteristics of pharmacy specialists in a patient-oriented space (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [36] Ievtushenko, O. M. (2015). Optymizatsiia systemy zabezpechennia nalezhnoi yakosti farmatsevychnoi dopomohy na osnovi pryntsyypiv ryzykmenedzhmentu [Optimization of quality assurance system for pharmaceutical care based on the principles of risk management]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (5), 3-7. [in Ukrainian].
- [37] Kovalenko, S. M. (2022). Osnovni tsili provedennia audytiv system upravlinnia yakistiu [The main goals of conducting audits of quality management systems]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Proceedings of the 16th scientific-practical Internet conference (pp. 54-54). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [38] Krasko, M. P., & Posylkina, O. V. (2022). Stvorennia systemy upravlinnia yakistiu pervynnoi medychnoi dopomohy v komunalnomu nekomertsiiomomu pidpriemstvi [Creation of quality management system of primary medical care in communal non-communal enterprise]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Proceedings of the 16th scientific-practical Internet conference (pp. 57-60). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [39] Naraievska, N. M. (2022). Vazhlyvist vprovadzhennia system upravlinnia yakistiu (QMS) na farmatsevychnykh pidpriemstvakh [Importance of introduction of quality management systems (QMS) at pharmaceutical enterprises] *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Proceedings of the 16th scientific-practical Internet conference (pp. 71-73). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [40] Zhurenko, V. V., & Lebedynets, V. O. (2022). Analiz aspektiv, shcho vplyvaiut na pryiniattia rishennia pro vprovadzhennia system ekolohichnogo menedzhmentu na vitchyznianykh farmatsevychnykh pidpriemstvakh [Analysis of aspects influencing decision-making on introduction of ecological management systems at domestic pharmaceutical enterprises]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Proceedings of the 16th scientific-practical Internet conference (pp. 43-44). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [41] Kazakova I. S., & Lebedynets V. O. (2020). Suchasna problematyka tekhnichnogo rehuliuвання obihu kosmetychnykh zasobiv v Ukraini [Modern problem of technical regulation of circulation of cosmetic products in Ukraine]. *Menedzhment ta marketynh u skladi suchasnoi ekonomiky, nauky, osvity, praktyky*. Proceedings of the 8th international scientific-practical distance conference. (pp. 61-67). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [42] Kochkin, O. O., & Romelashvili, O. S. (2020). Analiz tempiv ta perspektyv vprovadzhennia system enerhetychnoho menedzhmentu v Ukraini [Analysis of the pace and prospects of implementation of energy management systems in Ukraine]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii*. Proceedings of the 14th scientific-practical Internet conference (pp. 66-67). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [43] Hromovyk, B. P. (2001). Kontseptualni pytannia farmatsevychnoi lohistyky ta yii zaiemozviazok z farmatsevychnym marketynhom [The conception questions of pharmaceutical logistics and pharmaceutical marketing]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, (1), 4-12. [in Ukrainian].
- [44] Hromovyk, B. P., & Unhurian, L. M. (2013). *Farmatsevychna lohistyka: fokus na dopomozhi patsiientu* [Pharmaceutical logistics: focus on patient care]. Lviv: RASTR-7. [in Ukrainian].
- [45] Posylkina, O. V., Sahaidak, R. V., & Hromovyk, B. P. (2004). *Farmatsevychna lohistyka* [Pharmaceutical logistics]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [46] Posylkina, O. V., & Khromykh, A. H. (2012). *Metodychni pidkhody do pobudovy intehrovanykh lohistychnykh system u farmatsii* [Methodological approaches to building integrated logistics systems in pharmacy]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [47] Barnatovich, S. V. (2011). *Formuvannia lohistychnoi modeli upravlinnia diialnistiu komunalnykh farmatsevychnykh pidpriemstv v umovakh menedzhmentu yakosti* (Dys. kand. farm. nauk) [Formation of logistics management utility model of pharmaceutical companies in terms of quality (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [48] Herlambang, C. A., & Parung, J. (2021). Information system design and inventory management on pharmacy business within ABC-XYZ analysis method. *Airlangga Journal of Innovation Management*, 2(2), 194. <https://doi.org/10.20473/ajim.v2i2.31124>
- [49] Sylvester, I., Adesola, W., Ofem, A., & Ackley, P. (2016). Design of an Integrated Computerized Pharmacy Inventory Monitoring System (ICPIMS): A Case of University of Calabar Teaching Hospital (UCTH). *British Journal of Mathematics & Computer Science*, 15(5), 1-13. <https://doi.org/10.9734/bjmcsc/2016/23954>
- [50] Shcholokova, T. V. (2010). *Metodychni pidkhody do pidvyshchennia efektyvnosti intehrovanykh lohistychnykh system* [Methodological approaches to increase the efficiency of integrated logistics systems]. *Visnyk Sakhidnoukrajnskoho Natsionalnogo Universytetu Volodymyra Dalia*, (5,Pt2). [in Ukrainian].
- [51] Bilous, M. V., Ryzhov, O. A., & Shmatenko, O. P. (2019). Perspektyvy vprovadzhennia tsyfrovyykh lohistychnykh innovatsii dlia realizatsii efektyvnoho upravlinnia potokovymi protsesamy v viiskovo-medychnii sluzhbi zbroinykh syl Ukrainy [Prospects of introduction of digital logistics innovations for realization of effective logistic management of flow processes in military-medical service of Armed Forces of Ukraine]. *Suchasna farmatsia: istoria, realii ta perspektyvy rozvytku*. Proceedings of the scientific and practical conference with international participation (Vol. 2, pp. 72-73). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [52] Piniashko, O. B., Kovtun, L. I., Zaliska, O. M., Oleshchuk, O. M., Leleka, M. V., & Topachevskyi, O. A. (2020). Vprovadzhennia otsinky medychnykh tekhnolohii na etapi dostupu do rynku likarskykh zasobiv v Ukraini [Implementation of health technology assessment at the stage of market access for pharmaceuticals in Ukraine]. *Pharmaceutical journal*, (3), 45-58. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.05>
- [53] Hala, L. O. (2020). *Teoretyko-prykladni pidkhody do vprovadzhennia Nalezhnnoi aptechnoi praktyky v systemu farmatsevychnoho zabezpechennia naselennia v umovakh medychnoho strakhuvannia* [Theoretical and applied approaches to the implementation of Good Pharmacy Practice in the system of pharmaceutical care of the population in the context of health insurance (Doctoral dissertation)]. P. L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv [in Ukrainian].
- [54] Litvinova, O. V. (2018). *Teoretychni ta naukovo-praktychni pidkhody do upravlinnia intelektualnymy resursamy rozrobnykiv i vyrobnykiv likarskykh zasobiv v umovakh innovatsiinoho rozvytku* (Dys. dokt. farm. nauk) [Theoretical and practical approaches to intellectual resources management of drug developers and manufacturers under conditions of innovative development (Doctoral dissertation)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].

- [55] Hoi, A. M. (2018). *Rozrobka i vprovadzhennia universalnoi modeli orh-anizatsii vyrobnytstva parenteralnykh likarskykh zasobiv na zasadakh proektnoho menedzhmentu* (Dys. kand. farm. nauk) [Development and implementation of a universal model of production of parenteral drugs on the principles of project management (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [56] Musiienko, N. M. (2008). *Vprovadzhennia systemy kontrolinhu na farmatsevychnykh pidpriemstvakh* (Dys. kand. farm. nauk) [The introduction of the controlling system on pharmaceutical enterprises (Dissertation of the Candidate of Pharmaceutical Sciences)]. National University of Pharmacy, Kharkiv. [in Ukrainian].
- [57] Avramenko, N. V. (2011). *Derzhavne upravlinnia systemoi okhorony zdorovia na rehionalnomu rivni* (Dys. d-ra nauk z derzh. upr.) [State administration of health protection's system at regional level (Dissertation of the Candidate of Sciences)]. Kласychnyi pryvatnyi universytet, Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [58] Kryzyna, N. P. (2008). *Derzhavna polityka Ukrainy v haluzi okhorony zdorovia: mekhanizmy formuvannia ta realizatsii* [Ukraine state Policy the sphere of Public Health: mechanisms of forming and realizing (Doctoral dissertation)]. Natsionalna akademiia derzhavnoho upravlinnia pry Prezydentovi Ukrainy, Kyiv [in Ukrainian].
- [59] Kryachkova, L. V. (2015). *Medyko-sotsialne obgruntuvannia systemy zabezpechennia chutlyvosti okhorony zdorovia do ochikuvan naselen-nia* (Dys. dokt. med. nauk) [Medical and social basing of assurance system of health system's responsiveness to public expectations (Doctoral dissertation)]. DZ "Dnipropetrovska medychna akademiia Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy", Dnipro [in Ukrainian].



# Сучасний стан і перспективи розвитку українського ринку ветеринарних препаратів для лікування захворювань шкіри

I. В. Бушуєва \*1,B,D, М. В. Оглобліна 2,A,C,E,F

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

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

В Україні спостерігають тенденцію до збільшення частоти виявлення шкірних захворювань різної етіології та частоти виникнення ускладнень, що ними спричинені (дерматит, алергія, вторинні інфекції, екзема, трихофітія, дерматофітія, дерматомікоз тощо). Актуальним залишається питання щодо розроблення нових вітчизняних ефективних засобів, що призначені для лікування цієї патології. Для визначення сучасного стану та перспектив розвитку виробництва вітчизняних ветеринарних лікарських препаратів (ВЛП) дослідили загальний ринок ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів, встановили місце засобів, що застосовують для лікування грибкових захворювань шкіри у тварин. Встановили, що досліджений асортимент у структурі насиченості ринку ветеринарними препаратами, кормовими добавками, готовими кормами та преміксами має суттєву конкуренцію на фармацевтичному ринку України з боку закордонних виробників. Асортимент ефективних вітчизняних лікарських засобів для терапії у тварин саме шкірних захворювань грибкової етіології на основі вітчизняних субстанцій дуже незначний, тому є перспективи для впровадження в виробництво та подальше просування на вітчизняний ринок нових ефективних препаратів такого призначення.

**Мета роботи** – визначення сучасного стану та перспектив розвитку виробництва національних ветеринарних лікарських препаратів для лікування грибкових захворювань шкіри тварин на основі дослідження структури загального ринку ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів, а також визначення їхньої частки на ринку.

**Матеріали та методи.** Під час роботи використали синтетичний, аналітичний методи, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріал для дослідження – джерела фахової літератури, що містять інформацію про структуру ветеринарного ринку протигрибкових і протимікробних препаратів, а також «Перелік зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів» станом на 21.07.2022 року (далі – Перелік).

**Результати.** За даними Переліку встановили, що станом на 21.07.2022 року на українському ринку ветеринарних лікарських препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів було зареєстровано 6574 торгові назви такої продукції; з-поміж них 5097 (77,53 %) найменувань становила продукція закордонного виробництва, а 1497 (22,47 %) – продукція вітчизняних виробників. Географія постачальників представлена 47 країнами світу, враховуючи Україну. Лідери за кількістю зареєстрованих позицій препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів – Франція, Польща та Німеччина. За результатами маркетингового аналізу, цей ринок є надто гетерогенним за лікарськими формами, представлений 31 лікарською формою (порошки, рідкі, тверді, м'які та газоподібні). Незначний асортимент протигрибкових ВЛП дає можливість не тільки насичувати цей сегмент фармацевтичного ринку імпортованими лікарськими засобами, але й робить перспективним створення та впровадження принципово нових протигрибкових ВЛП.

**Висновки.** Розроблення та впровадження на ринок нових лікарських засобів протигрибкової дії для застосування під час лікування шкірних захворювань є актуальними, сприятимуть підвищенню ефективності профілактики та лікування таких патологій, дадуть змогу запропонувати вітчизняній ветеринарній практиці ефективні інноваційні фармакотерапевтичні препарати.

**Ключові слова:** ветеринарні препарати, дослідження ринку, лікарська форма, захворюваність, шкірні хвороби, протигрибкові препарати.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 83–89**

## The current state and prospects for the development of the Ukrainian market of veterinary drugs for the treatment of skin diseases

I. V. Bushuieva, M. V. Ohloblina

The trend of increasing incidence of skin diseases of various etiologies and the frequency of complications caused by them (dermatitis, allergies, secondary infections, eczema, trichophytosis, dermatophytosis, dermatomycosis, etc.) is increasing in Ukraine.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273661>

UDC 615.22:619]:339.13.021(477)  
DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273661](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273661)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 83–89

**Key words:** veterinary drugs, market research, dosage form, morbidity, skin diseases, antifungal drugs.

\*E-mail: [valery999@ukr.net](mailto:valery999@ukr.net)

Received: 19.08.2022 // Revised: 07.02.2023 // Accepted: 16.02.2023

Nowadays the important problem is the development of new domestic effective medicines to combat this pathology. The general market of veterinary drugs, feed additives of finished feed, and premixes was investigated, and the place of drugs used to combat fungal diseases of animal skin was determined to identify the current state and prospects for the development of domestic veterinary drugs (DVD) production. It is established that the studied range of the market saturation structure of veterinary drugs, feed additives, finished feeds, and premixes have significant competition in the pharmaceutical market of Ukraine from foreign manufacturers. The range of effective domestic medicines for the treatment of fungal skin diseases of animals based on domestic substances is very minor, so there are prospects for the introduction into production and further promotion of new effective drugs in this area on the domestic market.

**The aim of the work** is to determine the current state and prospects for the development of the production of national veterinary medicines for the treatment of fungal diseases of animal skin based on the study of the structure of the general market for veterinary drugs, feed additives, finished feed, premixes and determination of their market share.

**Materials and methods.** The following methods (synthetic, analytical, information search, descriptive, generalization) were used in the work. The research materials were literary sources that contain information on the structure of the veterinary market of antifungal and antimicrobial drugs and the "List of Registration of Veterinary Drugs, Feed Additives, and Finished Feeds" as of July 21, 2022.

**Results.** According to the above List, it was found that as of 21.07.2022, 6574 trade names of these products were registered on the Ukrainian market of veterinary medicines, feed additives, finished feed, and premixes. 5097 (77.53 %) of which were supplied by foreign manufacturers, the rest – 1497 (22.47 %) were products of domestic manufacturers. The geography of suppliers is represented by 47 countries, including Ukraine. France, Poland, and Germany remain the leaders in terms of the number of registered items of drugs, feed additives, finished feeds, and premixes. Based on the marketing analysis, it was found that in terms of dosage forms, this market is overly heterogeneous and is represented by 31 dosage forms, which are powders, liquid, solid, soft, and gaseous forms by consistency. It has been proved that a small assortment of antifungal DVDs makes it possible to saturate this segment of the pharmaceutical market not only with imported drugs, but also to find opportunities for the creation and introduction of fundamentally new antifungal DVDs to the domestic market.

**Conclusions.** The development and introduction of new antifungal drugs to the market for further use in the treatment of skin diseases are important. It will contribute to improving the effectiveness of prevention and treatment of the above diseases and will allow the offering of effective innovative pharmacotherapeutic drugs to domestic veterinary practice.

**Key words:** veterinary drugs, market research, dosage form, morbidity, skin diseases, antifungal drugs.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 83–89**

В Україні спостерігають тенденцію до збільшення частоти виявлення шкірних захворювань різної етіології та частоти виникнення ускладнень, що ними спричинені (дерматит, алергія, вторинні інфекції, екзема, трихофітія, дерматофітія, дерматомікоз тощо).

Актуальним залишається питання щодо розроблення нових вітчизняних ефективних засобів, що призначені для лікування цієї патології. Для визначення сучасного стану та перспектив розвитку виробництва вітчизняних ветеринарних лікарських препаратів (ВЛП) дослідили загальний ринок ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів, встановили місце засобів, що застосовують для лікування грибкових захворювань шкіри у тварин.

Встановили, що досліджений асортимент у структурі насиченості ринку ветеринарними препаратами, кормовими добавками, готовими кормами та преміксами має суттєву конкуренцію на фармацевтичному ринку України з боку закордонних виробників. Асортимент ефективних вітчизняних лікарських засобів для терапії у тварин саме шкірних захворювань грибкової етіології на основі вітчизняних субстанцій дуже незначний, тому є перспективи для впровадження в виробництво та подальше просування на вітчизняний ринок нових ефективних препаратів такого призначення.

## Мета роботи

Визначення сучасного стану та перспектив розвитку виробництва національних ветеринарних лікарських препаратів для лікування грибкових захворювань шкіри

тварин на основі дослідження структури загального ринку ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів, а також визначення їхньої частки на ринку.

## Матеріали і методи дослідження

Під час роботи використали синтетичний, аналітичний методи, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріал для дослідження – джерела фахової літератури, що містять інформацію про структуру ветеринарного ринку протигрибкових і протимікробних препаратів, а також «Перелік зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів» станом на 21.07.2022 року.

## Результати

Згідно з «Переліком зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів» станом на 21.07.2022 року (далі – Перелік), на фармацевтичному ринку України лікарські засоби закордонного виробництва кількісно переважають вітчизняні за номенклатурою та різноманітністю лікарських форм майже в усіх фармакологічних групах, а субстанції для вітчизняних ВЛП надходять здебільшого з-за кордону.

За даними Переліку встановили, що станом на 21.07.2022 року на українському ринку ветеринарних лікарських препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів зареєстровано 6574 торгові назви такої продукції; з-поміж них 5097 (77,53 %) найменувань становила продукція закордонного виробництва, а 1497





(22,47 %) – продукція вітчизняних виробників (рис. 1). Виходячи з загальної кількості досліджених препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів, станом на 21.07.2022 року 2659 (42,38 %) зареєстровані, 2311 (36,83 %) – на стадії перереєстрації, перебували на етапі змін типу «А» 828 (13,2 %) найменувань, змін типу «Б» – 161 (2,57 %) найменування, змін типу «А» і «Б» – 315 (5,02%) торгових назв продукції (рис. 2) [1].

Згідно з наказом МОЗ України від 23.07.2015 року № 460 зі змінами, що внесені згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я № 1245 від 17.11.2016 року «Про внесення змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення та затвердження Порядку перевірки матеріалів, доданих до заяви про державну реєстрацію окремих лікарських засобів, щодо їх обсягу» – п. 8. Зміни, у тому числі й «інші зміни» [2], за класифікацією можуть бути зміни типу ІА, ІБ та зміни ІІ типу.

Зокрема, згідно з п. 8.1. до змін типу ІА належать:

1. зміни виключно адміністративного характеру: зміна найменування та/або місцезнаходження заявника (власника реєстраційного посвідчення); зміна найменування та/або місцезнаходження виробника готового лікарського засобу; зміна найменування та/або місцезнаходження виробника АФІ;

2. виключення будь-якої виробничої ділянки для таких стадій виробництва готового лікарського засобу: виробництво АФІ, виробництво проміжного продукту чи готового лікарського засобу, пакування, випуск серії, контроль серії;

3. зміни, пов'язані зі змінами у затвердженому фізико-хімічному методі аналізу, за умови, що не змінюється сама методика (наприклад, змінюється довжина хроматографічної колонки, але не її тип), проведена валідація зміненого методу контролю, яка показує відповідність попередньому методу, та не змінюються межі, встановлені у специфікації;

4. зміни, пов'язані зі змінами у специфікації АФІ або допоміжної речовини, у зв'язку зі змінами у ДФУ або Європейській фармакопеї, або іншій фармакопеї і стосуються виключно приведення у відповідність з цими фармакопеями;

5. зміни в пакувальному матеріалі лікарського засобу, що не контактує безпосередньо з лікарським засобом та не впливає на доставку, застосування, безпеку або стабільність лікарського засобу;

6. зміни у специфікаціях на лікарський засіб, АФІ або діючу речовину, вихідні матеріали, проміжні продукти, допоміжні речовини, що призводять до звуження меж, за умови, що нові параметри залишаються у рамках заявленого діапазону та не є результатом непередбачених обставин у процесі виробництва.

За п. 8.2, до змін типу ІІ належать:

1. зміни, пов'язані з введенням нового показання до застосування або змінами вже існуючого;

2. значні зміни у короткій характеристиці лікарського засобу, зокрема на підставі нових відомостей щодо якості, результатів доклінічних досліджень та клінічних випробувань, нових повідомлень про безпеку лікарського засобу, включаючи термінові зміни, що стосуються безпеки;

3. зміни, пов'язані зі змінами поза діапазоном затверджених специфікацій, меж та критеріїв прийнятності, якщо це не пов'язано із приведенням у відповідність з вимогами ДФУ чи Європейської фармакопеї;

4. зміни, що стосуються суттєвих змін у виробничому процесі, складі лікарського засобу, специфікаціях, складі домішок у АФІ або діючій речовині чи готового лікарського засобу і можуть мати істотний вплив на його якість, безпеку та ефективність;

5. зміни, пов'язані зі змінами у виробничому процесі або ділянці для виробництва АФІ або діючої речовини біологічного походження;

6. зміни, пов'язані з введенням нового проектного простору або розширенням затвердженого, який був розроблений відповідно до Європейських та міжнародних наукових керівництв;

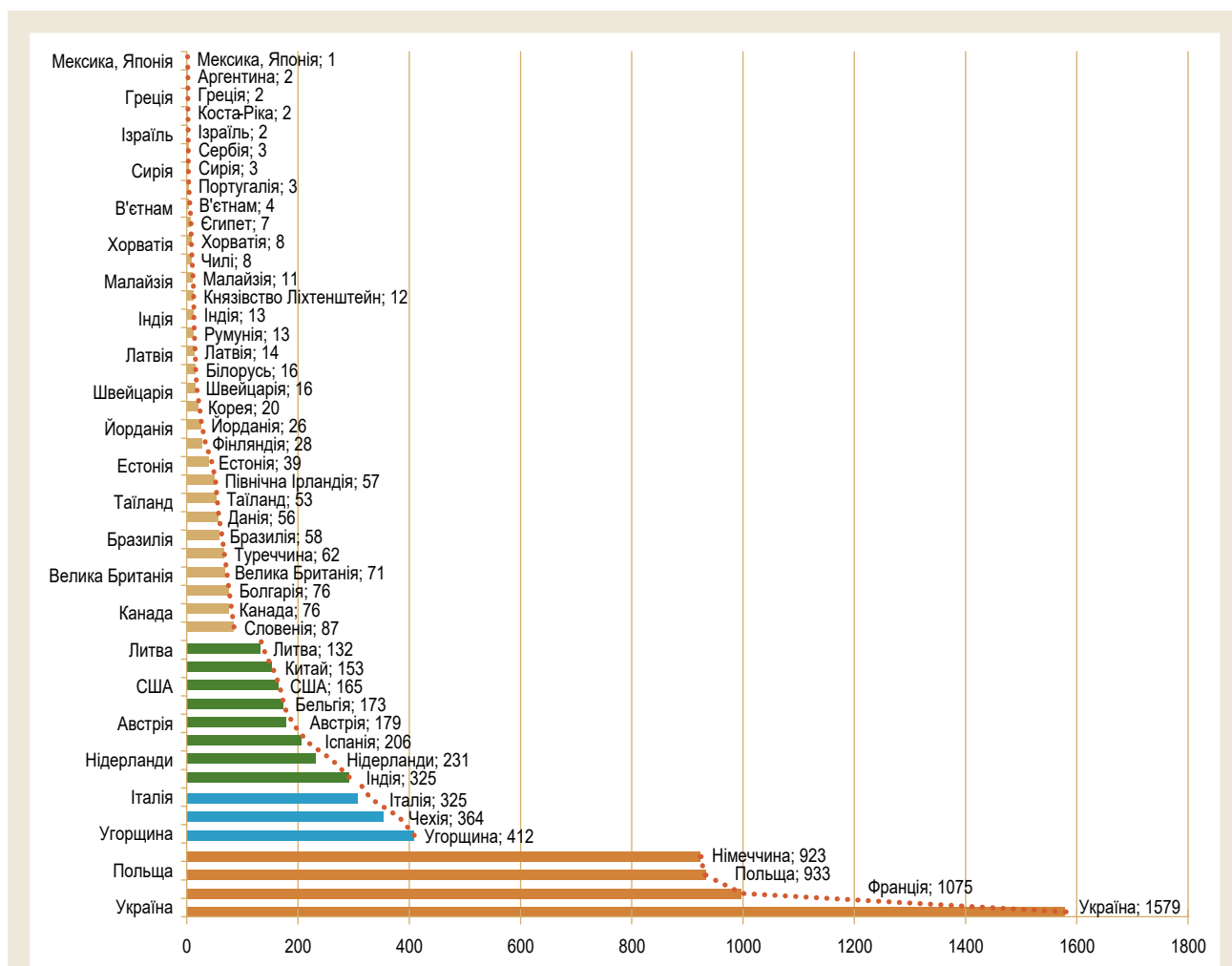


Рис. 3. Географія постачальників зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів на вітчизняний ринок (згідно з «Переліком зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів» станом на 21.07.2022 року).

7. зміни, пов'язані зі змінами у діючій речовині сезонної, передпандемічної або пандемічної вакцини проти грипу людини.

За п. 8.3, до змін типу ІБ належать незначні зміни, які не можуть бути змінами типу ІА та типу ІІ і не потребують нової реєстрації [2].

Згідно з результатами розрахунків, вітчизняний фармацевтичний ринок ВЛП на цей час був заповнений на понад 2/3, зокрема на 81,78 % (44,68 % – препарати, кормові добавки, готові корми та премікси з чинними реєстраційними посвідченнями (01.06.2019–10.06.2023 рр.), 37,95 % – продукція, термін реєстрації якої закінчується, але вона вже подана до перереєстрації). Більшість із цих 81,78 % становить продукція закордонних фармацевтичних фірм і компаній.

Географія постачальників представлена 47 країнами світу, враховуючи Україну. Лідерами за кількістю зареєстрованих позицій препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів залишаються Франція, Польща, Німеччина (як і в 2018–2019 рр.). Їхня кількість становить понад 1000 найменувань, що відповідає 10 балам за шкалою рейтингу. На українському ринку 899–300 препаратів

(9–8 балів) зареєстрували фірми з Угорщини, Чехії та Італії; 299–100 найменувань продукції представили Індія, Нідерланди, Іспанія, Австрія, Бельгія, США, Китай, Литва й отримали рейтингову оцінку від 7 до 4 балів; інші – від 85 до 1 препарату (3–1 бал відповідно). За даними, що одержали, українські виробники мають найвищий рейтинговий бал, але їм належить чверть у загальній кількості продукції (1597 найменувань із 6574) (рис. 3).

Надалі дослідження показало значну різноманітність лікарських форм препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів. Корми представлені 15 формами (рис. 4).

Традиційні лікарські форми представлені порошками, рідинами, гранулами, суспензіями, емульсіями, гелями, мазями, таблетками, мікрокапсулами (капсулами), паличками, порошками, спреями, свічками, аерозолями та лікарською формою, що властива тільки ветеринарній практиці, – нашійниками. У результаті маркетингового аналізу встановили: за лікарськими формами цей ринок надто гетерогенний, на ньому представлена 31 лікарська форма (порошки, рідкі, тверді, м'які та газоподібні форми) (рис. 5).

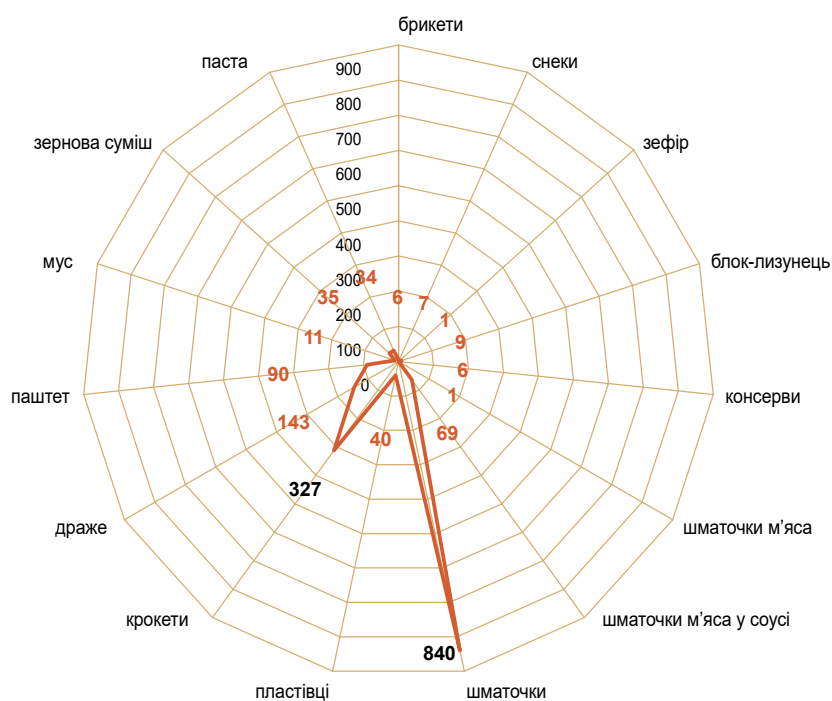


Рис. 4. Форми, якими представлено корми, згідно з «Переліком зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів» станом на 21.07.2022 року.

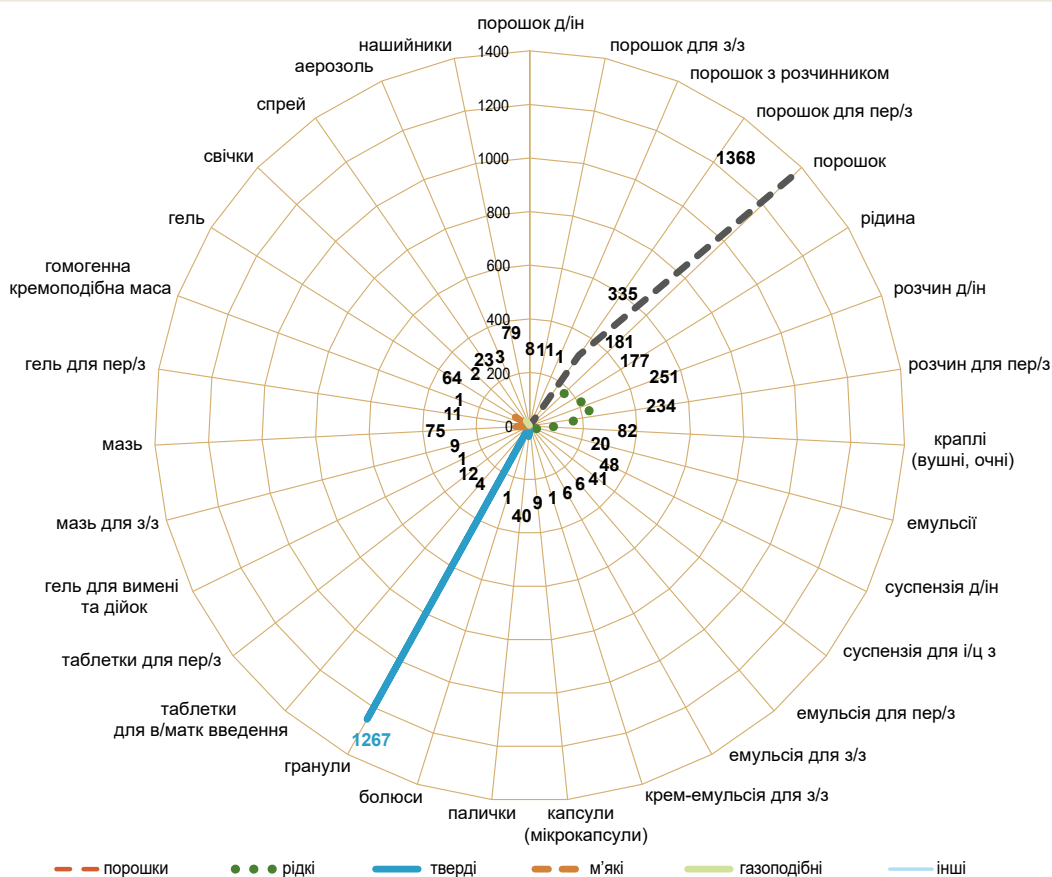


Рис. 5. Структура асортименту зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів і преміксів за лікарськими формами (за «Переліком зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів» станом на 21.07.2022 року).

**Таблиця 1.** Протигрибкові та протимікробні ВЛП для лікування шкірних захворювань у тварин за АТХvet-класифікацією [3]

№ з/п	Назва ВЛП	Форма випуску, об'єм	Діюча речовина	Для яких видів тварин застосовують	Фірма-виробник, країна
QD – препарати для лікування захворювань шкіри					
I. QD01 – дерматологічні протигрибкові препарати					
1.	Біопірокс	спрей, 100 мл	піроктоламін	собаки, кішки, дрібні хутрові тварини	Bioveta, s.r.o. Чехія
2.	Імаверол	емульсія, 10 мл	енілконазол	корови, бики, телиці, телята, коні, лошата, собаки, цуценята, кішки, кошенята	Elanko EL, Велика Британія
3.	Мікосепт	мазь суспензійно-емульсійного типу, 10 мл	клотримазол, кислота саліцилова	собаки, кішки	ПП Фарматон, Україна
4.	Мікостоп	спрей, 30 мл	клотримазол	собаки, кішки	ProVET, Україна
II. QD01A – протигрибкові ветеринарні препарати для місцевого застосування					
5.	Отодерм	мазь, 25 г, 100 г	клотримазол, гентаміцину сульфат	собаки, кішки	ПАО НПЦ «БХФЗ»
6.	Санодерм	мазь, 15 г	бетаметазону дипропіонат, гентаміцину сульфат, клотримазол	собаки, кішки	Arterium, Україна
QJ – протимікробні препарати					
I. QJ02 – протимікробні препарати для системного застосування					
1.	Vitomax з хлоргексидином	шампунь, 150 мл	хлоргексидин біглюконат	собаки, кішки	ТОВ «Укрбїоніт», Україна
2.	VetExpert Specialist	шампунь, 250 мл	хлоргексидин, кетоконазол	собаки, кішки	VetExpert, Польща
3.	Vetbio	шампунь, 150 мл	хлоргексидин	собаки, кішки	Dr. Pets, Україна

Аналіз показав, що найбільше пропозицій належить порошкам і гранулам (1368 та 1267 найменувань відповідно), найменше – порошкам із розчинником, крем-емульсіям для зовнішнього застосування, болюсам, гелям для вимені та дійок, гомогенним кремоподібним масам (по 1 пропозиції, незмінно з 2018–2019 рр.).

Досліджений асортимент у структурі насиченості ринку ветеринарними препаратами, кормовими добавками, готовими кормами та преміксами має суттєву конкуренцію на фармацевтичному ринку України з боку закордонних виробників.

Ефективних вітчизняних лікарських засобів для лікування шкірних захворювань тварин грибкової етіології на основі вітчизняних субстанцій з антимікробною та протигрибковою дією дуже мало.

Для лікування ускладнень, що спричинені названими хворобами, використовують протизапальні засоби, фунгіциди та антибіотики.

Нині, за АТХvet-класифікацією, ВЛП для терапії шкірних захворювань представлено двома класами: QD – препарати для лікування захворювань шкіри, QJ – протимікробні препарати (табл. 1).

За даними, що наведені в таблиці 1, лікарські засоби вітчизняного виробництва для місцевого лікування трихофітозів, дерматофітій, дерматомикозів представлені як м'які форми (мазі – 3 найменування, лініменти – немає), спреї (2 найменування), шампуні (3 позиції), крем-емульсії, гелі, таблетовані форми не зареєстровані.

## Обговорення

Незначний асортимент протигрибкових ВЛП дає можливість не тільки насичувати цей сегмент фармацевтичного ринку імпортованими лікарськими засобами, але й робить перспективним створення та впровадження принципово нових протигрибкових ВЛП.

## Висновки

1. Розроблення та впровадження на ринок нових лікарських засобів протигрибкової дії для застосування під час лікування шкірних захворювань у ветеринарній практиці є актуальними, сприятимуть підвищенню ефективності профілактики та лікування таких патологій, дадуть змогу запропонувати вітчизняній ветеринарній практиці ефективні інноваційні фармакотерапевтичні засоби.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи дали змогу спланувати наступні фармакоеконімічні дослідження ВЛП із протигрибковою активністю, що зареєстровані на вітчизняному фармацевтичному ринку.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв) та спільної НДР кафедр управління і економіки фармації; фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії; аналітичної хімії; біологічної хімії; природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії і фізіологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

### Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати результати.

---

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

---

### Відомості про авторів:

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5336-3900](https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)

Оглобліна М. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5696-3621](https://orcid.org/0000-0001-5696-3621)

### Information about authors:

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Ohloblina M. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological chemistry, Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

---

### Список літератури

- [1] Реєстр ветеринарних препаратів, кормових добавок преміксів та готових кормів (станом на 21.07.2022) / Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (Держпродспоживслужба).
- [2] Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення : Наказ МОЗ України від 26.08.2005 № 426. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>
- [3] Ветеринарні препарати // *Vetlider.com.ua* : інтернет – портал ветеринарного ринку України. URL : <https://vetlider.com.ua/veterinari-preparati/>

### References

- [1] State Service of Ukraine on Food Safety and Consumer Protection. (2022, July 21). *Reiestr veterynamykh preparativ, kormovykh dobavok premiksiv ta hotovykh kormiv* [Register of veterinary drugs, feed additives, premixes and ready feeds]. [in Ukrainian].
- [2] Ministry of Health of Ukraine. (2005, August 26). *Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby, shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia* [On approval of the Procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for state registration (re-registration), as well as examination of materials on making changes to registration materials during the validity of the registration certificate (No. 426)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>
- [3] Vet Lider. (n.d.). *Veterynarni preparaty* [Veterinary drugs]. *Vetlider.com.ua*. <https://vetlider.com.ua/veterinari-preparati/>



# Порушення пуринового обміну в етіопатогенезі уратного нефролітіазу

С. І. Воротинцев<sup>1</sup><sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>, А. І. Білай<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup>, І. М. Білай<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>3</sup><sup>4</sup><sup>5</sup>

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

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поліетіологічне урологічне захворювання, причинами якого можуть бути екзогенні й ендогенні фактори, включаючи спадковий. Характеризується воно появою каменів у нирках і сечових шляхах, схильністю до рецидивування, часто тяжким перебігом. Майже 25 % каменів складаються з сечової кислоти (СК). Провідну роль у патогенезі уратного нефролітіазу (УН) відіграють порушення пуринового обміну, що виявляють за розвитком гіперурикемії (ГУ) та гіперурикурії.

**Мета роботи** – огляд сучасної фахової літератури щодо ролі порушень пуринового обміну в етіопатогенезі УН.

**Результати.** Виникнення УН залежить від сталості рН кислої сечі, зменшення діурезу, ГУ та гіперурикурії. СК – кінцевий метаболіт пуринового обміну та головна каменеутворювальна субстанція у хворих на УН. ГУ виникає через некомпенсовані порушення пуринового обміну при зменшенні ниркової секреції та кишкового уриколізу (шлях екскреції), надлишкового надходження пуринових основ в організм та посиленого синтезу їх *in vivo* (метаболічний шлях).

Лимонна кислота, як один з основних метаболітів циклу трикарбонових кислот (ЦТК), через відповідні субстрати пов'язана з утворенням пуринів і метаболітом амінокислотного обміну глутаміном. ЦТК поєднаний із циклами сечовини, гліоксилатних і пуринових основ через  $\alpha$ -кетоглутарову кислоту. Вона є субстратом лимонної кислоти та впливає на синтез глутамату, який з'єднується з аміаком з утворенням глутаміну, що використовується в циклі синтезу пуринів.

**Висновки.** Встановлена роль і діагностичне значення розладів пуринового обміну, порушень ЦТК (лимонна кислота), амінокислотного обміну (глутамін), активності ксантиноксидази – ключового ферменту в синтезі пуринів, що проходить через ЦТК за участі його метаболіту  $\alpha$ -кетоглутарату. ЦТК пов'язаний із глутаміном, що багатий на азот, необхідний для синтезу пуринових основ.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, уратний нефролітіаз, гіперурикемія, сечова кислота, пошкодження нирок, пуриновий обмін.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 90–97**

## Disorder of purine metabolism in the etiopathogenesis of urate nephrolithiasis

S. I. Vorotyntsev, A. I. Bilai, I. M. Bilai

Urinary stone disease (USD) is a polyetiological urological disease caused by both exogenous and endogenous factors, including hereditary ones. It is characterized by the appearance of stones in the kidneys and urinary tract, and a tendency to relapse, often with a severe course. Almost 25 % of stones consist of uric acid (UA). The leading role in the pathogenesis of urate nephrolithiasis (UN) is played by disorders of purine metabolism, which are characterized by the development of hyperuricemia (HU) and hyperuricuria.

**The aim** of the work is to review modern literary sources on the role of purine metabolism disorders in the etiopathogenesis of UN.

**Results.** The development of UN depends on the constancy of the acidic urine pH, as well as on a decrease in diuresis, HU and hyperuricuria. UA is the final metabolite of purine metabolism and the main stone-forming substance in patients with UN. HU develops both due to uncompensated disorders of purine metabolism with a decrease in renal secretion and intestinal urololysis (excretion pathway) and excessive intake of purine bases in the body and their increased synthesis *in vivo* (metabolic pathway).

Citric acid, as one of the main metabolites of the tricarboxylic acid (TCA) cycle, is connected through the corresponding substrates to the formation of purines and the metabolite of amino acid metabolism, glutamine. TCA is connected to the cycles of urea, glyoxylate and purine bases through  $\alpha$ -ketoglutaric acid. It is a substrate of citric acid, and it affects the synthesis of glutamate, which combines with ammonia to form glutamine, used in the cycle of purine synthesis.

**Conclusions.** The role and diagnostic value of purine metabolism upsets, disorders of the TCA (citric acid), amino acid metabolism (glutamine), the activity of xanthine oxidase is a key enzyme in purine synthesis which passes through TCA with the participation of its

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273835>

UDC 616.613-003.7-02:616-008.83:547.857

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273835](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273835)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 90–97

**Key words:** urolithiasis, urate nephrolithiasis, hyperuricemia, uric acid, kidney damage, purine metabolism.

\*E-mail: [belay250455@gmail.com](mailto:belay250455@gmail.com)

Received: 10.01.2023 // Revised: 13.02.2023 // Accepted: 16.02.2023

metabolite  $\alpha$ -ketoglutarate, have been established. TCA is bound to glutamine, rich in nitrogen, which is necessary for the synthesis of purine bases.

**Key words:** urolithiasis, urate nephrolithiasis, hyperuricemia, uric acid, kidney damage, purine metabolism.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 90–97**

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поширене захворювання, що найчастіше діагностують в осіб працездатного віку [1]. В Європі цю патологію щорічно виявляють у майже 2 000 пацієнтів на 1 млн населення, тобто від 0,1 % до 0,4 % від загальної кількості жителів. Залежно від місця проживання на СКХ страждають від 5 % до 10 % жителів європейського континенту [2]. На нефролітіаз у всьому світі хворіють 9,6 % населення. Серед урологічної патології СКХ становить 40 %, чоловіки хворіють у 2–3 рази частіше, ніж жінки, найбільше хворих – працездатного віку (від 30 до 40 років) [3]. При СКХ частота рецидиву становить до 60 %. В Україні в 2017 році це захворювання зафіксовано в 566,4 пацієнта на 100 000 населення, а з-поміж осіб похилого та старечого віку – 1111,7 на 100 000 населення [4].

Нефролітіаз в Україні посідає друге місце серед усіх урологічних захворювань після сечових інфекцій [5,6]. Загалом у світі каменеутворення виявляють у 1500–2000 випадках на 1 млн населення [7]. З-поміж причин смертності від урологічних захворювань СКХ посідає друге місце [1,8,9].

СКХ – поліетіологічне захворювання, причини якого досі остаточно не з'ясовано. Про цю патологію відомо багато, але вичерпно не вивчено причини каменеутворення, етіологію та патогенез, особливості профілактики [6,7].

Уратний нефролітіаз (УН) – урологічна патологія, причинами якої можуть бути екзогенні й ендогенні фактори, включаючи спадковий. Характеризується УН появою уратних каменів у нирках і сечових шляхах, схильністю до рецидивування, часто тяжким перебігом [5,8]. Майже 25 % каменів складаються з сечової кислоти (СК). На УН нині хворіють до 20–30 % пацієнтів (у 1950 роки – 5–10 %), тобто спостерігають тенденцію до збільшення випадків виявлення цього захворювання. Провідну роль у патогенезі УН відіграють порушення пуринового обміну, що виявляють за розвитком гіперурикемії (ГУ) та гіперурикурії [5,10].

Попри чималі успіхи у вивченні етіології та патогенезу УН, недостатньо досліджено порушення пуринового обміну, остаточно не доведено роль інгібіторів кристалізації та маркерів екскреції каменеутворювальних сполук. Відкритими залишаються питання щодо діагностики та лікування цієї патології, диференційованого призначення лікарських засобів, що могли б впливати на окремі ланки пуринового метаболізму.

## Мета роботи

Огляд сучасної фахової літератури щодо ролі порушень пуринового обміну в етіопатогенезі УН.

Відомо, що УН – вид СКХ, коли камені містять СК та її солі, як-от урат натрію, урат амонію, дигідрат СК

і безводну СК. Частота УН становить до 5–40 % від загальної захворюваності на СКХ. Це захворювання втричі частіше виявляють в осіб, які займаються розумовою працею, ніж фізичною; чоловіки втричі частіше за жінок хворіють на УН, а частота рецидивів сягає 60–70 % [11].

Єдиної теорії патогенезу УН немає. Процес утворення уратних каменів дуже складний, пов'язаний із багатогранністю фізико-хімічних процесів у нирках, сечових шляхах. УН вважають патологією, що пов'язана з мультиетіологічністю, метаболічними, гормональними та генетичними порушеннями не тільки в сечовидільній системі, але й у шлунково-кишковому тракті [12].

Нині чимало уваги приділяють «немодифікованим» факторам в етіології УН, а саме географічному розташуванню, етнічним і генетичним факторам, статі. Науковий інтерес викликають і «модифіковані» фактори: цукровий діабет, метаболічний синдром, ожиріння, артеріальна гіпертензія тощо [13].

Найбільш значущими причинами виникнення УН нині вважають сучасний спосіб життя, шкідливі звички в дієтичному харчуванні, нервові перенапруження, що спричиняють зміни біохімічних процесів у хворого [11,14].

До факторів, що можуть спричинити появу уратних каменів, належать ферменто- та тубулопатії хворого (генетичні фактори), соціально-побутові, кліматичні, географічні, професійні причини [11].

У патогенетичному аспекті УН – поліетіологічне захворювання, що може бути спровоковане ендогенними й екзогенними факторами, характеризується утворенням уратних каменів у нирках і сечових шляхах, часто рецидивує та має тяжкий перебіг [15,16]. Розрізняють 2 типи утворення уратних каменів:

1. формального генезу – колоїдна теорія, що ґрунтується на утворенні в центрі каменю колоїду, навколо якого відбувається атипова кристалізація (теорія кристалізації); це вказує на кількісні та якісні зміни солей у сечі;

2. каузального генезу – вплив екзогенних і ендогенних факторів. На утворення уратних каменів впливає зміна рН сечі в кислий бік і рівнів неорганічного фосфату, кальцію, СК. До сполук, що порушують процеси кристалізації, належать колаген, пірвіноградна кислота, мукопротеїди та речовини, які активують екскрецію каменеутворювальних сполук, – цитрати, гіпурова кислота, креатинін, сечовина [17].

Отже, УН – поліетіологічна патологія, що виникає внаслідок дії ендогенних та екзогенних факторів, залежить від сталості рН кислоти сечі, зменшення діурезу, ГУ та гіперурикурії [18].

Провідним чинником у патогенезі УН є стійка кисла сеча. СК має слабокислотну характеристику, розчинна в лужному та слабокислому середовищах. При змен-



Рис. 1. Можливий генез УН.

шенні рН сечі розчинність СК знижується, що активує екскрецію каменеутворювальних сполук. Якщо рН сечі становить 6,5, кристалізація не відбувається. Коли рівень рН сечі дорівнює 5,5, кристалізація може відбуватися при екскреції сечі до 0,8 г/л, а при рН сечі 4,5 – до 0,25 г/л. За таких умов уратні камені, що містять урат амонію та урат натрію, можуть виявлятися при слабкокислому рН сечі на відміну від конкрементів, до складу яких входять безводна СК і дигідрат СК [19].

Показано, що основними шляхами активного утворення СК є тканинний розпад, утворення з пуринів їжі та синтезованих в організмі хворого пуринів. Ці дослідження підтверджують, що УН виникає здебільшого внаслідок розладів пуринового обміну [20].

Рівень СК в організмі людини може коливатися в таких варіантах:

- 1) нормальний вміст СК у сироватці крові при нормальній продукції та екскреції;
- 2) нормальний вміст СК у сироватці крові при звичайній продукції в печінці та підвищеному виділенні нирками з організму;
- 3) підвищений рівень СК у сироватці крові при збільшенні продукції печінкою та нормальним виведенням нирками;
- 4) збільшення СК у сироватці крові та одночасне підвищення її продукції печінкою, висока екскреція нирками, що свідчить про значні порушення пуринового обміну;
- 5) гіперурикемія при нормальному синтезі в печінці та зниженні екскреції нирками, одночасному зменшенні функціонального стану нирок [11].

Відомо, що СК – кінцевий метаболіт у складному біохімічному процесі пуринового обміну, в якому беруть участь різноманітні ферменти. Пуринові основи утворю-

ються в організмі людини в результаті синтезу пуринів *de novo*, розщеплення нуклеопротейдів аліментарного походження, катаболізму нуклеопротейдів власних клітин людини. Синтез пуринів проходить через цикл трикарбонних кислот (ЦТК) за участі його складового метаболіту  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти. Цикл Кребса пов'язаний з амінокислотним обміном, що вказує на утворення пуринів через глутамат, далі – глутамін, який багатий на азот, необхідний для синтезу пуринових основ [20].

Показано, що каменеутворення при УН відбувається за трьома патогенетичними механізмами, як-от низький діурез із недостатнім вживанням рідини, гіперурикозурія, кисла рН сечі (рис. 1) [11].

Доведено також, що при рН сечі <5,5 може відбуватися найінтенсивніше каменеутворення. Можливо, навіть при нормальному рівні СК у сироватці крові хворого низький рН сечі (<5,5) викликає кристалізацію солей СК та утворення каменів при УН [21].

Серед основних причин ацидифікації сечі в хворих на УН – зменшення екскреції іонів амонію з сечею та збільшення загальної екскреції кислот із сечею [21].

Встановлено, що у хворих на УН виявили підвищення СК у сироватці крові, зменшення рівня глутаміну та лимонної кислоти в сироватці крові, рівня натрію та калію в сечі. Суттєво підвищений рівень аміаку щодо калію та натрію вказує на стійкий ацидоз сечі [11].

Збільшення утворення СК може відбуватися при ензимних розладах:

- а) підвищена активність ксантиноксидази, що окиснює гіпоксантин у ксантин, а потім СК;
- б) збільшення активності фосфорибозилпірофосфатсинтетази (ФРПФС), що активує утворення фосфорибо-



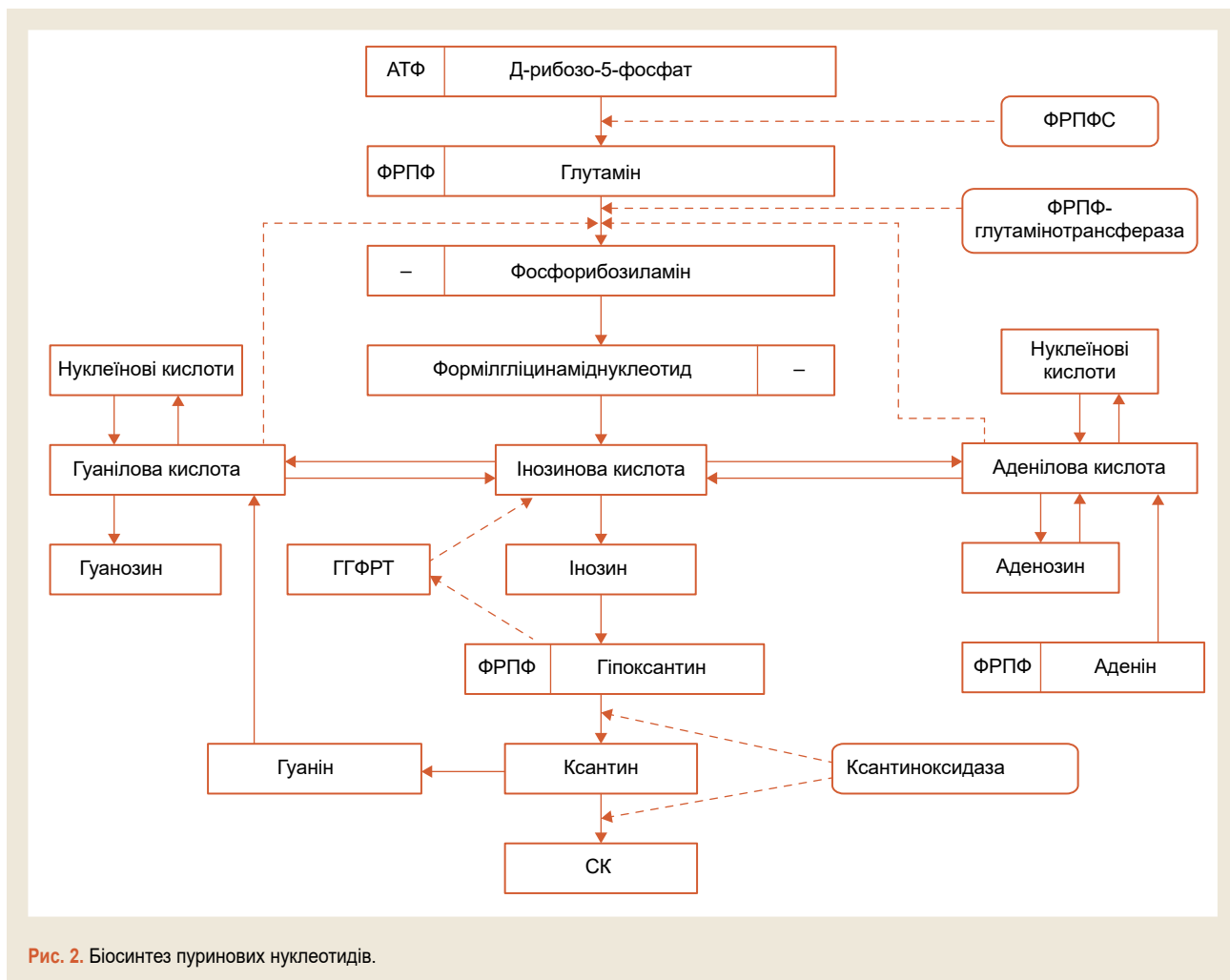


Рис. 2. Біосинтез пуринових нуклеотидів.

зилпірофосфату (ФРПФ) з аденозинтрифосфату (АТФ) і рибозо-5-фосфату;

в) зменшення активності урикази, що спричиняє перехід СК в алантоїн;

г) зменшення активності гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази (ГФРТ), що зумовлює перехід пуринів гіпоксантину та гуаніну в нуклеотиди інозин- та гуанозинмонофосфат;

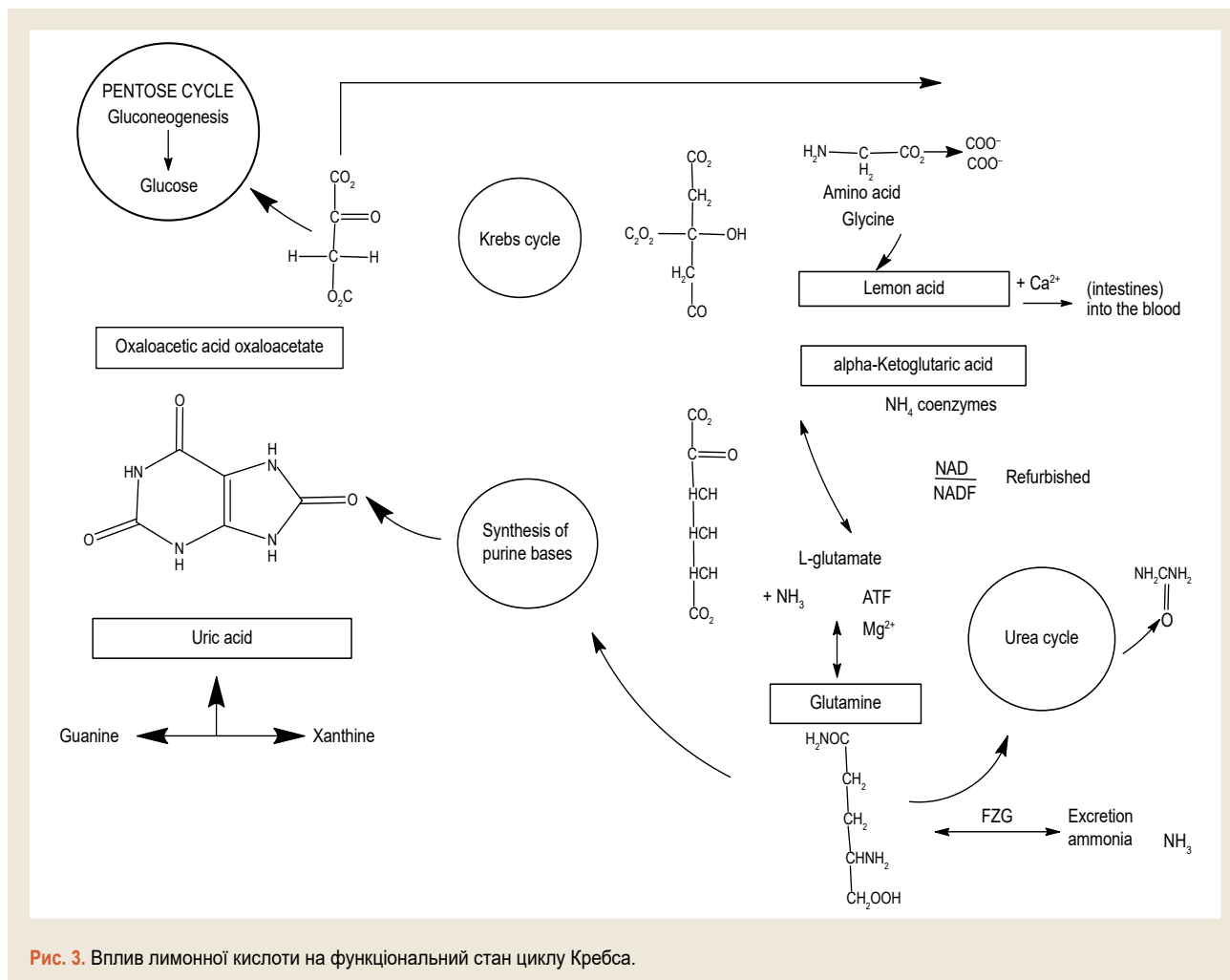
д) дефіцит глутамінази, що перетворює глутамін у глутамінову кислоту та аміак [20].

Виявили, що основні джерела утворення пуринових нуклеотидів – ФРПФ і глутамін, з яких синтезується інозинова кислота (рис. 2). Біотрансформація цього метаболіту відбувається шляхом катаболізму на гіпоксантин, ксантин і СК [22]. Пригнічення ФРПФ і гіпоксантину за допомогою ГФРТ із синтезом інозинової кислоти та деяких похідних нуклеотидів встановлює рівновагу цих біохімічних реакцій. Водночас перетворення гіпоксантину в ксантин і далі в СК активує фермент ксантинооксидаза, що бере участь у синтезі СК – кінцевого метаболіту пуринів. За таких умов стимуляторами активності ксантинооксидази є інтерферон та молібдати. Молібден стимулює ксантинооксидазу, а інтерферон спричиняє експресію генів, що кодують її утворення [22].

У синтезі супероксиду та пероксинітритів, що можуть негативно впливати на дезоксирибонуклеїнові кислоти, білкові молекули мембран клітин, збільшувати клітинну малігнізацію та апоптоз, беруть участь ферменти синтезу азоту оксиду та ксантинооксидаза [23].

Ксантинооксидаза – біомаркер під час лікування розладів пуринового обміну та ГУ. Це ключовий ензим, що бере участь у синтезі СК. Підвищена активність ксантинооксидази може призводити до прогресування оксидантного стресу внаслідок утворення перекису водню та супероксид-аніону. Активні форми кисню утворюються при відновленні кисню у флавіновому центрі: супероксидний аніонрадикал і перекис водню. Реакція Габера–Вейса і Фентона ґрунтується на перетворенні клітинних форм кисню на гідроксильні радикали за допомогою хелатного заліза. Унікальність цього процесу полягає в надлишковій активності ксантинооксидази, коли синтезуються СК та активні форми кисню. Цей механізм спричиняв розлади пуринового метаболізму та окисне пошкодження тканин нирки [23].

Підвищений рівень СК – некомпенсований розлад обміну пуринових основ [24]. ГУ може бути при зниженні кліткового уриколізу та секреції нирок (процес екскреції). Підвищення рівня СК виявляють у разі надлишку вели-



кої кількості пуринових основ внаслідок надходження в організм хворого, а також посиленого синтезу *in vivo* (метаболічний процес). Отже, зробили висновок про два напрями посилення надлишкового утворення СК у сироватці крові: зменшення виділення СК та посилення синтезу СК в організмі хворого [25].

Відомо, що причиною первинного підвищення рівня в сироватці крові СК є дефекти ензимів, що призводять до збільшення або зменшення екскреції уратів, дефекти ензимів при синдромі *Lesch-Nyhan* та виникнення УН [11].

Однією з причин вторинного підвищення рівня СК у сироватці крові хворих може бути зменшення виведення СК нирками. Такі стани визначають при нирковій недостатності, коли зменшується клубочкова фільтрація внаслідок розладів виведення нирками уратних сполук. При зменшенні функціонального стану нирок підвищення рівня СК у сироватці крові може бути головним біомаркером усього патологічного процесу. Інші чинники – зменшення каналцевої секреції та збільшення каналцевої реабсорбції СК [26]. При вторинному утворенні СК у сироватці крові її синтез може бути пов'язаний із прискореним розладом АТФ і наслідком активації метаболізму нуклеїнових кислот при атеросклерозі, цукровому діабеті 2 типу та порушенні толерантності до глюкози,

ішемії, інфаркті, ішемічному інсульті, метаболічному синдромі [27].

Відомо, що ключовим субстратом циклу Кребса є лимонна кислота. В основі енергетичних процесів ЦТК – реакції та субстрати, що відіграють важливу роль в утворенні амінокислот, жирних кислот, піримідинів, пуринових основ [28]. Метаболіт лимонна кислота пов'язана з ЦТК, впливаючи на його функціональну здатність, внаслідок чого збільшується синтез щавлево-оцтової, фумарової,  $\alpha$ -кетоглутарової кислот як окремих метаболітів. Синтез пуринових основ і СК відбувається метаболітами лимонної кислоти за участю окремих ферментів (*рис. 3*) [29].

Лимонна кислота, як субстрат ЦТК, через відповідні метаболіти пов'язана з утворенням пуринів і метаболітом амінокислотного обміну глутаміном. Саме через  $\alpha$ -кетоглутарат лимонна кислота поєднується з іншими метаболітами утворення СК, що є продуктом катаболізму пуринів [27]. Доведено, що цикл Кребса поєднаний із циклами сечовини, гліоксилатних, пуринових основ через  $\alpha$ -кетоглутарову кислоту, яка є субстратом лимонної кислоти. Разом із тим,  $\alpha$ -кетоглутарат впливає на синтез глутарату за допомогою іонів амонію та коферментів нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ). Потім глутамінова

кислота (глутамат) з'єднується з аміаком, утворюється глутамін, який може бути використаний у циклі синтезу сечовини або в циклі синтезу пуринів [29].

Каменеутворення при СКХ посилюють різні патологічні стани, як-от діарея, подагра, хвороба Гірке, метаболічний синдром, гемолітична анемія, онкологічні захворювання, синдром Леша–Ніхана, дегідратація, а також вживання великої кількості тваринних білків, справжня поліцитемія тощо [11].

Значна ГУ в організмі хворого може виникати в результаті швидкого включення аміаку в субстрати для побудови пуринового ядра, зменшення екскреції пуринових основ внаслідок посиленої реабсорбції уратних сполук, а також зменшення екскреції СК через розлади функціонального стану печінки та накопичення уратних комплексів. Усі ці процеси порушень пуринового обміну, утворення СК контролюються на генетичному рівні [25].

У результаті розладів пуринового метаболізму виникає гіперпродукція СК – ГУ та гіперурикурія. Каміні, що складаються із СК, солей СК, ксантину, утворюються при порушенні пуринового обміну в нирках [30]. Через розлади пуринового обміну може виникати подагра, що може залежати від виникнення УН. Коморбідність СКХ і подагри сягає 58 % випадків [17,31].

Отже, здійснили науково-теоретичне узагальнення та вирішили актуальне науково-прикладне завдання урології, зокрема визначили роль і діагностичне значення розладів пуринового обміну, порушень циклу Кребса й амінокислотного метаболізму в патогенезі формування уратних камінів. У хворих на УН головною каменеутворювальною субстанцією є СК. Рівень ГУ та гіперурикурії може зростати в пацієнтів із метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією, ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, порушеннями ліпідного обміну й атеросклерозом, тісно пов'язаний із цією патологією. Рівень СК у сироватці крові та сечі асоційований із комплексом критеріїв, що характерні для метаболічного синдрому. Тому удосконалення діагностики та лікування УН є актуальним питанням в урології, необхідною умовою та важливим розділом алгоритму метафілактики СКХ.

## Висновки

1. УН – поліетіологічне захворювання обміну речовин, причинами якого можуть бути ендогенні й екзогенні фактори, характеризується утворенням уратних камінів у нирках і сечових шляхах, схильне до рецидивування та має тяжкий перебіг.

2. СК – кінцевий метаболіт у складному біохімічному процесі пуринового обміну та головна каменеутворювальна субстанція у хворих на УН.

3. Виникнення УН залежить від кислоти рН сечі, зменшення діурезу, ГУ та гіперурикурії.

4. ГУ – некомпенсовані порушення пуринового обміну при зменшенні ниркової секреції, кишкового уриколізу (шлях екскреції), надлишковому надходженні пуринових основ в організм і посиленому їх синтезі *in vivo* (метаболічний шлях).

5. Встановлена роль і діагностичне значення порушень пуринового обміну, ЦТК (лимонна кислота), амінокислотного обміну (глутамін), активності ксантиноксидази – ключового ферменту в синтезі пуринів, який проходить через ЦТК за участі його метаболіту  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти. ЦТК пов'язаний із глутаміном, багатим на азот, необхідний для синтезу пуринових основ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Воротинцев С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9159-6617](https://orcid.org/0000-0002-9159-6617)

Білай А. І., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7510-6684](https://orcid.org/0000-0001-7510-6684)

Білай І. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7574-4093](https://orcid.org/0000-0002-7574-4093)

## Information about authors:

Vorotyntsev S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilay A. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bilay I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy, and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Дискриминантний аналіз як метод підтримки прийняття рішення в медичних дослідженнях на прикладі імуноферментного аналізу у больних мочекаменной болезнью / Л. Н. Сергеева, Г. В. Бачурин, Т. В. Строгонова, Ю. С. Коломоец. *Georgian Medical News*. 2021. № 7-8. С. 147-153.
- [2] Heers H., Turney B. W. Trends in urological stone disease: a 5-year update of hospital episode statistics. *BJU international*. 2016. Vol. 118, Iss. 5. P. 785-789. <https://doi.org/10.1111/bju.13520>
- [3] Возіанов О. С. Результати лікування хворих на уретеролітіаз методом екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії на апараті Siemens Modularis Uro. *Здоров'я чоловіка*. 2021. № 1. С. 24-26.
- [4] Мочекислая гиперкристаллурия и ее роль в формировании почечных конкрементов / В. В. Черненко, Д. В. Черненко, Н. И. Желтовская, В. И. Савчук. *Урология*. 2017. Т. 21, № 1. С. 6-9.
- [5] Сучасний погляд на бездренажну перкутанну нефролітотрипсію / С. О. Возіанов, А. І. Сагалевич, А. І. Бойко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 4. С. 575-582. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.226895>
- [6] Возіанов С. О., Сайдакова Н. О., Старцева Л. М. Стан та перспективи розвитку урологічної служби в Україні. *Урологія*. 2013. Т. 17, № 3. С. 89-95.
- [7] Черненко В. В., Черненко Д. В. Підвищення ефективності реабілітації у хворих на сечокам'яну хворобу після проведення літотрипсії. *Урологія*. 2015. Т. 19, № 4. С. 14-20.
- [8] Влияние алиментарных факторов на рН мочи / В. П. Стусь, Н. Н. Моисеенко, М. В. Жбаков, В. В. Ехалов. *Urologiya*. 2020. Т. 24, № 4. С. 335-343.
- [9] Бачурин Г. В., Коломоец Ю. С. Результати використання предикторів запалення у хворих на сечокам'яну хворобу. *Здоров'я чоловіка*. 2020. № 1. С. 71-74.
- [10] Нові можливості в корекції гіперурикемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію / В. В. Черненко, В. Й. Савчук, Н. І. Желтовська та ін. *Здоров'я чоловіка*. 2019. № 3. С. 70-74.

- [11] Medical management of kidney stones: AUA guideline / M. S. Pearle, D. S. Goldfarb, D. G. Assimos et al. *The Journal of urology*. 2014. Vol. 192, Iss. 2. P. 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
- [12] Leanez Jiménez M., Candau Vargas-Zúñiga F., Reina Ruiz C. La litiasis urinaria como enfermedad sistémica [Urinary lithiasis as a systemic disease]. *Archivos españoles de urología*. 2017. Vol. 70, Iss. 1. P. 28-39.
- [13] Romero V., Akpınar H., Assimos D. G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in urology*. 2010. Vol. 12, Iss. 2-3. P. e86-e96.
- [14] Oh C., Kim H. S., No J. K. Impact of dining out on nutritional intake and metabolic syndrome risk factors: data from the 2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *The British journal of nutrition*. 2015. Vol. 113, Iss. 3. P. 473-478. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003870>
- [15] Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline / H. A. Fink, T. J. Wilt, K. E. Eidman et al. *Annals of internal medicine*. 2013. Vol. 158, Iss. 7. P. 535-543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
- [16] Approche pratique de la lithiase rénale: duo entre généralistes et spécialistes [Renal stone disease: collaborative management between primary care and specialized physicians] / T. Hernandez, C. Stoermann Chopard, O. Bonny et al. *Revue medicale Suisse*. 2013. Vol. 9, Iss. 375. P. 456-461.
- [17] Changes in stone composition over two decades: evaluation of over 10,000 stone analyses / R. Moses, V. M. Jr Pais, M. Ursiny et al. *Urolithiasis*. 2015. Vol. 43, Iss. 2. P. 135-139. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0756-6>
- [18] EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis / C. Türk, A. Petřík, K. Sarica et al. *European urology*. 2016. Vol. 69, Iss. 3. P. 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
- [19] Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi / O. El-Gamal, M. El-Bendary, M. Ragab, M. Rasheed. *Urological research*. 2012. Vol. 40, Iss. 3. P. 219-224. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0406-6>
- [20] EAU Guidelines on Urolithiasis. European Association of Urology. 2022. URL : <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
- [21] Bhadoria A. Metabolic syndrome and associated risk factors. *Journal of Family and Community Medicine*. 2015. Vol. 22, Iss. 1. P. 57. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.149593>
- [22] Синяченко О. В. Ігнатенко Т. А. Мухін І. В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма і патологія. *Медицина залізничного транспорту України*. 2004. № 1. С. 96-100.
- [23] Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome / H. Y. Ng, F. F. Leung, W. H. Kuo et al. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2021. Vol. 48, Iss. 12. P. 1603-1612. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13574>
- [24] Li L., Zhang Y., Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *American journal of translational research*. 2020. Vol. 12, Iss. 7. P. 3167-3181.
- [25] Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? / B. Bonino, G. Leoncini, E. Russo et al. *Journal of nephrology*. 2020. Vol. 33, Iss. 4. P. 715-724. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00702-7>
- [26] Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations / L. G. Sanchez-Lozada, B. Rodriguez-Iturbe, E. E. Kelley et al. *American journal of hypertension*. 2020. Vol. 33, Iss. 7. P. 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>
- [27] Lee S. J., Oh B. K., Sung K. C. Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clinical hypertension*. 2020. Vol. 26. P. 13. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y>
- [28] Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines / A. Skolarikos, M. Straub, T. Knoll et al. *European urology*. 2015. Vol. 67, Iss. 4. P. 750-763. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.029>
- [29] Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do / J. Letendre, J. Cloutier, L. Villa, L. Valiquette. *World journal of urology*. 2015. Vol. 33, Iss. 2. P. 171-178. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1442-y>
- [30] Copur S., Demiray A., Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role?. *European journal of internal medicine*. 2022. Vol. 103. P. 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.022>
- [31] Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study / G. S. Marchini, C. Sarkissian, D. Tian et al. *The Journal of urology*. 2013. Vol. 189, Iss. 4. P. 1334-1339. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102>

## References

- [1] Sergeeva, L., Bachurin, G. Stroganova, T., & Kolomoets, Yu. (2021). Diskriminantnyi analiz kak metod podderzhki priyatiya resheniya v meditsinskikh issledovaniyakh na primere immunofermentnogo analiza u bolnykh mochekamennoi boleznuyu [Discriminant analysis as a supporting method of decision-making in medical investigations on the example of the enzyme immunoassay in patients with urolithiasis]. *Georgian Medical News*, (7-8), 147-153. [in Russian].
- [2] Heers, H., & Turney, B. W. (2016). Trends in urological stone disease: a 5-year update of hospital episode statistics. *BJU international*, 118(5), 785-789. <https://doi.org/10.1111/bju.13520>
- [3] Vozianov, O. S. (2021). Rezultaty likuvannya khvorykh na ureterolitiaz metodom ekstrakorporalnoi udarno-boivlovi litotripsii na aparati Siemens Modularis Uro [Results of treatment of patients with ureterolithiasis by extracorporeal shock wave lithotripsy on Siemens Modularis Uro]. *Zdorovia cholovika*, (1), 24-26. [in Ukrainian].
- [4] Chernenko V. V., Chernenko D. V., Zheltovska N. I., & Savchuk V. I. (2017). Mochekislaya giperkristalluriya i ee rol v formirovani pochechnykh konkrementov [Urate hypercrystalluria and its role in formation of renal concrements]. *Urolohiia*, 21(1), 6-9. [in Russian].
- [5] Vozianov, S. O., Sahalevych, A. I., Boiko, A. I., Haiseniuk, F. Z., Kohut, V. V., Dzhuran, B. V., & Sosnin, M. D. (2021). Suchasnyi pohliad na bezdrenazhnu perkutannu nefrolitotripsiiu [A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy]. *Zaporozhye medical journal*, 23(4), 575-582. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.226895>
- [6] Vozianov, S. O., Saidakova, N. O., & Startseva, L. N. (2013). Stan ta perspektyvy rozvytku urolohiichnoi sluzhby v Ukraini [The state and perspectives for the development of the urologic service in Ukraine]. *Urolohiia*, 17(3), 89-95. [in Ukrainian].
- [7] Chernenko, V. V., & Chernenko, D. V. (2015). Pidvyschennia efektyvnosti reabilitatsii u khvorykh na sechokamianu khvorobu pislia provedennia litotripsii [Improving the efficiency of the rehabilitation of patients with urolithiasis after lithotripsy]. *Urolohiia*, 19(4), 14-20. [in Ukrainian].
- [8] Stus, V. P., Moiseenko, N. N., Zhbakov, M. V., & Ehalov, V. V. (2020). Vliyanie alimentarnykh faktorov na rN mochi [Effect of alimental factors on urine pH]. *Urologiya*, 24(4), 335-343. [in Ukrainian].
- [9] Bachurin, H., & Kolomoets, Yu. (2020). Rezultaty vykorystannia pre-dyktoriv zapalennia u khvorykh na sechokamianu khvorobu [Results of application of predictors of inflammation in patients with urolithiasis]. *Zdorovia cholovika*, (1), 71-74. [in Ukrainian].
- [10] Chernenko, V. V., Savchuk, V. Y., Zheltovska, N. I., Chernenko, D. V., & Bondarenko, Yu. M. (2019). Novi mozhlyvosti v korektsii hiperurykemii u khvorykh na sechokamianu khvorobu ta sechokyslu hiperkristalluriu [Current possibilities in the correction of hyperuricemia in patients with urolithiasis and uric acid hypercrystallization]. *Zdorovia cholovika*, (3), 70-74. [in Ukrainian].
- [11] Pearle, M. S., Goldfarb, D. S., Assimos, D. G., Curhan, G., Den- nu-Ciocca, C. J., Matlaga, B. R., Monga, M., Penniston, K. L., Preminger, G. M., Turk, T. M., White, J. R., & American Urological Association (2014). Medical management of kidney stones: AUA guideline. *The Journal of urology*, 192(2), 316-324. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.006>
- [12] Leanez Jiménez M., Candau Vargas-Zúñiga F., & Reina Ruiz, C. (2017). La litiasis urinaria como enfermedad sistémica [Urinary lithiasis as a systemic disease]. *Archivos españoles de urología*, 70(1), 28-39.
- [13] Romero, V., Akpınar, H., & Assimos, D. G. (2010). Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Reviews in urology*, 12(2-3), e86-e96.
- [14] Oh, C., Kim, H. S., & No, J. K. (2015). Impact of dining out on nutritional intake and metabolic syndrome risk factors: data from the 2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *The British journal of nutrition*, 113(3), 473-478. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003870>
- [15] Fink, H. A., Wilt, T. J., Eidman, K. E., Garimella, P. S., MacDonald, R., Rutks, I. R., Brasure, M., Kane, R. L., Ouellette, J., & Monga, M. (2013). Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Annals of internal medicine*, 158(7), 535-543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
- [16] Hernandez, T., Stoermann Chopard, C., Bonny, O., Iselin, C., Martin, P. Y., & Jaeger, P. (2013). Approche pratique de la lithiase rénale: duo entre généralistes et spécialistes [Renal stone disease: collaborative management between primary care and specialized physicians]. *Revue medicale suisse*, 9(375), 456-461.

- [17] Moses, R., Pais, V. M., Jr, Ursiny, M., Prien, E. L., Jr, Miller, N., & Eisner, B. H. (2015). Changes in stone composition over two decades: evaluation of over 10,000 stone analyses. *Urolithiasis*, 43(2), 135-139. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0756-6>
- [18] Türk, C., Petřík, A., Sarica, K., Seitz, C., Skolarikos, A., Straub, M., & Knoll, T. (2016). EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *European urology*, 69(3), 475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
- [19] El-Gamal, O., El-Bendary, M., Ragab, M., & Rasheed, M. (2012). Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi. *Urological research*, 40(3), 219-224. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0406-6>
- [20] European Association of Urology. (2022). *EAU Guidelines on Urolithiasis*. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>
- [21] Bhadoria, A. (2015). Metabolic syndrome and associated risk factors. *Journal of Family and Community Medicine*, 22(1), 57. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.149593>
- [22] Syniachenko, O. V. Ihnatenko, T. A., & Mukhin, I. V. (2004). Kliniko-laboratorni aspekty purynovoho obminu: norma i patolohiia [Clinic-laboratory aspects of the purine exchange: the norm and pathology]. *Medytsyna zaliznychnoho transportu Ukrainy*, (1), 96-100. [in Ukrainian].
- [23] Ng, H. Y., Leung, F. F., Kuo, W. H., Lee, W. C., & Lee, C. T. (2021). Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 48(12), 1603-1612. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13574>
- [24] Li, L., Zhang, Y., & Zeng, C. (2020). Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *American journal of translational research*, 12(7), 3167-3181.
- [25] Bonino, B., Leoncini, G., Russo, E., Pontremoli, R., & Viazzi, F. (2020). Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict?. *Journal of nephrology*, 33(4), 715-724. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00702-7>
- [26] Sanchez-Lozada, L. G., Rodriguez-Iturbe, B., Kelley, E. E., Nakagawa, T., Madero, M., Feig, D. I., Borghi, C., Piani, F., Cara-Fuentes, G., Bjornstad, P., Lanaspá, M. A., & Johnson, R. J. (2020). Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *American journal of hypertension*, 33(7), 583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044>
- [27] Lee, S. J., Oh, B. K., & Sung, K. C. (2020). Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clinical hypertension*, 26, 13. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y>
- [28] Skolarikos, A., Straub, M., Knoll, T., Sarica, K., Seitz, C., Petřík, A., & Türk, C. (2015). Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *European urology*, 67(4), 750-763. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.029>
- [29] Letendre, J., Cloutier, J., Villa, L., & Valiquette, L. (2015). Metabolic evaluation of urinary lithiasis: what urologists should know and do. *World journal of urology*, 33(2), 171-178. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1442-y>
- [30] Copur, S., Demiray, A., & Kanbay, M. (2022). Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role?. *European journal of internal medicine*, 103, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.022>
- [31] Marchini, G. S., Sarkissian, C., Tian, D., Gebreselassie, S., & Monga, M. (2013). Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study. *The Journal of urology*, 189(4), 1334-1339. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.102>



## Роль фізичної терапії та ерготерапії в паліативно-хоспісній медицині при нейродегенеративних захворюваннях

О. М. Разнатовська<sup>1</sup>, С. М. Канигіна<sup>2</sup>, О. С. Шальмін<sup>3</sup>, О. О. Черепок<sup>4</sup>

Запорізький державний медичний університет

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** – здійснити огляд сучасної фахової літератури щодо актуальності та частоти застосування методів фізичної терапії та ерготерапії в паліативно-хоспісній медицині при нейродегенеративних захворюваннях.

**Результати.** Вивчено роль фізичної терапії та ерготерапії в паліативно-хоспісній медицині при таких нейродегенеративних захворюваннях, як хвороба Паркінсона, когнітивні порушення та/або деменція, хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз. Встановлено, що при всіх цих захворюваннях, незалежно від ступеня тяжкості, в паліативно-хоспісній медицині широко використовують найрізноманітніші методи фізичної терапії та ерготерапії, які сприяють істотному поліпшенню якості життя і паліативних пацієнтів, і членів їхніх сімей. Фізичні терапи та ерготерапевти – дуже важлива ланка в мультидисциплінарній команді паліативно-хоспісної медицини.

**Висновки.** Нині фізичній терапії та ерготерапії в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями, які потребують паліативно-хоспісної допомоги, належить дуже важлива роль. Паліативна фізична терапія та ерготерапія в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями має чимало переваг, що допомагають підтримувати або покращувати різні функції організму, сприяючи поліпшенню якості життя не лише пацієнтів, але і членів сімей, які здійснюють за ними догляд.

**Ключові слова:** фізична терапія, ерготерапія, нейродегенеративні захворювання, паліативна медицина, хоспісна медицина.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 98–109**

### The role of physical and occupational therapy in palliative and hospice medicine of neurodegenerative diseases

O. M. Raznatovska, S. M. Kanyhina, O. S. Shalmin, O. O. Cherepok

**The aim** of our research is to review modern literature regarding the relevance and frequency of physical and occupational therapy in palliative and hospice medicine of neurodegenerative diseases.

**Results.** The role of physical therapy and occupational therapy in palliative-hospice medicine for such neurodegenerative diseases as Parkinson's disease, cognitive impairment and/or dementia, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis has been studied. It has been found, a wide variety of physical and occupational therapy is widely used in palliative hospice medicine despite the disease's severity. These methods significantly improve the quality of life of both palliative patients and their families ultimately. Physical and occupational therapist specialists are a very important link in the multidisciplinary team of palliative-hospice medicine.

**Conclusions.** Physical and occupational therapy play a very important role in neurodegenerative diseases patients requiring palliative-hospice care in today's world. Palliative physical and occupational therapy of patients with neurodegenerative diseases has many benefits that help maintain or improve various bodily functions. This contributes to the quality of life improving for not only patients but also for their family members who care for them.

**Key words:** physical therapy, occupational therapy, neurodegenerative diseases, palliative care, hospice care.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 98–109**

Нині в світі паліативно-хоспісна медицина впроваджена в охорону здоров'я по-різному. Для ефективної паліативно-хоспісної допомоги хворим із тяжкими невиліковними захворюваннями, а також членам сімей, які здійснюють за ними догляд, необхідна мультидис-

циплінарна команда, до якої обов'язково мають бути залучені фізичні терапевти й ерготерапевти. В Україні система паліативно-хоспісної медицини перебуває на стадії становлення, а фізичні терапевти й ерготерапевти залучені до цієї системи недостатньо, можливо, через

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/268289>

UDC 616.858+616.894]-039.75:615.8

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.268289](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.268289)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 98–109

Key words: physical therapy, occupational therapy, neurodegenerative diseases, palliative care, hospice care.

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

Received: 05.12.2022 // Revised: 22.12.2022 // Accepted: 11.01.2023

нерозуміння важливості їхньої ролі, але пацієнти з нейродегенеративними захворюваннями, які перебувають на паліативному лікуванні, мають багато порушень, що потребують фізіотерапевтичних втручань.

Тому актуальність цієї роботи полягає в тому, щоб шляхом аналізу наукової літератури показати, наскільки важливою є роль фахівців у паліативно-хоспісній медицині при нейродегенеративних захворюваннях.

## Мета роботи

Здійснити огляд сучасної фахової літератури щодо актуальності та частоти застосування методів фізичної терапії та ерготерапії в паліативно-хоспісній медицині при нейродегенеративних захворюваннях.

Майже всі пацієнти з хворобою Паркінсона мають когнітивні порушення, що впливають на якість і їхнього життя, і членів сім'ї, які здійснюють догляд. Порушення ходи та рівноваги, біль при хворобі Паркінсона пов'язані з підвищеним ризиком падінь, інвалідністю та погіршенням фізичного стану [54]. Фізична терапія при хворобі Паркінсона спрямована на максимальне збільшення функціональної здатності та мінімізацію вторинних ускладнень шляхом рухової реабілітації в контексті навчання та підтримки людини [59]. Тому фізична терапія відіграє важливу роль у лікуванні хвороби Паркінсона.

Нині фізичні терапевти використовують широкий спектр підходів для лікування хвороби Паркінсона. Так, H. G. Seo et al. [67] вивчили використання реабілітаційної терапії в пацієнтів із хворобою Паркінсона в Кореї. Автори зробили висновок, що реабілітаційну терапію в країні використовують недостатньо, а серед методів реабілітації найчастіше застосовують лікувальну фізкультуру (35–40 %), ерготерапію (16–19 %) та ковтальну терапію (4–6 %). Дослідники встановили також, що з використанням реабілітаційної терапії значно пов'язані стать і вік пацієнта, дохід, інвалідність та еквівалентна доза леводопи. Власне реабілітаційна терапія має дуже високу ефективність у пацієнтів із хворобою Паркінсона, підвищує якість їхнього життя на етапі паліативної допомоги, що доцільно для забезпечення їхньої адекватної реабілітації в клінічній практиці.

Вивчаючи когнітивні тренувальні втручання при деменції та легких когнітивних порушеннях, що спричинені хворобою Паркінсона, V. Orgeta et al. [14] виявили: когнітивне тренування (спрямоване на одну або кілька ділянок) протягом 4–8 тижнів у таких пацієнтів асоціюється з вищими показниками загальних когнітивних функцій наприкінці лікування.

Про ефективність, зокрема й економічну, реабілітації в санаторно-курортних умовах для пацієнтів із хворобою Паркінсона на ранніх стадіях свідчать результати дослідження M. C. Massarone et al. [44]. Особливо ефективним виявилось термор реабілітаційне лікування, яке сприяло поліпшенню в пацієнтів рухової функції, рівноваги, якості життя та психологічного добробуту.

При хворобі Паркінсона позитивний ефект на ходу та рівновагу мають фізичні тренування в віртуальній ре-

альності [20,28]. У пацієнтів спостерігають збільшення довжини кроку, поліпшуються показники балансу, рухової функції та зменшення тяжкості рухових симптомів. Фізичні тренування у віртуальній реальності рекомендують призначати як альтернативну терапію.

Оскільки проблеми з дихальною системою – основна причина смерті при хворобі Паркінсона, V. Yamaguchi et al. [22] дослідили вплив водних фізичних вправ на параметри вентиляції в таких хворих. Встановили, що у пацієнтів із хворобою Паркінсона водні фізичні вправи ефективні щодо зменшення респіраторних наслідків і втомлюваності. Pérez de la Cruz S. [54] дослідив вплив програми занять ай-чі у воді на сприйняття болю, збереження рівноваги та функціональну незалежність у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Виявлено, що програма водного ай-чі – ефективний варіант лікування болю, поліпшення рівноваги та функціональних можливостей у пацієнтів із хворобою Паркінсона незалежно від ступеня тяжкості захворювання.

Naо Z. et al. [38] визначили, що в пацієнтів із хворобою Паркінсона танці, йога, тренування у віртуальній реальності та тренування з обтяженнями мають більші переваги, ніж інші вправи для поліпшення рухової функції. За даними Y. Yang et al. [29], найефективнішими методами фізичної терапії при хворобі Паркінсона у дорослих є фізкультура, йога, тренування на біговій доріжці з підтримкою ваги тіла, танці та тренування з обтяженнями. Так, фізкультура та тренування на біговій доріжці з підтримкою ваги тіла покращують у пацієнтів баланс, швидкість і збільшують дистанцію ходьби. Танці показали найкращі результати при лікуванні депресії, йога зменшувала симптоми тривоги, а тренування з обтяженнями сприяють поліпшенню якості сну й когнітивних здібностей. За результатами систематичного огляду X. Li et al. [42], тренування з обтяженнями дають змогу достовірно покращити у пацієнтів із хворобою Паркінсона силу ніг, якість життя, показники ходьби, а також здатність зберігати рівновагу.

Karpodini C. C. et al. [69] встановили, що у пацієнтів із хворобою Паркінсона навчання ритмічним сигналам допомагає збільшити швидкість ходьби, довжину кроку та моторні симптоми; танцювальні тренування сприяють збільшенню довжини кроку, поліпшенню функції нижніх кінцівок і рухових симптомів; тренування з обтяженнями покращують функцію нижніх кінцівок, якість життя, згинання коліна та жим ногами.

Biebl J. T. et al. [68] вважають, що специфічний позитивний вплив на реабілітацію в пацієнтів із хворобою Паркінсона має інтегративна терапія, що поєднує тренування для ходьби або рівноваги з тренуваннями з обтяженнями. Позитивний вплив силових тренувань у пацієнтів із хворобою Паркінсона показано у роботах R. Gollan et al. [35], L. Roeder et al. [72]. Так, силові тренування покращують м'язову силу, зменшують рухові порушення, сприяють підвищенню рухливості й рівноваги, якості життя, зменшують прояви депресії. Ramazzina I. et al. [65] встановили, що силові тренування, які виконують

проти зовнішнього опору, пацієнти добре переносять, вони є доцільною фізичною активністю для поліпшення і фізичних параметрів, і параметрів якості життя пацієнтів із хворобою Паркінсона. В огляді С. L. Chung et al. [13] показано: тренування з прогресивним опором помірної інтенсивності 2–3 рази на тиждень протягом 8–10 тижнів можуть сприяти значному збільшенню сили, рівноваги та моторних симптомів у людей із хворобою Паркінсона від легкого до середнього ступеня тяжкості.

На актуальності використання бігової доріжки для фізичної терапії в людей із хворобою Паркінсона наголошують багато дослідників [25,56,57,70,71,80]. Порівнюючи вплив роботизованого тренування ходьби з тренуванням на біговій доріжці рівної інтенсивності та традиційної фізичної терапії на здатність ходити в пацієнтів із хворобою Паркінсона легкого та середнього ступеня тяжкості, А. Picelli et al. [71] встановили: вірогідне покращення основних результатів спостерігали в групі роботизованого тренування ходьби та групи тренування на біговій доріжці порівняно з групою фізичної терапії. Усі 3 тренування передбачали дванадцять 45-хвилинних сеансів лікування 3 дні на тиждень протягом 4 тижнів поспіль. Тренування на роботизованій біговій доріжці мають позитивний ефект на функціональну рухливість, здатність ходити, рухові симптоми та якість життя в амбулаторних пацієнтів із хворобою Паркінсона [25]. При цьому тренування на роботизованій біговій доріжці підвищують вплив функціональної рухливості та тяжкості захворювання на рівень впевненості під час повсякденної діяльності, що потребує балансу [70]. Gaßner H. et al. [57] встановили, що під час тренування на біговій доріжці в пацієнтів із хворобою Паркінсона підвищується рухова активність внаслідок поліпшення ходьби та постуральної стабільності. Тому автори вважають, що тренування на біговій доріжці можуть бути варіантом додаткової терапії в разі порушень ходьби та рівноваги при хворобі Паркінсона.

Встановили, що прогресивне високоінтенсивне локомоторне тренування з підтримкою ваги тіла істотно покращує клінічний стан, якість життя та здатність ходити в пацієнтів із хворобою Паркінсона, і вони її добре переносять [40].

Wu M. et al. [30] рекомендують традиційні китайські вправи для поліпшення ходьби та рівноваги як додаткову терапію для пацієнтів із хворобою Паркінсона. Про терапевтичні переваги такої фізичної терапії свідчить достовірне поліпшення у них таких показників, як баланс, час, що потрібний для підйому, результати сліпого тесту рівноваги на одній нозі, ходьба, дані тесту 6-хвилинної ходьби, довжина кроку і моторні симптоми. Позитивний вплив 12-тижневого курсу ходьби з палицями на ходу та тяжкість захворювання в людей із хворобою Паркінсона легкого та середнього ступеня тяжкості описали N. Krishnamurthi et al. [62]. Автори визначили, що завдяки 12-тижневому курсу ходьби з палицями в пацієнтів із хворобою Паркінсона суттєво збільшилася довжина кроку, швидкість ходьби та варіабельність часу кроку.

Поліпшення, що виявили, дали підстави припустити: регулярна практика ходьби з жердиною може знизити ризик падінь і покращити рухливість у пацієнтів із хворобою Паркінсона.

У фаховій літературі є відомості, що спортивне скелетазиння є високоефективним і здійсненим у пацієнтів із хворобою Паркінсона від легкого до помірного ступеня [2]. Для запобігання повторним падінням у людей із хворобою Паркінсона А. Ashburn et al. [7] рекомендують призначати втручання фізичної терапії, що ґрунтуються на вправах і стратегіях.

Chivers Seymour K. et al. [48] описали розроблену фізичними терапевтами програму запобігання падінням для людей із хворобою Паркінсона – індивідуально дібрану, прогресивну домашню програму для навчання стратегії запобігання падінням із вправами на баланс і зміцнення. У результаті застосування цієї програми у пацієнтів покращилися баланс і час стояння на стільці, а ймовірність падіння зменшилась. Дослідники зазначили, що програма профілактики падінь має враховувати потреби кожної людини, а пацієнтам із тяжким перебігом хвороби Паркінсона слід призначати інше лікування.

Paul S. S. et al. [53] проаналізували застосування постурального моторного навчання та фізичної терапії для запобігання падінням із використанням фізичних вправ у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Автори встановили, що такі хворі можуть покращити постуральний моторний контроль за допомогою практики, що дає змогу отримувати користь від вправ, які порушують їхню ходу та рівновагу, щоб зменшити падіння. У науковій літературі є повідомлення, що в пацієнтів із хворобою Паркінсона вирішальне значення для лікування рухових симптомів має тривала фізична терапія [21]. Підтверджено, що тривала фізична терапія позитивно впливає не тільки на рухові симптоми, але і на дозу протипаркінсонічних препаратів.

Деменція – нейродегенеративний стан, що призводить до погіршення когнітивних і фізичних функцій із часом. Так, на ранніх стадіях захворювання погіршення фізичного стану може бути повільним, а на пізніших – більш вираженим [36].

Пацієнти з деменцією поступово втрачають когнітивні та функціональні здібності [1], і це спричиняє високий ризик випадкових падінь [33]. Хворим на деменцію можливе призначення фізіотерапії з різних причин, як от захворювання опорно-рухового апарату або травми внаслідок падіння, труднощі з рухливістю [6]. За даними фахової літератури [77], регулярна фізична активність у пацієнтів із деменцією впливає на роботу мозку, збільшуючи когнітивний резерв.

Питанням фізичної терапії для людей похилого віку з когнітивними порушеннями та/або діагнозом деменція присвячена робота К. E. Laver et al. [66]. Автори здійснили опитування таких пацієнтів і членів сімей, які здійснюють за ними догляд, щодо їхнього досвіду догляду після встановлення діагнозу, а також їхніх стосунків і переконань щодо реабілітації при деменції. Більшість респондентів (92 %) зазначили, що колись чули



про реабілітацію при деменції, 49 % із них – зверталися за послугами, що мали реабілітаційний характер. Деякі учасники дослідження чітко сформулювали необхідність втручання фізичної терапії, що максимізують незалежність і якість життя: фізичні вправи, ерготерапія, когнітивна фізична терапія тощо. Всі учасники дослідження зазначили, що братимуть участь у фізичній терапії, якщо вона буде доступна.

Нині опрацьовують протокол рандомізованого контрольованого дослідження вправ, що сприяють активності, незалежності та стабільності в людей похилого віку з легкими когнітивними порушеннями та ранньою деменцією [1]. В рамках цього дослідження оцінюють клінічну й економічну ефективність програми терапії, що спрямована на підвищення активності та незалежності в хворих на деменцію. Оцінюють індивідуально розроблені програми занять і вправ, що проводять із використанням мотиваційної теорії для сприяння дотриманню режиму та постійній залученості. Фізичну терапію здійснюють навчені фізичні терапевти, ерготерапевти й асистенти терапевтів удома у учасників.

Інші дослідники [63] здійснили однобічне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження застосування фізичної терапії, ерготерапії та реабілітації в осіб віком 65 років і більше з легкою деменцією або легкими когнітивними порушеннями. Учасники дослідження за індивідуальними планами виконували 3 години вправ на тиждень (71 хвилина) протягом 12 місяців. Пацієнти перебували під постійним наглядом ерготерапевтів, фізіотерапевтів і реабілітаційних працівників. Після закінчення дослідження оцінювали первинні та вторинні результати. Первинний результат ефективності – визначення інвалідності щодо деменції через 12 місяців. Вторинні результати передбачали оцінювання фізичної активності, якості життя, настрою, когнітивних функцій, сили, рівноваги, частоти падінь, слабкості, а також навантаження на осіб, які здійснюють догляд. У процесі дослідження автори зафіксували 19 небажаних явищ, але жодне з них не було складним і не було пов'язане із втручанням. Дослідники визначили високу ефективність програми, що підвищує якість життя пацієнтів, та рекомендували її до застосування в осіб  $\geq 65$  років із легкою деменцією або легкими когнітивними порушеннями.

Hancox J. E. et al. [33] вивчали фактори, що впливають на прихильність до домашніх фізичних вправ пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями або ранньою деменцією, а також осіб, котрі здійснюють догляд за ними. Прихильність учасників класифікували залежно від того, скільки разів на тиждень вони виконували вправи на силу та баланс протягом 4 місяців ( $< 3$  рази на тиждень – низька прихильність; 3–4 – відповідність очікуванням спостереження;  $> 5$  – перевищення очікуваного результату). Учасники виконували в середньому 98 хвилин домашніх вправ на силу та рівновагу на тиждень (у середньому 24 хвилини на заняття). У 25 % випадків визначили дуже високу прихильність (перевищення очікуваного результату), у 35 % – нормальну (відповідність очікуванням

спостереження), у 40 % – низький рівень прихильності. Під час аналізу причин низької прихильності до фізичних вправ автори визначили когнітивні, психологічні та практичні фактори: рутину, практична й емоційна підтримка, підтримка пам'яті, ціль, попередній досвід спорту та вправ, віра в отримання користі. Дослідники рекомендували враховувати результати дослідження в наступній роботі з розроблення таких програм для осіб із легкими когнітивними порушеннями або ранньою деменцією.

Zhen X. et al. [47] також вивчали фактори, що сприяють і перешкоджають виконанню фізичних вправ у пацієнтів похилого віку з легкими когнітивними порушеннями або деменцією. Встановили, що основна причина зниження прихильності до фізичних вправ – низька активність. Тому дослідники рекомендували ширше призначати індивідуалізовану програму фізичних вправ, зважаючи на чинник зниження прихильності.

Lamb S. E. et al. оцінювали клінічну й економічну ефективність 4-місячної структурованої програми вправ середньої та високої інтенсивності (на додаток до звичайного догляду) щодо когнітивних порушень, функцій та якості життя в пацієнтів із деменцією легкого та середнього ступеня тяжкості, а також тягар осіб, які здійснюють догляд за ними [3]. Виявили, що таке структурування програми вправ не призвело до клінічно значущого поліпшення функції або якості життя в хворих на деменцію та в осіб, які здійснюють догляд за ними.

Zhao X. et al. [81] здійснили роботу зі встановлення того, який тип вправ є найефективнішим для осіб із легкими когнітивними порушеннями або деменцією, враховуючи чутливість певної області когнітивної функції до різних типів фізичних вправ. Первинні результати передбачали вивчення стану пізнання та пам'яті, вторинні – повсякденну активність, нейропсихіатричні симптоми і якість життя [15]. Визначили, що вправи з опором, найімовірніше, – оптимальний тип вправ для уповільнення зниження когнітивних функцій у пацієнтів із когнітивною дисфункцією, особливо в хворих на деменцію. Багатокомпонентні вправи найефективніші для захисту глобальних когнітивних і виконавчих функцій у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями. Автори вважають, що результати їхньої роботи мають бути спрямовані на оптимізацію лікувальної фізкультури в осіб із легкими когнітивними порушеннями чи деменцією.

У пацієнтів із деменцією, що прогресує, застосування фізичної терапії позитивно впливає на поліпшення фізичних результатів [36].

Встановлено, що в хворих на деменцію імовірність перелому шийки стегна втричі вища, ніж в осіб без деменції тієї самої статі та віку [79]. Для надання якісної фізичної терапії таким пацієнтам має бути хороший доступ до реабілітації в стаціонарі та за місцем проживання, а також адаптовані стандартні методи лікування.

Відсутність підходу, що орієнтований на пацієнта з деменцією, виявляється як неефективне спілкування, що не дає змоги сформулювати розуміння ролі та цілей фізичної терапії [6], а застосування орієнтованого на людину

догляду допоможе зменшити розчарування і почуття незадоволеності від фізіотерапії.

Holthe T. et al. [9] досліджували використання допоміжних технологій у повсякденному житті людьми молодого віку з деменцією та особами, які здійснюють догляд за ними. Автори виявили переваги допоміжних технологій, особливо з простою конструкцією, і чим простіші допоміжні технології, тим краще. Встановлено, що в пацієнтів молодого віку з деменцією допоміжні технології слід призначати в «потрібний час», поки когнітивне та адаптивне зниження не стало надто значним. Допоміжні технології полегшують догляд за пацієнтами та перебіг деменції.

Хвороба Альцгеймера – прогресивне нейродегенеративне захворювання з синдромом когнітивного та функціонального зниження. У фаховій літературі є відомості про позитивний вплив фізичної активності в таких пацієнтів [24,49]. Фізична терапія за допомогою вправ може покращити прогресування когнітивних порушень у старших осіб із хворобою Альцгеймера [31].

У результаті огляду 26 рандомізованих контрольованих випробувань за участю людей похилого віку з легкими когнітивними порушеннями та деменцією при хворобі Альцгеймера припустили, що значне покращення відстроєної пам'яті, пов'язане з фізичною активністю в таких пацієнтів, опосередковане шляхами поза центральною нервовою системою [34].

У рандомізованому контрольованому дослідженні K. E. Devenney et al. [77] вивчали вплив великої програми вправ на прогресування легких когнітивних порушень у продромальній стадії хвороби Альцгеймера. Одна група пацієнтів отримувала протягом року стандартизовані великі аеробні вправи (тричі по 45 хвилин на тиждень), а хворі другої групи виконували вправи на розтяжку й тонус (неаеробні) (тричі по 45 хвилин на тиждень). Вищий піковий рівень  $VO_2$  встановили при аеробних вправах порівняно з групою, що виконувала розтяжку та тонізування. Виявили також позитивний вплив фізіотерапії на фізичну форму, що може бути важливим фактором тривалого прогресування захворювання [49].

López-Ortiz S. et al. [24] у комплексному огляді наукової літератури встановили зв'язок між фізичною активністю / вправами та ризиком розвитку хвороби Альцгеймера, а також впливом фізичних вправ на прогресування цієї патології. Виявлено переконливі докази позитивного впливу фізичної активності / вправ на когнітивні функції, фізичну працездатність і функціональну незалежність, що знижує ризик розвитку хвороби Альцгеймера.

У результаті систематичного огляду J. Vseteckova et al. [8] зробили висновок, що ключову роль у сприянні дотриманню режиму фізичної терапії пацієнтами з деменцією при хворобі Альцгеймера відіграє готовність опікунів брати участь у цьому. Підвищенню прихильності до фізичних вправ у пацієнтів сприяють групові прогулянкові вправи, правильна організація пішохідних груп та індивідуальний підхід, керівниками групових вправ рекомендовано обирати добре підготовлених інструкторів або медичних працівників.

Бічний аміотрофічний склероз – нейродегенеративне захворювання, що призводить до неухильної прогресивної м'язової слабкості (довільних рухових м'язів, м'язів, що відповідають за ковтання, мовлення та дихання) та виснаження [16,74]. Такі зміни спричиняють прогресивну й кумулятивну фізичну інвалідність у пацієнтів, призводять до смерті через припинення функцій дихальної мускулатури [12,50].

Фізична терапія у хворих на бічний аміотрофічний склероз призначена для запобігання втомі та контрактурам, для поліпшення незалежності й активності, оптимізації здатності жити з інвалідністю та максимальної якості життя [64]. Фізична терапія – важливий компонент міждисциплінарного лікування бічного аміотрофічного склерозу, її слід вважати підтримувальним і паліативним втручанням, що виходить за межі функціональних параметрів результату [52]. Методи фізичної терапії мають бути адаптовані до кожного пацієнта, а допоміжне й адаптивне обладнання потрібне для підтримки активності хворого в повсякденному житті. Тому в осіб із бічним аміотрофічним склерозом комплексна реабілітаційна допомога має бути індивідуалізована та сприяти оптимізації незалежності, функціонування та безпеки, а отже мінімізації симптоматичного навантаження та максимальному поліпшенню якості життя [16].

Soriani M. H. et al. [74] виявили, що залучення служби паліативної допомоги пацієнтам із бічним аміотрофічним склерозом дає змогу підтримувати передусім рухові порушення та фізичну інвалідність, адаптацію, харчування та функції дихання. Фізична терапія дає змогу покращити якість життя, продовжити виживання та підтримати пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом та їхні сім'ї. Oliveira A. S. et al. [50] акцентують на мультидисциплінарному підході до паліативної допомоги в пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом, що має обов'язково передбачати реабілітацію для підтримки рухової функції.

Результати дослідження A. Chen et al. [12] свідчать про актуальність фізичних вправ при бічному аміотрофічному склерозі. В роботі M. Lewis et al. [41] показано: фізіотерапія та ерготерапія в таких пацієнтів допомагають максимізувати мобільність і комфорт шляхом адаптації до діяльності, навчання пацієнтів та їхніх сімей, використання відповідних вправ і методів руху, але необхідно брати до уваги індивідуальну м'язову силу, втому та спастичність.

Основна мета фізичної терапії – збереження оптимальної якості життя протягом усього перебігу бічного аміотрофічного склерозу. У роботі P. O. Sancho et al. [73] показано, що позитивний вплив на спастичність, якість життя та біль при цьому захворюванні мають вправи на розтяжку, методи пропріоцептивної нервово-м'язової фасилітації та тренування функціональної рухливості. Про необхідність застосування фізичних вправ у пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом свідчать і результати дослідження S. Lisle et al. [43].

Реабілітаційні стратегії, які можна застосовувати для максимізації самостійності та функціонування, безпеки

та якості життя в пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом, мають передбачати на кожній стадії захворювання фіксацію, фізичні вправи, допоміжні пристрої та адаптивне обладнання [45].

У систематичному огляді фахової літератури M. Arbesman et al. [5] вивчали актуальність застосування ерготерапії для пацієнтів із бічним аміотрофічним склерозом. Автори виявили, що домашня програма щоденних вправ на розтяжку й опір призводить до покращення функції пацієнтів.

Про важливість та актуальність застосування методів ерготерапії в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз) свідчить робота M. Arbesman et al. [4].

Розсіяний склероз – хронічне прогресивне демієлінізуюче аутоімунне захворювання, що погіршує психологічне та фізичне здоров'я пацієнтів, спричиняючи низку симптомів, які негативно позначаються на повсякденному житті пацієнта та його очікуваннях у майбутньому, призводять до інвалідизації [39,51,78].

Heine M. et al. [32] повідомили, що лікувальну фізкультуру в пацієнтів із розсіяним склерозом можна призначати без шкоди, оскільки вона (особливо тренування на витривалість, змішані чи інші тренування) зменшує втомлюваність, про яку повідомляли хворі. У пацієнтів з інвалідністю легкого та середнього ступеня тяжкості, що спричинена розсіяним склерозом, фізичні вправи ефективні для покращення аеробних можливостей, м'язової сили, рухливості, втоми та якості життя [23]. Дорослим із розсіяним склерозом і тяжкою руховою недостатністю як альтернативний підхід рекомендують фізичні вправи [18].

Plecash A. R. et al. [61] навели позитивні результати призначення для реабілітації та фізичних вправ акваерації в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Гентінгтона), оскільки вода є доволі складним, але безпечним середовищем для вправ. На ефективність водних вправ як неврологічної реабілітації при розсіяному склерозі та геміплегії при порушенні рівноваги вказують і P. Methajarunon et al. [75]. Зокрема, в таких пацієнтів спостерігали вірогідне поліпшення статичного та динамічного балансу, а покращення ходи визначили у хворих на розсіяний склероз.

Враховуючи, що в пацієнтів із нейродегенеративним захворюванням (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Гентінгтона) часто виникають порушення сну, що погіршує якість життя та прискорює прогресування захворювання, A. A. Memon et al. [46] проаналізували вплив фізичних вправ на сон у таких хворих. Автори встановили, що вправи можуть мати потенціал для покращення порушень сну й ослаблення нейродегенерації, особливо при хворобах Альцгеймера та Паркінсона.

У статті S. S. Selph et al. [58] наведено особливості застосування комплексної фізичної терапії для підвищення фізичної активності при розсіяному склерозі,

церебральному паралічі та травмах спинного мозку. Автори визначили, що у пацієнтів із розсіяним склерозом здатність ходити може бути покращена за допомогою тренувань на біговій доріжці та мультимодальних режимів вправ (силові тренування); функція – шляхом тренувань на біговій доріжці, вправ на рівновагу та рухливих ігор; баланс – завдяки вправам на контроль постави та водним вправам, роботизованому тренуванню ходьби, тренуванню на біговій доріжці, іграм із рухом і мультимодальним вправам; повсякденна діяльність – водною терапією; сон – за допомогою аеробних вправ; аеробна форма – внаслідок виконання мультимодальних вправ; жіноча сексуальна функція – завдяки водним вправам. У пацієнтів із церебральним паралічем баланс може бути покращений за допомогою іпотерапії та рухливих ігор; функція – внаслідок їзди на велосипеді, тренувань на біговій доріжці та іпотерапії. В пацієнтів із травмою спинного мозку повсякденна діяльність може бути покращена завдяки роботизованому тренуванню ходьби.

Binshalan T. et al. [11] встановили, що в пацієнтів із тяжким розсіяним склерозом роботизоване тренування ходьби покращує результати тесту 6-хвилинної ходьби, 10-метрової ходьби, дані за шкалами тяжкості втоми та балансу Берга.

У результаті систематичного огляду й метааналізу Y. Zhang et al. [27] зробили висновок: у пацієнтів із розсіяним склерозом вібраційна терапія може покращити функцію рівноваги та витривалість під час ходьби, а на результати впливають ступінь інвалідності та тривалість фізіотерапії. Yang F. et al. [26] встановили, що вібраційні тренування покращують когнітивний дефіцит і якість життя хворих на розсіяний склероз. Грунтуючись на результатах метааналізу, Z. Nao et al. [37] виявили, що в пацієнтів із розсіяним склерозом для поліпшення функції рівноваги більш ефективними є йога, навчання в віртуальній реальності й аеробні тренування, а для покращення функціональної здатності ходити – водні вправи, тренування в віртуальній реальності й аеробні тренування.

Проаналізувавши та порівнявши ефективність різних типів вправ щодо зниження втоми, пов'язаної з розсіяним склерозом, Y. Chen et al. [19] зробили висновок: у пацієнтів із розсіяним склерозом найефективнішим методом, що застосовують з цією метою, є водні вправи.

У дослідженні T. Zhang et al. [78] наведено переконливі докази того, що масажна терапія може полегшити втому, біль і спазми в пацієнтів із розсіяним склерозом, а рефлексотерапія відіграє позитивну роль щодо полегшення болю. Тому масажну терапію та рефлексотерапію автори рекомендують вважати безпечним, ефективним додатковим та альтернативним лікуванням. Heidari Z. et al. [39] визначили, що різні підходи до масажу (рефлексотерапія, неспецифічний лікувальний, шведський масаж) ефективно покращують такі симптоми розсіяного склерозу, як втома, біль, тривога, депресія та спастичність.

На ефективність рефлексотерапії при розсіяному склерозі вказують також інші автори. Так, A. Ozdelikara et al. [51] рекомендують рефлексотерапію як ефективний

метод зниження виразності втоми та тривоги в пацієнтів із розсіяним склерозом. Dilek Doğan H. et al. [17], визначивши позитивний ефект рефлексотерапії, вказують на достовірні зміни спастичності, болю, стомлюваності, депресії, рівня кортизолу, тривоги та показників артеріального тиску у хворих на розсіяний склероз після рефлексотерапії.

Hvid L. G. et al. [55] показали, що персоналізована міждисциплінарна реабілітація в стаціонарі, спрямована на фізичну функцію в пацієнтів із розсіяним склерозом, сприяє істотному та клінічно значущому поліпшенню фізичної функції.

Як процедури фізичної терапії в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями нині рекомендують призначати пілатес, який сприяє поліпшенню фізичних функцій і зменшенню відчуття втоми у хворих на розсіяний склероз [60,82], а також покращенню функції нижніх кінцівок, фізичної форми та фізичної функції в пацієнтів із хворобою Паркінсона [10]. Втім, пілатес можна безпечно призначати пацієнтам із хворобою Паркінсона тільки легкого та середнього ступеня тяжкості перебігу.

Відомості щодо ефективності ароматерапії та рефлексотерапії при нейродегенеративних захворюваннях наведено в огляді R. Rawal et al. [76].

## Висновки

1. Нині фізичній терапії та ерготерапії в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями, які потребують паліативно-хоспісної допомоги, належить дуже важлива роль.

2. Паліативна фізична терапія та ерготерапія в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями має чимало переваг, що допомагають підтримувати або покращувати різні функції організму, сприяючи поліпшенню якості життя не лише пацієнтів, але і членів сімей, які здійснюють за ними догляд.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення ролі фізичної терапії та ерготерапії в паліативно-хоспісній медицині при інших захворюваннях.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіотерапії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Канигіна С. М., канд. мед. наук, доцент, каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8919-300X](https://orcid.org/0000-0002-8919-300X)

Шальмін О. С., д-р мед. наук, професор каф. фізіотерапії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна. ORCID ID: [0000-0002-1727-0408](https://orcid.org/0000-0002-1727-0408)

Черепок О. О., канд. мед. наук, асистент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4722-5181](https://orcid.org/0000-0002-4722-5181)

## Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kanyhina S. M., MD, PhD, Associate Professor of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shalmin O. S., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Phthysiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Cherepok O. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] A randomised controlled trial of an exercise intervention promoting activity, independence and stability in older adults with mild cognitive impairment and early dementia (PrAISED) – A Protocol / R. K. Bajwa, S. E. Goldberg, V. Van der Wardt et al. *Trials*. 2019. Vol. 20, Iss. 1. P. 815. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3871-9>
- [2] A randomised controlled trial on effectiveness and feasibility of sport climbing in Parkinson's disease / A. Langer, S. Hasenauer, A. Flotz et al *NPJ Parkinson's disease*. 2021. Vol. 7, Iss. 1. P. 9. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00193-8>
- [3] Aerobic and strength training exercise programme for cognitive impairment in people with mild to moderate dementia: the DAPARCT / S. E. Lamb, D. Mistry, S. Alleyne et al. *Health technology assessment*. 2018. Vol. 22, Iss. 28. P. 1-202. <https://doi.org/10.3310/hta22280>
- [4] Arbesman M., Lieberman D., Berlanstein D. R. Method for the systematic reviews on occupational therapy and neurodegenerative diseases. *The American journal of occupational therapy*. 2014. Vol. 68, Iss. 1. P. 15-29. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.009308>
- [5] Arbesman M., Sheard K. Systematic review of the effectiveness of occupational therapy-related interventions for people with amyotrophic lateral sclerosis. *The American journal of occupational therapy*. 2014. Vol. 68, Iss. 1. P. 20-26. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.008649>
- [6] Are physiotherapists employing person-centred care for people with dementia? An exploratory qualitative study examining the experiences of people with dementia and their carers / A. J. Hall, L. Burrows, I. A. Lang et al. *BMC geriatrics*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 63. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0756-9>
- [7] Exercise- and strategy-based physiotherapy-delivered intervention for preventing repeat falls in people with Parkinson's: the PDSAFE RCT / A. Ashburn, R. Pickering, E. McIntosh et al. *Health technology assessment*. 2019. Vol. 23, Iss. 36. P. 1-150. <https://doi.org/10.3310/hta23360>
- [8] Barriers and facilitators to adherence to walking group exercise in older people living with dementia in the community: a systematic review / J. Vseteckova, K. Dadova, R. Gracia et al. *European review of aging and physical activity*. 2020. Vol. 17. P. 15. <https://doi.org/10.1186/s11556-020-00246-6>
- [9] Benefits and burdens: family caregivers' experiences of assistive technology (AT) in everyday life with persons with young-onset dementia (YOD) / T. Holthe, R. Jentoft, C. Arntzen, K. Thorsen *Disability and rehabilitation. Assistive technology*. 2018. Vol. 13, Iss. 8. P. 754-762. <https://doi.org/10.1080/17483107.2017.1373151>
- [10] Benefits of Pilates in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Suárez-Iglesias, K. J. Miller, M. Seijo-Martínez, C. Ayán. *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, Iss. 8. P. 476. <https://doi.org/10.3390/medicina55080476>
- [11] Binshalan T., Nair K. P. S., McNeill A. The Effectiveness of Physiotherapy Interventions for Mobility in Severe Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Multiple sclerosis international*. 2022. Vol. 2022. P. 2357785. <https://doi.org/10.1155/2022/2357785>
- [12] Chen A., Montes J., Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2008. Vol. 19, Iss. 3. P. 545-557, ix-x. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.02.003>
- [13] Chung C. L., Thilarajah S., Tan D. Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*. 2016. Vol. 30, Iss. 1. P. 11-23. <https://doi.org/10.1177/0269215515570381>
- [14] Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease / V. Orgeta, K. R. McDonald,

- E. Poliakoff et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020. Vol. 2, Iss. 2. CD011961. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011961.pub2>
- [15] Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis / X. Huang, X. Zhao, B. Li et al. *Journal of sport and health science*. 2022. Vol. 11, Iss. 2. P. 212-223. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.05.003>
- [16] Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis / S. Paganoni, C. Karam, N. Joyce et al. *NeuroRehabilitation*. 2015. Vol. 37, Iss. 1. P. 53-68. <https://doi.org/10.3233/NRE-151240>
- [17] Dilek Doğan H., Tan M. Effects of Reflexology on Pain, Fatigue, and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: A Clinical Study. *Alternative therapies in health and medicine*. 2021. Vol. 27, Iss. 5. P. 14-22.
- [18] Edwards T., Pilutti L. A. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2017. Vol. 16. P. 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.003>
- [19] Effect of Exercise on Fatigue in Multiple Sclerosis Patients: A Network Meta-analysis / Y. Chen, S. Xu, J. Shen et al. *International journal of sports medicine*. 2021. Vol. 42, Iss. 14. P. 1250-1259. <https://doi.org/10.1055/a-1524-1935>
- [20] Effect of virtual reality rehabilitation on functional outcomes for return-to-work patients with Parkinson's disease: An umbrella review of systematic reviews / M. Mangone, F. Agostini, A. De Sire et al. *NeuroRehabilitation*. 2022. Vol. 51, Iss. 2. P. 201-211. <https://doi.org/10.3233/NRE-220029>
- [21] Effectiveness of Long-Term Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Okada, H. Ohtsuka, N. Kamata et al. *Journal of Parkinson's disease*. 2021. Vol. 11, Iss. 4. P. 1619-1630. <https://doi.org/10.3233/JPD-212782>
- [22] Effects of an Aquatic Physical Exercise Program on Ventilatory Parameters in People with Parkinson's Disease / B. Yamaguchi, D. D. Lucksch, L. H. Paladini, V. L. Israel. *Parkinson's disease*. 2022. Vol. 2022. P. 2073068. <https://doi.org/10.1155/2022/2073068>
- [23] Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development / A. E. Latimer-Cheung, L. A. Pilutti, A. L. Hicks et al. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013. Vol. 94, Iss. 9. P. 1800-1828.e3. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.020>
- [24] Effects of physical activity and exercise interventions on Alzheimer's disease: an umbrella review of existing meta-analyses / S. López-Ortiz, S. Lista, P. L. Valenzuela et al. *Journal of neurology*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11454-8>
- [25] Effects of robotic treadmill training on functional mobility, walking capacity, motor symptoms and quality of life in ambulatory patients with Parkinson's disease: a preliminary prospective longitudinal study / N. Pakar, D. Bugdayci, G. Goksenoglu et al. *NeuroRehabilitation*. 2013. Vol. 33, Iss. 2. P. 323-8. <https://doi.org/10.3233/NRE-130962>
- [26] Effects of Vibration Training on Cognition and Quality of Life in Individuals With Multiple Sclerosis / F. Yang, P. S. Wen, F. Bethoux, Y. Zhao. *International journal of MS care*. 2022. Vol. 24, Iss. 3. P. 132-138. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2020-095>
- [27] Effects of vibration training on motor and non-motor symptoms for patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, P. Xu, Y. Deng et al. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022. Vol. 14. P. 960328. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.960328>
- [28] Effects of virtual reality rehabilitation training on gait and balance in patients with Parkinson's disease: A systematic review / C. Lei, K. Sunzi, F. Dai et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, Iss. 11. e0224819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224819>
- [29] Efficacy and evaluation of the therapeutic exercises on adults with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis / Y. Yang, G. Wang, S. Zhang et al. *BMC geriatrics*. 2022. Vol. 22, Iss. 1. P. 813. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03510-9>
- [30] Efficacy of Traditional Chinese Exercise in Improving Gait and Balance in Cases of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Wu, Q. Tang, L. Wang et al. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022. Vol. 14. P. 927315. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.927315>
- [31] Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease / M. Y. Cui, Y. Lin, J. Y. Sheng et al. *Neural plasticity*. 2018. Vol. 2018. P. 9234105. <https://doi.org/10.1155/2018/9234105>
- [32] Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis / M. Heine, I. van de Port, M. B. Rietberg et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015. Vol. 2015, Iss. 9. CD009956. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
- [33] Factors influencing adherence to home-based strength and balance exercises among older adults with mild cognitive impairment and early dementia: Promoting Activity, Independence and Stability in Early Dementia (PrAISED) / J. E. Hancox, V. van der Wardt, K. Pollock et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, Iss. 5. e0217387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217387>
- [34] Gasquoine P. G. Effects of physical activity on delayed memory measures in randomized controlled trials with nonclinical older, mild cognitive impairment, and dementia participants. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2018. Vol. 40, Iss. 9. P. 874-886. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1442815>
- [35] Effects of Resistance Training on Motor- and Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Gollan, M. Ernst, E. Lieker et al. *Journal of Parkinson's disease*. 2022. Vol. 12, Iss. 6. P. 1783-1806. <https://doi.org/10.3233/JPD-223252>
- [36] Hall A. J., Febrey S., Goodwin V. A. Physical interventions for people with more advanced dementia – a scoping review. *BMC geriatrics*. 2021. Vol. 21, Iss. 1. P. 675. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02577-0>
- [37] Hao Z., Zhang X., Chen P. Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*. 2022. Vol. 19, Iss. 12. P. 7175. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127175>
- [38] Hao Z., Zhang X., Chen P. Effects of Ten Different Exercise Interventions on Motor Function in Parkinson's Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brain sciences*. 2022. Vol. 12, Iss. 6. P. 698. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060698>
- [39] Heidari Z., Shahrbani S., Chiu C. Massage therapy as a complementary and alternative approach for people with multiple sclerosis: a systematic review. *Disability and rehabilitation*. 2022. Vol. 44, Iss. 20. P. 5758-5769. <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1949051>
- [40] Improved clinical status, quality of life, and walking capacity in Parkinson's disease after body weight-supported high-intensity locomotor training / M. H. Rose, A. Løkkegaard, S. Sonne-Holm, B. R. Jensen. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2013. Vol. 94, Iss. 4. P. 687-692. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.025>
- [41] Lewis M., Rushanan S. The role of physical therapy and occupational therapy in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2007. Vol. 22, Iss. 6. P. 451-461.
- [42] Li X., He J., Yun J., Qin H. Lower Limb Resistance Training in Individuals With Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in neurology*. 2020. Vol. 11. P. 591605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.591605>
- [43] Lisle S., Tension M. Amyotrophic lateral sclerosis: the role of exercise. *Current sports medicine reports*. 2015. Vol. 14, Iss. 1. P. 45-46. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000122>
- [44] Maccarone M. C., Masiero S. Can spa rehabilitative interventions play a role for patients suffering from neurodegenerative disorders at the early stages? A scoping review. *International journal of biometeorology*. 2022. Vol. 66, Iss. 12. P. 2369-2377. <https://doi.org/10.1007/s00484-022-02369-0>
- [45] Majmudar S., Wu J., Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle & nerve*. 2014. Vol. 50, Iss. 1. P. 4-13. <https://doi.org/10.1002/mus.24202>
- [46] Memon A. A., Coleman J. J., Amara A. W. Effects of exercise on sleep in neurodegenerative disease. *Neurobiology of disease*. 2020. Vol. 140. P. 104859. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104859>
- [47] Modifiable facilitators and barriers to exercise adherence in older adults with MCI/dementia using the Theoretical Domains Framework: a systematic review protocol / X. Zhen, L. Wang, H. Yan et al. *BMJ Open*. 2020. Vol. 10, Iss. 9. e034500. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034500>
- [48] Multicentre, randomised controlled trial of PDSAFE, a physiotherapist-delivered fall prevention programme for people with Parkinson's / K. Chivers Seymour, R. Pickering, L. Rochester et al. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2019. Vol. 90, Iss. 7. P. 774-782. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319448>

- [49] NeuroExercise: The Effect of a 12-Month Exercise Intervention on Cognition in Mild Cognitive Impairment-A Multicenter Randomized Controlled Trial / T. Stuckenschneider, M. L. Sanders, K. E. Devenney et al. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021. Vol. 12. P. 621947. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.621947>
- [50] Oliveira A. S., Pereira R. D. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2009. Vol. 67, Iss. 3A. P. 750-782. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2009000400040>
- [51] Ozdelikara A., Agcadiken Alkan S. The Effects of Reflexology on Fatigue and Anxiety in Patients With Multiple Sclerosis. *Alternative therapies in health and medicine*. 2018. Vol. 24, Iss. 4. P. 8-13.
- [52] Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study / R. Meyer, S. Spittel, L. F. Steinfurth et al. *JMIR rehabilitation and assistive technologies*. 2018. Vol. 5, Iss. 2. e10099. <https://doi.org/10.2196/10099>
- [53] Paul S. S., Dibble L. E., Peterson D. S. Motor learning in people with Parkinson's disease: Implications for fall prevention across the disease spectrum. *Gait & posture*. 2018. Vol. 61. P. 311-319. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.01.026>
- [54] Pérez de la Cruz S. Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2017. Vol. 53, Iss. 6. P. 825-832. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04647-0>
- [55] Personalised inpatient multidisciplinary rehabilitation elicits clinically relevant improvements in physical function in patients with multiple sclerosis – The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study / L. G. Hvid, T. Gaemelke, U. Dalgas et al. *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*. 2021. Vol. 7, Iss. 1. P. 2055217321989384. <https://doi.org/10.1177/2055217321989384>
- [56] Perturbation During Treadmill Training Improves Dynamic Balance and Gait in Parkinson's Disease: A Single-Blind Randomized Controlled Pilot Trial / S. Steib, S. Klamroth, H. Gaßner et al. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2017. Vol. 31, Iss. 8. P. 758-768. <https://doi.org/10.1177/1545968317721976>
- [57] Perturbation Treadmill Training Improves Clinical Characteristics of Gait and Balance in Parkinson's Disease / H. Gaßner, S. Steib, S. Klamroth et al. *Journal of Parkinson's disease*. 2019. Vol. 9, Iss. 2. P. 413-426. <https://doi.org/10.3233/JPD-181534>
- [58] Physical Activity and the Health of Wheelchair Users: A Systematic Review in Multiple Sclerosis, Cerebral Palsy, and Spinal Cord Injury [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) / S. S. Selph, A. C. Skelly, N. Wasson et al. 2021. Vol. 102, Iss. 12. P. 2464-2481.e33. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.10.002>
- [59] Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease / C. L. Tomlinson, S. Patel, C. Meek et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. Iss. 7. P. CD002817. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817.pub2>
- [60] Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis / M. A. Sánchez-Lastra, D. Martínez-Aldao, A. J. Molina, C. Ayán. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2019. Vol. 28. P. 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.006>
- [61] Plecash A. R., Leavitt B. R. Aquatherapy for neurodegenerative disorders. *Journal of Huntington's disease*. 2014. Vol. 3, Iss. 1. P. 5-11. <https://doi.org/10.3233/JHD-140010>
- [62] Polestriding Intervention Improves Gait and Axial Symptoms in Mild to Moderate Parkinson Disease / N. Krishnamurthi, H. Shill, D. O'Donnell et al. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2017. Vol. 98, Iss. 4. P. 613-621. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.10.002>
- [63] Promoting activity, Independence and stability in early dementia (PRAISED): a multisite, randomised controlled, feasibility trial / S. E. Goldberg, V. van der Wardt, A. Brand et al. *BMC geriatrics*. 2019. Vol. 19, Iss. 1. P. 353. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1379-5>
- [64] Quelles sont les modalités de thérapie physique symptomatique incluant les techniques de désencombrement bronchique? [What physical therapy techniques can be used to improve airway freedom in amyotrophic lateral sclerosis?] / C. Desnuelle, M. Bruno, M. H. Soriani, C. Perrin. *Revue neurologique*. 2006. Vol. 162 Spec N 2. P. 4S244-4S252. [in French].
- [65] Ramazzina I., Bernazzoli B., Costantino C. Systematic review on strength training in Parkinson's disease: an unsolved question. *Clinical interventions in aging*. 2017. Vol. 12. P. 619-628. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131903>
- [66] Rehabilitation for people with dementia: a multi-method study examining knowledge and attitudes / K. E. Laver, M. Crotty, L. F. Low et al. *BMC geriatrics*. 2020. Vol. 20, Iss. 1. P. 531. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01940-x>
- [67] Rehabilitation Therapy Utilization in Patients with Parkinson's Disease in Korea / H. G. Seo, S. J. Park, J. Seo et al. *Parkinson's disease*. 2018. Vol. 2018. P. 9475415. <https://doi.org/10.1155/2018/9475415>
- [68] Resistance Training Combined with Balance or Gait Training for Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Pilot Study / J. T. Biebl, M. Azqueta-Gavaldon, C. Wania et al. *Parkinson's disease*. 2022. Vol. 2022. P. 9574516. <https://doi.org/10.1155/2022/9574516>
- [69] Rhythmic cueing, dance, resistance training, and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis / C. C. Karpodini, P. C. Dinas, E. Angelopoulou et al. *Frontiers in neurology*. 2022. Vol. 13. P. 875178. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.875178>
- [70] Robot-assisted gait training is not superior to balance training for improving postural instability in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a single-blind randomized controlled trial / A. Picelli, C. Melotti, F. Origano et al. *Clinical rehabilitation*. 2015. Vol. 29, Iss. 4. P. 339-347. <https://doi.org/10.1177/0269215514544041>
- [71] Robot-assisted gait training versus equal intensity treadmill training in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a randomized controlled trial / A. Picelli, C. Melotti, F. Origano et al. *Parkinsonism & related disorders*. 2013. Vol. 19, Iss. 6. P. 605-610. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.02.010>
- [72] Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Roeder, J. T. Costello, S. S. Smith et al. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, Iss. 7. e0132135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132135>
- [73] Sancho P. O., Boisson D. Quelles sont les modalités de thérapie physique symptomatique dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (techniques de désencombrement bronchique exclues)? [Physical therapy in amyotrophic lateral sclerosis]. *Revue neurologique*. 2006. Vol. 162, Spec N 2. P. 4S253-4S255. [in French].
- [74] Soriani M. H., Desnuelle C. Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Revue neurologique*. 2017. Vol. 173, Iss. 5. P. 288-299. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.031>
- [75] Systematic review of published studies on aquatic exercise for balance in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease, and hemiplegia / P. Methajaruon, C. Eitvipart, C. J. Diver, A. Foongchomcheay. *Hong Kong physiotherapy journal*. 2016. Vol. 35. P. 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.hknpj.2016.03.002>
- [76] The effectiveness of aromatherapy and reflexology in neurodegenerative disorders: a systematic review and meta-analysis / R. Rawal, J. Read, E. Chesterman et al. *Neurodegenerative disease management*. 2022. Vol. 12, Iss. 5. P. 253-265. <https://doi.org/10.2217/nmt-2021-0056>
- [77] The effects of an extensive exercise programme on the progression of Mild Cognitive Impairment (MCI): study protocol for a randomised controlled trial / K. E. Devenney, M. L. Sanders, B. Lawlor et al. *BMC geriatrics*. 2017. Vol. 17, Iss. 1. P. 75. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0457-9>
- [78] The Efficacy and Safety of Manual Therapy for Symptoms Associated with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Zhang, H. X. Yan, Y. An et al. *Journal of integrative and complementary medicine*. 2022. Vol. 28, Iss. 10. P. 780-790. <https://doi.org/10.1089/jicm.2021.0382>
- [79] The experiences of physiotherapists treating people with dementia who fracture their hip / A. J. Hall, R. Watkins, I. A. Lang et al. *BMC geriatrics*. 2017. Vol. 17, Iss. 1. P. 91. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0474-8>
- [80] The Impact of Robotic Rehabilitation on the Motor System in Neurological Diseases. A Multimodal Neurophysiological Approach / Z. Z. Major, C. Vaida, K. A. Major et al. *International journal of environmental research and public health*. 2020. Vol. 17, Iss. 18. P. 6557. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186557>
- [81] The relative effectiveness of different types of exercise for people with Mild Cognitive Impairment or dementia: Systematic review protocol / X. Zhao, X. Huang, B. Li et al. *Journal of advanced nursing*. 2020. Vol. 76, Iss. 12. P. 3662-3668. <https://doi.org/10.1111/jan.14553>
- [82] Therapeutic Effects of the Pilates Method in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review / G. Rodriguez-Fuentes, L. Silveira-Pereira, P. Ferradáns-Rodríguez, P. Campo-Prieto. *Journal of clinical medicine*. 2022. Vol. 11, Iss. 3. P. 683. <https://doi.org/10.3390/jcm11030683>

## References

- [1] Bajwa, R. K., Goldberg, S. E., Van der Wardt, V., Burgon, C., Di Loro, C., Godfrey, M., Dunlop, M., Logan, P., Masud, T., Gladman, J., Smith, H., Hood-Moore, V., Booth, V., Das Nair, R., Pollock, K., Vedhara, K., Edwards, R. T., Jones, C., Hoare, Z., Brand, A., ... Harwood, R. H. (2019). A randomised controlled trial of an exercise intervention promoting activity, independence and stability in older adults with mild cognitive impairment and early dementia (PrAISED) – A Protocol. *Trials*, 20(1), 815. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3871-9>
- [2] Langer, A., Hasenauer, S., Flotz, A., Gassner, L., Pokan, R., Dabnichki, P., Wizany, L., Gruber, J., Roth, D., Zimmel, S., Treven, M., Schmoeger, M., Willinger, U., Maetzler, W., & Zach, H. (2021). A randomised controlled trial on effectiveness and feasibility of sport climbing in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*, 7(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00193-8>
- [3] Lamb, S. E., Mistry, D., Alleyne, S., Atherton, N., Brown, D., Copey, B., Dosanjh, S., Finnegan, S., Fordham, B., Griffiths, F., Hennings, S., Khan, I., Khan, K., Lall, R., Lyle, S., Nichols, V., Petrou, S., Zeh, P., & Sheehan, B. (2018). Aerobic and strength training exercise programme for cognitive impairment in people with mild to moderate dementia: the DAPA RCT. *Health technology assessment*, 22(28), 1-202. <https://doi.org/10.3310/hta22280>
- [4] Arbesman, M., Lieberman, D., & Berlanstein, D. R. (2014). Method for the systematic reviews on occupational therapy and neurodegenerative diseases. *The American journal of occupational therapy*, 68(1), 15-19. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.009308>
- [5] Arbesman, M., & Sheard, K. (2014). Systematic review of the effectiveness of occupational therapy-related interventions for people with amyotrophic lateral sclerosis. *The American journal of occupational therapy*, 68(1), 20-26. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.008649>
- [6] Hall, A. J., Burrows, L., Lang, I. A., Endacott, R., & Goodwin, V. A. (2018). Are physiotherapists employing person-centred care for people with dementia? An exploratory qualitative study examining the experiences of people with dementia and their carers. *BMC geriatrics*, 18(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0756-9>
- [7] Ashburn, A., Pickering, R., McIntosh, E., Hulbert, S., Rochester, L., Roberts, H. C., Nieuwboer, A., Kunkel, D., Goodwin, V. A., Lamb, S. E., Ballinger, C., & Seymour, K. C. (2019). Exercise- and strategy-based physiotherapy-delivered intervention for preventing repeat falls in people with Parkinson's: the PDSAFE RCT. *Health technology assessment*, 23(36), 1-150. <https://doi.org/10.3310/hta23360>
- [8] Vseteckova, J., Dadova, K., Gracia, R., Ryan, G., Borgstrom, E., Abington, J., Gopinath, M., & Pappas, Y. (2020). Barriers and facilitators to adherence to walking group exercise in older people living with dementia in the community: a systematic review. *European review of aging and physical activity*, 17, 15. <https://doi.org/10.1186/s11556-020-00246-6>
- [9] Holthe, T., Jentoft, R., Arntzen, C., & Thorsen, K. (2018). Benefits and burdens: family caregivers' experiences of assistive technology (AT) in everyday life with persons with young-onset dementia (YOD). *Disability and rehabilitation. Assistive technology*, 13(8), 754-762. <https://doi.org/10.1080/174883107.2017.1373151>
- [10] Suárez-Iglesias, D., Miller, K. J., Seijo-Martínez, M., & Ayán, C. (2019). Benefits of Pilates in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*, 55(8), 476. <https://doi.org/10.3390/medicina55080476>
- [11] Binshalan, T., Nair, K. P. S., & McNeill, A. (2022). The Effectiveness of Physiotherapy Interventions for Mobility in Severe Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Multiple sclerosis international*, 2022, 2357785. <https://doi.org/10.1155/2022/2357785>
- [12] Chen, A., Montes, J., & Mitsumoto, H. (2008). The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 19(3), 545-x. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.02.003>
- [13] Chung, C. L., Thilarajah, S., & Tan, D. (2016). Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 30(1), 11-23. <https://doi.org/10.1177/0269215515570381>
- [14] Orgeta, V., McDonald, K. R., Poliakoff, E., Hindle, J. V., Clare, L., & Leroi, I. (2020). Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD011961. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011961.pub2>
- [15] Huang, X., Zhao, X., Li, B., Cai, Y., Zhang, S., Wan, Q., & Yu, F. (2022). Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of sport and health science*, 11(2), 212-223. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.05.003>
- [16] Paganoni, S., Karam, C., Joyce, N., Bedlack, R., & Carter, G. T. (2015). Comprehensive rehabilitative care across the spectrum of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 37(1), 53-68. <https://doi.org/10.3233/NRE-151240>
- [17] Dilek Doğan, H., & Tan, M. (2021). Effects of Reflexology on Pain, Fatigue, and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: A Clinical Study. *Alternative therapies in health and medicine*, 27(5), 14-22.
- [18] Edwards, T., & Pilutti, L. A. (2017). The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Multiple sclerosis and related disorders*, 16, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.003>
- [19] Chen, Y., Xu, S., Shen, J., Yang, H., Xu, W., Shao, M., & Pan, F. (2021). Effect of Exercise on Fatigue in Multiple Sclerosis Patients: A Network Meta-analysis. *International journal of sports medicine*, 42(14), 1250-1259. <https://doi.org/10.1055/a-1524-1935>
- [20] Mangone, M., Agostini, F., de Sire, A., Cacchio, A., Chiamonte, A., Butterini, G., Martano, A., Paoloni, M., Bernetti, A., & Paolucci, T. (2022). Effect of virtual reality rehabilitation on functional outcomes for return-to-work patients with Parkinson's disease: An umbrella review of systematic reviews. *NeuroRehabilitation*, 51(2), 201-211. <https://doi.org/10.3233/NRE-220029>
- [21] Okada, Y., Ohtsuka, H., Kamata, N., Yamamoto, S., Sawada, M., Nakamura, J., Okamoto, M., Narita, M., Nikaido, Y., Urakami, H., Kawasaki, T., Morioka, S., Shomoto, K., & Hattori, N. (2021). Effectiveness of Long-Term Physiotherapy in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's disease*, 11(4), 1619-1630. <https://doi.org/10.3233/JPD-212782>
- [22] Yamaguchi, B., Lucksch, D. D., Paladini, L. H., & Israel, V. L. (2022). Effects of an Aquatic Physical Exercise Program on Ventilatory Parameters in People with Parkinson's Disease. *Parkinson's disease*, 2022, 2073068. <https://doi.org/10.1155/2022/2073068>
- [23] Latimer-Cheung, A. E., Pilutti, L. A., Hicks, A. L., Martin Ginis, K. A., Fenuta, A. M., MacKibbin, K. A., & Motl, R. W. (2013). Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(9), 1800-1828.e3. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.04.020>
- [24] López-Ortiz, S., Lista, S., Valenzuela, P. L., Pinto-Fraga, J., Carmo, R., Caraci, F., Caruso, G., Toschi, N., Emanuele, E., Gabelle, A., Nisticò, R., Garaci, F., Lucia, A., & Santos-Lozano, A. (2022). Effects of physical activity and exercise interventions on Alzheimer's disease: an umbrella review of existing meta-analyses. *Journal of neurology*, 10.1007/s00415-022-11454-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11454-8>
- [25] Paker, N., Bugdayci, D., Goksenoglu, G., Sen, A., & Kesiktas, N. (2013). Effects of robotic treadmill training on functional mobility, walking capacity, motor symptoms and quality of life in ambulatory patients with Parkinson's disease: a preliminary prospective longitudinal study. *NeuroRehabilitation*, 33(2), 323-328. <https://doi.org/10.3233/NRE-130962>
- [26] Yang, F., Wen, P. S., Bethoux, F., & Zhao, Y. (2022). Effects of Vibration Training on Cognition and Quality of Life in Individuals With Multiple Sclerosis. *International journal of MS care*, 24(3), 132-138. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2020-095>
- [27] Zhang, Y., Xu, P., Deng, Y., Duan, W., Cui, J., Ni, C., & Wu, M. (2022). Effects of vibration training on motor and non-motor symptoms for patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 960328. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.960328>
- [28] Lei, C., Sunzi, K., Dai, F., Liu, X., Wang, Y., Zhang, B., He, L., & Ju, M. (2019). Effects of virtual reality rehabilitation training on gait and balance in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *PLoS one*, 14(11), e0224819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224819>
- [29] Yang, Y., Wang, G., Zhang, S., Wang, H., Zhou, W., Ren, F., Liang, H., Wu, D., Ji, X., Hashimoto, M., & Wei, J. (2022). Efficacy and evaluation of therapeutic exercises on adults with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMC geriatrics*, 22(1), 813. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03510-9>
- [30] Wu, M., Tang, Q., Wang, L., Zhang, M., Song, W., Teng, L., & Zhu, L. (2022). Efficacy of Traditional Chinese Exercise in Improving Gait and Balance in Cases of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 927315. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.927315>

- [31] Cui, M. Y., Lin, Y., Sheng, J. Y., Zhang, X., & Cui, R. J. (2018). Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease. *Neural plasticity*, 2018, 9234105. <https://doi.org/10.1155/2018/9234105>
- [32] Heine, M., van de Port, I., Rietberg, M. B., van Wegen, E. E., & Kwakkel, G. (2015). Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(9), CD009956. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
- [33] Hancox, J. E., van der Wardt, V., Pollock, K., Booth, V., Vedhara, K., & Harwood, R. H. (2019). Factors influencing adherence to home-based strength and balance exercises among older adults with mild cognitive impairment and early dementia: Promoting Activity, Independence and Stability in Early Dementia (PRAISED). *PLoS one*, 14(5), e0217387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217387>
- [34] Gasquoin, P. G. (2018). Effects of physical activity on delayed memory measures in randomized controlled trials with nonclinical older, mild cognitive impairment, and dementia participants. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 40(9), 874-886. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1442815>
- [35] Gollan, R., Ernst, M., Lieker, E., Caro-Valenzuela, J., Monsef, I., Drensen, A., Roheger, M., Skoetz, N., Kalbe, E., & Folkerts, A. K. (2022). Effects of Resistance Training on Motor- and Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parkinson's disease*, 12(6), 1783-1806. <https://doi.org/10.3233/JPD-223252>
- [36] Hall, A. J., Febrey, S., & Goodwin, V. A. (2021). Physical interventions for people with more advanced dementia – a scoping review. *BMC geriatrics*, 21(1), 675. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02577-0>
- [37] Hao, Z., Zhang, X., & Chen, P. (2022). Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*, 19(12), 7175. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127175>
- [38] Hao, Z., Zhang, X., & Chen, P. (2022). Effects of Ten Different Exercise Interventions on Motor Function in Parkinson's Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brain sciences*, 12(6), 698. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060698>
- [39] Heidari, Z., Shahrbanian, S., & Chiu, C. (2022). Massage therapy as a complementary and alternative approach for people with multiple sclerosis: a systematic review. *Disability and rehabilitation*, 44(20), 5758-5769. <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1949051>
- [40] Rose, M. H., Løkkegaard, A., Sonne-Holm, S., & Jensen, B. R. (2013). Improved clinical status, quality of life, and walking capacity in Parkinson's disease after body weight-supported high-intensity locomotor training. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(4), 687-692. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.025>
- [41] Lewis, M., & Rushanan, S. (2007). The role of physical therapy and occupational therapy in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 22(6), 451-461.
- [42] Li, X., He, J., Yun, J., & Qin, H. (2020). Lower Limb Resistance Training in Individuals With Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in neurology*, 11, 591605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.591605>
- [43] Lisle, S., & Tennison, M. (2015). Amyotrophic lateral sclerosis: the role of exercise. *Current sports medicine reports*, 14(1), 45-46. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000122>
- [44] Maccarone, M. C., & Masiero, S. (2022). Can spa rehabilitative interventions play a role for patients suffering from neurodegenerative disorders at the early stages? A scoping review. *International journal of biometeorology*, 66(12), 2369-2377. <https://doi.org/10.1007/s00484-022-02369-0>
- [45] Majmudar, S., Wu, J., & Paganoni, S. (2014). Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle & nerve*, 50(1), 4-13. <https://doi.org/10.1002/mus.24202>
- [46] Memon, A. A., Coleman, J. J., & Amara, A. W. (2020). Effects of exercise on sleep in neurodegenerative disease. *Neurobiology of disease*, 140, 104859. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104859>
- [47] Zhen, X., Wang, L., Yan, H., Tao, H., Cai, Y., Wang, J., Chen, H., & Ge, C. (2020). Modifiable facilitators and barriers to exercise adherence in older adults with MCI/dementia using the Theoretical Domains Framework: a systematic review protocol. *BMJ open*, 10(9), e034500. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034500>
- [48] Chivers Seymour, K., Pickering, R., Rochester, L., Roberts, H. C., Ballinger, C., Hulbert, S., Kunkel, D., Marian, I. R., Fitton, C., McIntosh, E., Goodwin, V. A., Nieuwboer, A., Lamb, S. E., & Ashburn, A. (2019). Multicentre, randomised controlled trial of PDSAFE, a physiotherapist-delivered fall prevention programme for people with Parkinson's. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(7), 774-782. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319448>
- [49] Stuckenschneider, T., Sanders, M. L., Devenney, K. E., Aaronson, J. A., Abeln, V., Claassen, J. A. H. R., Guinan, E., Lawlor, B., Meeusen, R., Montag, C., Olde Rikkert, M. G. M., Polidori, M. C., Reuter, M., Schulz, R. J., Vogt, T., Weber, B., Kessels, R. P. C., & Schneider, S. (2021). NeuroExercise: The Effect of a 12-Month Exercise Intervention on Cognition in Mild Cognitive Impairment-A Multi-center Randomized Controlled Trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 621947. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.621947>
- [50] Oliveira, A. S., & Pereira, R. D. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 67(3A), 750-782. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2009000400040>
- [51] Ozdelikara, A., & Agcadiken Alkan, S. (2018). The Effects of Reflexology on Fatigue and Anxiety in Patients With Multiple Sclerosis. *Alternative therapies in health and medicine*, 24(4), 8-13.
- [52] Meyer, R., Spittel, S., Steinfurth, L., Funke, A., Kettemann, D., Münch, C., Meyer, T., & Maier, A. (2018). Patient-Reported Outcome of Physical Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Observational Online Study. *JMIR rehabilitation and assistive technologies*, 5(2), e10099. <https://doi.org/10.2196/10099>
- [53] Paul, S. S., Dibble, L. E., & Peterson, D. S. (2018). Motor learning in people with Parkinson's disease: Implications for fall prevention across the disease spectrum. *Gait & posture*, 61, 311-319. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.01.026>
- [54] Pérez de la Cruz, S. (2017). Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 53(6), 825-832. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04647-0>
- [55] Hvid, L. G., Gaemelke, T., Dalgas, U., Slipsager, M. K., Rasmussen, P. V., Petersen, T., Nørgaard, M., Skjærbaek, A. G., & Bøesen, F. (2021). Personalised inpatient multidisciplinary rehabilitation elicits clinically relevant improvements in physical function in patients with multiple sclerosis – The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Multiple sclerosis journal – experimental, translational and clinical*, 7(1), 2055217321989384. <https://doi.org/10.1177/2055217321989384>
- [56] Steib, S., Klamroth, S., Gaßner, H., Pasluosta, C., Eskofier, B., Winkler, J., Klucken, J., & Pfeifer, K. (2017). Perturbation During Treadmill Training Improves Dynamic Balance and Gait in Parkinson's Disease: A Single-Blind Randomized Controlled Pilot Trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 31(8), 758-768. <https://doi.org/10.1177/1545968317721976>
- [57] Gaßner, H., Steib, S., Klamroth, S., Pasluosta, C. F., Adler, W., Eskofier, B. M., Pfeifer, K., Winkler, J., & Klucken, J. (2019). Perturbation Treadmill Training Improves Clinical Characteristics of Gait and Balance in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 9(2), 413-426. <https://doi.org/10.3233/JPD-181534>
- [58] Selph, S. S., Skelly, A. C., Wasson, N., Dettori, J. R., Brodt, E. D., Ensrud, E., Elliot, D., Dissinger, K. M., & McDonagh, M. (2021). Physical Activity and the Health of Wheelchair Users: A Systematic Review in Multiple Sclerosis, Cerebral Palsy, and Spinal Cord Injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(12), 2464-2481. e33. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.10.002>
- [59] Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah, L., Sackley, C. M., Deane, K. H., Herd, C. P., Wheatley, K., & Ives, N. (2012). Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD002817. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002817.pub2>
- [60] Sánchez-Lastra, M. A., Martínez-Aldao, D., Molina, A. J., & Ayán, C. (2019). Pilates for people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders*, 28, 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.006>
- [61] Plecash, A. R., & Leavitt, B. R. (2014). Aquatherapy for neurodegenerative disorders. *Journal of Huntington's disease*, 3(1), 5-11. <https://doi.org/10.3233/JHD-140010>
- [62] Krishnamurthi, N., Shill, H., O'Donnell, D., Mahant, P., Samanta, J., Lieberman, A., & Abbas, J. (2017). Polestriding Intervention Improves Gait and Axial Symptoms in Mild to Moderate Parkinson Disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 98(4), 613-621. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.10.002>
- [63] Goldberg, S. E., van der Wardt, V., Brand, A., Burgon, C., Bajwa, R., Hoare, Z., Logan, P. L., Harwood, R. H., & PRAISED Study Group



- (2019). Promoting activity, Independence and stability in early dementia (PrAISED): a, multisite, randomised controlled, feasibility trial. *BMC geriatrics*, 19(1), 353. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1379-5>
- [64] Desnuelle, C., Bruno, M., Soriani, M. H., & Perrin, C. (2006). Quelles sont les modalités de thérapie physique symptomatique incluant les techniques de désencombrement bronchique? [What physical therapy techniques can be used to improve airway freedom in amyotrophic lateral sclerosis?]. *Revue neurologique*, 162 Spec No 2, 4S244–4S252.
- [65] Ramazzina, I., Bernazzoli, B., & Costantino, C. (2017). Systematic review on strength training in Parkinson's disease: an unsolved question. *Clinical interventions in aging*, 12, 619-628. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131903>
- [66] Laver, K. E., Crotty, M., Low, L. F., Clemson, L., Whitehead, C., McLoughlin, J., Swaffer, K., & Cations, M. (2020). Rehabilitation for people with dementia: a multi-method study examining knowledge and attitudes. *BMC geriatrics*, 20(1), 531. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01940-x>
- [67] Seo, H. G., Park, S. J., Seo, J., Byun, S. J., & Oh, B. M. (2018). Rehabilitation Therapy Utilization in Patients with Parkinson's Disease in Korea. *Parkinson's disease*, 2018, 9475415. <https://doi.org/10.1155/2018/9475415>
- [68] Biebl, J. T., Azqueta-Gavaldon, M., Wania, C., Zettl, O., Woiczinski, M., Bauer, L., Storz, C., Bötzel, K., & Kraft, E. (2022). Resistance Training Combined with Balance or Gait Training for Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Pilot Study. *Parkinson's disease*, 2022, 9574516. <https://doi.org/10.1155/2022/9574516>
- [69] Karpodini, C. C., Dinas, P. C., Angelopoulou, E., Wyon, M. A., Haas, A. N., Bougiesi, M., Papageorgiou, S. G., & Koutedakis, Y. (2022). Rhythmic cueing, dance, resistance training, and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology*, 13, 875178. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.875178>
- [70] Picelli, A., Melotti, C., Origano, F., Neri, R., Verzè, E., Gandolfi, M., Waldner, A., & Smania, N. (2015). Robot-assisted gait training is not superior to balance training for improving postural instability in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a single-blind randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 29(4), 339-347. <https://doi.org/10.1177/0269215514544041>
- [71] Picelli, A., Melotti, C., Origano, F., Neri, R., Waldner, A., & Smania, N. (2013). Robot-assisted gait training versus equal intensity treadmill training in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Parkinsonism & related disorders*, 19(6), 605-610. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.02.010>
- [72] Roeder, L., Costello, J. T., Smith, S. S., Stewart, I. B., & Kerr, G. K. (2015). Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 10(7), e0132135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132135>
- [73] Sancho, P. O., & Boisson, D. (2006). Quelles sont les modalités de thérapie physique symptomatique dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (techniques de désencombrement bronchique exclues)? [Physical therapy in amyotrophic lateral sclerosis]. *Revue neurologique*, 162 Spec No 2, 4S253-4S255.
- [74] Soriani, M. H., & Desnuelle, C. (2017). Care management in amyotrophic lateral sclerosis. *Revue neurologique*, 173(5), 288-299. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.03.031>
- [75] Methajarunon, P., Eitvipart, C., Diver, C. J., & Foongchomcheay, A. (2016). Systematic review of published studies on aquatic exercise for balance in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease, and hemiplegia. *Hong Kong physiotherapy journal*, 35, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.hkjp.2016.03.002>
- [76] Rawal, R., Read, J., Chesterman, E., Walters, K., Schrag, A., Ambler, G., & Armstrong, M. (2022). The effectiveness of aromatherapy and reflexology in neurodegenerative disorders: a systematic review and meta-analysis. *Neurodegenerative disease management*, 12(5), 253-265. <https://doi.org/10.2217/nmt-2021-0056>
- [77] Devenney, K. E., Sanders, M. L., Lawlor, B., Olde Rikkert, M. G. M., Schneider, S., & NeuroExercise Study Group (2017). The effects of an extensive exercise programme on the progression of Mild Cognitive Impairment (MCI): study protocol for a randomised controlled trial. *BMC geriatrics*, 17(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0457-9>
- [78] Zhang, T., Yan, H. X., An, Y., Yin, L., Sun, P. P., Zhao, J. N., & Yan, J. T. (2022). The Efficacy and Safety of Manual Therapy for Symptoms Associated with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of integrative and complementary medicine*, 28(10), 780-790. <https://doi.org/10.1089/jicm.2021.0382>
- [79] Hall, A. J., Watkins, R., Lang, I. A., Endacott, R., & Goodwin, V. A. (2017). The experiences of physiotherapists treating people with dementia who fracture their hip. *BMC geriatrics*, 17(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0474-8>
- [80] Major, Z. Z., Vaida, C., Major, K. A., Tucan, P., Simori, G., Banica, A., Brusturean, E., Burz, A., Craciunas, R., Ulinici, I., Carbone, G., Gherman, B., Birlescu, I., & Pisla, D. (2020). The Impact of Robotic Rehabilitation on the Motor System in Neurological Diseases. A Multimodal Neurophysiological Approach. *International journal of environmental research and public health*, 17(18), 6557. <https://doi.org/10.3390/ijerph17186557>
- [81] Zhao, X., Huang, X., Li, B., Cai, Y., Cao, P., & Wan, Q. (2020). The relative effectiveness of different types of exercise for people with Mild Cognitive Impairment or dementia: Systematic review protocol. *Journal of advanced nursing*, 76(12), 3662-3668. <https://doi.org/10.1111/jan.14553>
- [82] Rodríguez-Fuentes, G., Silveira-Pereira, L., Ferradans-Rodríguez, P., & Campo-Prieto, P. (2022). Therapeutic Effects of the Pilates Method in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 683. <https://doi.org/10.3390/jcm11030683>



# Актуальність застосування фізичної терапії та ерготерапії в онкологічних хворих на етапі паліативної та хоспісної допомоги

О. М. Разнатовська<sup>id</sup>\*A,B,C,D,F, С. М. Канигіна<sup>id</sup>B,C,D, О. С. Шальмін<sup>id</sup>E,F, А. В. Федорець<sup>id</sup>B,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

**Мета роботи** – здійснити огляд сучасної фахової літератури щодо актуальності застосування фізичної терапії та ерготерапії в онкологічних хворих на етапі паліативної та хоспісної допомоги.

**Результати.** Вивчили актуальність застосування методів фізичної терапії в паліативній і хоспісній медицині в онкологічних хворих. Встановили, що фізична терапія та ерготерапія в онкологічних хворих на етапі паліативної та хоспісної допомоги має високу ефективність за різними показниками, врешті сприяючи покращенню якості життя не лише пацієнтів, але й членів їхніх родин, які здійснюють догляд. Незважаючи на це, з різних причин у всьому світі фізичну терапію та ерготерапію недостатньо використовують у цього контингенту пацієнтів.

**Висновки.** Використання засобів фізичної терапії та ерготерапії є актуальним у паліативних онкологічних хворих. Враховуючи високу ефективність фізичної терапії та ерготерапії в практиці міждисциплінарних підходів до лікування онкологічних хворих на етапі паліативної та хоспісної допомоги, необхідно активніше впроваджувати її в систему охорони здоров'я.

**Ключові слова:** фізична терапія, ерготерапія, рак, паліативна допомога, хоспісна допомога.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 110–116**

## Relevance of physical therapy and occupational therapy in oncological patients at the stage of palliative and hospice care

O. M. Raznatovska, S. M. Kanyhina, O. S. Shalmin, A. V. Fedorets

**The aim of the work** is to review modern literary sources regarding the relevance of physical therapy and occupational therapy in cancer patients at the stage of palliative and hospice care.

**Results.** The relevance of physical therapy and occupational therapy methods in palliative and hospice medicine for cancer patients was studied. It has been established that physical therapy and occupational therapy for oncological patients at the stage of palliative and hospice care has a high efficiency for various indicators, which ultimately leads to an improvement in the quality of life not only of patients but also of their family members who supervise. But on the other hand, physical therapy and occupational therapy are not used enough in this group of patients due to various reasons.

**Conclusion.** The use of physical therapy and occupational therapy are relevant for palliative oncological patients. It is necessary to introduce it into the health care system more actively, considering the high efficiency of physical therapy and occupational therapy in the practice of interdisciplinary treatment approaches of oncological patients at the stage of palliative and hospice care.

**Key words:** physical therapy, occupational therapy, cancer, palliative care, hospice care.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 110–116**

Перед онкологічними пацієнтами, які потребують паліативно-хоспісної допомоги, постає безліч проблем, що пов'язані з наростанням та обтяженням симптомів, а отже значним зниженням якості їхнього життя. Нині істотно зросло визнання значення паліативної та хоспісної допомоги, що сприяє збільшенню використання реабілітаційних послуг, пов'язаних із

фізичною терапією та ерготерапією, серед пацієнтів з невиліковними діагнозами, зокрема онкологічними. Про недостатність використання методів фізичної терапії та ерготерапії в таких хворих свідчить чимало наукових робіт [20,21,26,40,43].

Актуальним вважаємо аналіз фахових літературних джерел щодо ефективності та необхідності застосуван-

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/268806>

UDC 616-006.6-039.75-085.8-085.8-036.8

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.268806](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.268806)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 110–116**

**Key words:** physical therapy, occupational therapy, cancer, palliative care, hospice care.

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

Received: 11.12.2022 // Revised: 29.12.2022 // Accepted: 10.01.2023

ня фізичної терапії, ерготерапії на етапі паліативної та хоспісної допомоги в онкологічних хворих.

## Мета роботи

Здійснити огляд сучасної фахової літератури щодо актуальності застосування фізичної терапії та ерготерапії в онкологічних хворих на етапі паліативної та хоспісної допомоги.

На проблеми використання послуг паліативної фізичної терапії вказали у своїй публікації A. L. Cheville et al. [21]. Так, автори наголосили, що широкому наданню таких послуг перешкоджає відсутність єдиного визначення паліативної фізичної терапії та невідповідність між потребами пацієнтів і встановленими моделями надання таких послуг. У цьому дослідженні показано, що для реалізації потенційного синергізму, інтеграції послуг фізичної терапії в паліативну допомогу потрібна активізація міждисциплінарного діалогу. Тому автори запропонували таке визначення: паліативна фізична терапія у хворих на рак на пізній стадії – функціональна допомога, що надається в партнерстві з іншими клінічними дисциплінами й узгоджується з цінностями пацієнтів зі складними, часто невиліковними захворюваннями в умовах, що характеризуються інтенсивними, динамічними симптомами та психологічним стресом, для досягнення потенційно обмежених за часом цілей [21].

Фізична терапія в пацієнтів із раком, які перебувають на паліативному лікуванні, – невід’ємна частина безперервної міждисциплінарної допомоги [5–7,35]. Фізична терапія відіграє важливу роль на різних стадіях онкологічного захворювання (позитивно впливає на втомлюваність, фізичний стан, настрої тощо), а ключем до успіху в цій комплексній допомозі є співпраця між членами мультидисциплінарної команди [2].

Фізичну реабілітацію можна здійснювати протягом усього перебігу захворювання – від встановлення діагнозу до термінальної стадії [23]. Вправи – це ліки в онкології [15]. Встановлено, що фізичні вправи показали свою ефективність, безпеку та посиленість для паліативних онкологічних хворих [46]. Наприклад, аеробні та силові тренування позитивно впливають на фізичний, психологічний і соціальний стан пацієнта.

Під час вивчення досвіду фізичних терапевтів у практиці лікування раку щодо їхньої ролі, факторів, які впливають на надання та розвиток послуг, а також потреб фізичних терапевтів у професійному розвитку, L. Brennan et al. [30] встановили: ці фахівці забезпечують цінні втручання щодо всього спектра лікування раку, але на шляху надання та розвитку послуг є певні перешкоди. Для надання оптимальних послуг фізичними терапевтами всім пацієнтам з раком передусім необхідні інвестиції та суспільне просування.

У процесі дослідження J. Büntzel et al. [5] встановили, що в онкологічних пацієнтів фізична активність знижується з 71 % до встановлення діагнозу раку до 50 % під час хіміотерапії, до 40 % – після протипухлинного лікування. Визначили фактори, що істотно впливають на

схильність пацієнта до фізичних вправ: стать, попередній спортивний досвід і тип раку.

На підставі ретроспективного дослідження тенденції результатів фізичної терапії, беручи до уваги тривалість перебування в стаціонарі та показники функціональної незалежності, в пацієнтів, які надійшли до стаціонарних реабілітаційних установ з діагнозом «злоякісний рак», V. Gallegos-Kearin et al. [25] зробили висновок, що у хворих відбулося істотне покращення функціональних наслідків від часу надходження до виписки. Пацієнти стали більш незалежними у повсякденних справах, потенційно знизивши навантаження на осіб, які за ними доглядають, і забезпечивши безпечніше повернення в суспільство.

За даними E. G. Hunter et al. [36,37], фізична терапія та ерготерапія відіграють важливу роль в управлінні симптомами в паліативних онкологічних хворих. Так, наведено переконливі докази, що фізичні вправи зменшують втому, пов’язану з раком; лімфедема не посилюється фізичними вправами; використання йоги сприяє полегшенню занепокоєння та депресії; ерготерапія позитивно впливає на результати осіб, які вижили після раку.

Zyzniewska-Banaszak E. et al. [47] визначили, що фізична терапія в онкології ґрунтується на фізичних навантаженнях у різних формах із залученням опорно-рухового апарату. Фізична активність позитивно впливає і на фізичне, і психологічне самопочуття пацієнтів.

У дослідженні L. S. Padgett et al. показано актуальність опанування фахівцями-фізичними терапевтами в умовах стаціонара особливого набору навичок і знань з паліативної фізичної терапії в пацієнтів з діагнозом рак на пізніх стадіях і членів їхніх сімей [26]. Такий підхід сприяє покращенню якості допомоги в умовах стаціонарної фізичної терапії для пацієнтів із поширеним раком. Дослідники наголосили на істотній схожості додаткових напрямів паліативної допомоги та фізичної терапії.

Lee C. H. et al. [34] оцінювали дотримання та задоволеність фізичними реабілітаційними рекомендаціями в пацієнтів із поширеним занедбаним раком на пізній стадії, які госпіталізовані в відділення паліативної допомоги хоспісу. Реабілітацію здійснювали за категоріями: фізична терапія в тренажерному залі, фізична терапія біля ліжка хворого, фізична модальність, медикаментозна лікування та знеболювання. Виявили, що пацієнти з тривалішим терміном виживання показали найкраще дотримання фізичної терапії в тренажерному залі. Зробили висновок, що такі пацієнти, госпіталізовані в відділення паліативної допомоги хоспісу, потребують комплексної реабілітації з обов’язковим додаванням методів фізичної терапії.

Raj V. S. et al. [27] визначили, що фізична терапія в паліативній допомозі онкологічних пацієнтів сприяє поліпшенню симптомів (пов’язаних із раком) та побічних ефектів (пов’язаних із лікуванням), підвищенню показників якості життя пацієнтів, зниженню навантаження на осіб, які здійснюють догляд, а також посиленню цінності догляду, орієнтованого на пацієнта. Результати

дослідження J. K. Silver et al. [6] свідчать, що фізична терапія в пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які перебувають на паліативному лікуванні, сприяє підвищенню ефективності охорони здоров'я та мінімізації витрат завдяки таким факторам, як скорочення тривалості перебування в стаціонарі та зменшення кількості непередбачених повторних госпіталізацій.

Методи фізичної терапії в програмах паліативної допомоги онкологічним хворим позитивно впливають на симптоми пацієнтів, фізичне функціонування, м'язову силу, емоційне благополуччя, психологічні симптоми, функціональні можливості, якість життя, смертність і захворюваність [16]. Wittry S. A. et al. [45] показали, що в онкологічних паліативних пацієнтів заходи фізичної терапії сприяють зменшенню втомлюваності, покращенню настрою, підвищенню функціональної незалежності, зниженню задухи та болю.

Пацієнти з інкурабельними онкологічними захворюваннями на етапі паліативної та хоспісної допомоги зазвичай страждають від несприятливих симптомів, як-от стомлюваність, задуха, біль, нестача енергії, слабкість і втрата апетиту [4]. Фізична терапія, не потребуючи застосування лікарських засобів, ефективна для їх полегшення та підвищення якості життя і пацієнтів, і членів сімей, які здійснюють за ними догляд [21].

У дослідженні A. Pyszora et al. [31] оцінювали дію програми фізичної терапії на показники втоми у хворих із поширеним раком, які отримували паліативну допомогу. Програма передбачала 30-хвилинний сеанс фізичної терапії (активні вправи, міофасціальна релаксація, методи пропріоцептивної нервово-м'язової фасилітації) тричі на тиждень протягом 2 тижнів. Автори визначили позитивний вплив цієї програми на досліджувані показники, що спостерігали за покращенням загального самопочуття пацієнтів та зменшенням інтенсивності супутніх симптомів (болю, сонливості, відсутності апетиту, депресії). Це дало підстави для рекомендації застосування фізичної терапії в паліативних хворих із поширеним раком як ефективного допоміжного методу лікування.

Gomez I. et al. [9] показали, що для безпечного використання більшості фізіотерапевтичних процедур в онкологічних хворих необхідно виключити можливість рецидиву пухлини та метастазування, але S. Cho et al. [42] виявили високу ефективність фізичної терапії в пацієнтів із метастатичним раком центральної нервової системи та кісток.

Оцінювання впливу 3-місячної комбінованої програми харчування та фізичних вправ на паліативних хворих на рак із метастатичними або місцево поширеними пухлинами шлунково-кишкового тракту та легень здійснили A. Uster et al. [12]. Автори встановили, що така комбінована програма має хорошу прихильність, сприяє адекватному споживанню білка та покращенню загального самопочуття пацієнта.

Пацієнти з раком голови та шиї, яким після дисекції шиї призначили вправи фізичної терапії, показали високу мотивацію до довгострокової адаптивної зміни поведінки

та покращення якості життя порівняно з такими самим хворими, яким послуги фізичної терапії не надавали [28].

У дослідженні M. K. Huber et al. [20] показано застосування фізичної терапії у хворого на колоректальний рак (третя причина смерті від раку, у 40–50 % випадків спричиняє виникнення метастазів). Фізична терапія допомогла пацієнтові з невиліковним діагнозом підтримувати рухливість, він міг сидіти у вертикальному положенні, що значно покращило якість життя за такого несприятливого прогнозу. Автори акцентували, що послуги фізичної терапії часто не беруть до уваги, їх недостатньо використовують для паліативних інкурабельних пацієнтів із невиліковними станами, незважаючи на чимало фактів, що підтверджують її переваги.

У багатоцентровому обсерваційному дослідженні J. Tsuchihashi et al. [10] вивчали вплив фізичної терапії на пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною. 3-поміж методів фізичної терапії використовували аеробні та силові вправи (20–40 хвилин на день у середньому протягом 4 днів). Виявили, що в цих пацієнтів фізичні вправи сприяють зниженню слабкості, яка пов'язана з виживанням.

На ефективності методів фізичної терапії в пацієнок із раком молочної залози наголошено в роботах багатьох дослідників [8,17,18,44]. Так, S. Euygor et al. [17] досліджували вплив фізичних вправ на пацієнок із діагнозом рак молочної залози. Автори встановили: фізичні вправи, що включають аеробні та силові тренування, після встановлення діагнозу рак молочної залози покращують якість життя та емоційне благополуччя, знижують втомлюваність, підвищують фізичне функціонування та м'язову силу. Furmaniak A. C. et al. [18] показали, що фізична терапія під час ад'ювантного лікування раку молочної залози призводить не тільки до зменшення втомлюваності, але й покращує фізичну форму. Автори визначили, що аеробні вправи та вправи з обтяженням допомагають усувати / зменшувати побічні ефекти, пов'язані з ад'ювантною терапією. Volaklis K. A. et al. [44] стверджують, що пацієнок, які вижили після раку молочної залози, слід заохочувати до участі в програмах фізичної реабілітації, щоб отримати численні фізіологічні та психологічні переваги, як-от зниження втомлюваності, поліпшення фізичного функціонування та якості життя. Як і Furmaniak A. C. et al. [18], автори акцентують на високій ефективності саме силових та аеробних вправ у таких хворих.

Kaple N. et al. [8] описали клінічний випадок пацієнтки з метастатичним раком молочної залози та ексудативним плевритом, якій призначили застосування методів легеневої реабілітації та знеболювальної фізичної терапії. Автори показали, що завдяки застосуванню та дотриманню такого підходу фізичної терапії в пацієнтки підвищилася якість життя внаслідок покращення фізичного та психічного здоров'я.

Tsuji T. [41] довів, що в пацієнтів похилого віку з онкологічними захворюваннями фізична терапія відіграє важливу роль щодо запобігання ускладненням, функціонального відновлення та підтримання / покращення фізичних функцій. Pergolotti M. et al. [24] показали, що в

таких хворих фізична терапія та ерготерапія позитивно впливають на очікувану активність та самоєфективність.

За даними Mishra S. I. et al. [14], фізичні вправи в пацієнтів із онкологічними захворюваннями, які отримують активне лікування, полегшують несприятливі наслідки, пов'язані з захворюванням, лікуванням, а отже нижчою якістю життя. Автори встановили, що позитивні ефекти втручань із фізичними вправами більш виражені в разі застосування програм середньої або високої інтенсивності порівняно з програмами вправ легкої інтенсивності.

Вивчаючи частоту та характер фізичної терапії в невиліковних хворих на рак, які перебувають на паліативному лікуванні, W. Jensen et al. [29] встановили, що найчастіше призначали фізичні вправи, релаксаційну терапію та дихальне тренування. Фізичні вправи вірогідно частіше виконували пацієнти похилого віку, а релаксацію застосовували в молодших осіб. Дихальне тренування найчастіше здійснювали при раку голови та шиї, легені.

Оскільки для пацієнтів хоспісів з онкологічними захворюваннями падіння є особливою проблемою, S. L. Kowalski et al. [22] дослідили ефективність фізичної терапії саме в цьому аспекті. Автори встановили, що фізична терапія та фізичні вправи ефективні щодо зниження кількості падінь у людей похилого віку.

Morales J. S. et al. [13] показали, що в дитячій онкології фізичні вправи сприяють послабленню побічних ефектів, пов'язаних із пухлиною, лікуванням. Автори акцентували на безпеці та потенційній користі регулярних фізичних вправ у континуумі дитячого раку, навіть під час найагресивніших фаз лікування. Доведено, що фізичні вправи для дітей, які хворі на рак, і тих, хто вижив, мають позитивний вплив на імунну систему [3].

Оцінивши роль фізичної терапії та ерготерапії в реабілітації дітей і підлітків з остеосаркомою, M. Punzalan et al. [32] зробили висновок, що такий підхід дає пацієнтам змогу досягти свого найвищого функціонального статусу, а отже повернутися до своєї ролі в суспільстві, насолоджуватися гідністю та покращеною якістю життя. Garcia M. B. et al. [19] також виявили, що фізичні вправи й активність позитивно впливають на пацієнтів із остеосаркомою шляхом поліпшення функції, пом'якшення інвалідності, підтримання незалежності та якості життя.

Koza S. et al. [11] дослідили вплив фізичних вправ у стаціонарі на м'язову масу та фактори, що пов'язані з м'язовою гіпертрофією, в пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою, яким здійснили транскатетерну артеріальну хіміємболізацію. Встановили, що фізичні вправи не лише збільшили м'язову масу в цих пацієнтів, але й допомогли запобігти розвитку саркопенії.

За результатами дослідження S. M. Yeo et al. [38], фізичні вправи в пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою в домашніх умовах – найважливіший метод зниження резистентності до інсуліну на тлі покращення фізичної форми та підвищення якості життя.

Методами фізичної терапії, що найчастіше використовують удома, в онкологічних хворих, які перебувають на паліативному лікуванні, є вправи та поради / навчання [1].

McNeely M. L. et al. [39] встановили: міждисциплінарна група реабілітаційної допомоги, включаючи фізичну терапію, для пацієнтів, які вижили після раку, не тільки відіграє важливу роль у лікуванні функціональних обмежень і профілактиці інвалідності, але й допомагає пацієнтові перейти до програм фізичних вправ за місцем проживання ( вдома).

Hinz A. et al. [33] порівняли відомості щодо якості життя онкологічних хворих у різних клінічних умовах (стаціонарних, амбулаторних і реабілітаційних). Встановили, що про найбільше погіршення якості життя повідомляли стаціонарні пацієнти, менше – реабілітаційні й амбулаторні пацієнти.

## Висновки

1. Використання засобів фізичної терапії та ерготерапії є актуальним у паліативних онкологічних хворих.

2. Враховуючи високу ефективність фізичної терапії та ерготерапії в практиці міждисциплінарних підходів до лікування онкологічних хворих на етапі паліативної та хоспісної допомоги, необхідно активніше впроваджувати її в систему охорони здоров'я.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення актуальності застосування методів фізичної терапії в паліативній і хоспісній медицині при інших захворюваннях.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізіотерпії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

Канигіна С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8919-300X](https://orcid.org/0000-0002-8919-300X)

Шальмін О. С., д-р мед. наук, професор каф. фізіотерпії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1727-0408](https://orcid.org/0000-0002-1727-0408)

Федорець А. В., асистент каф. фізіотерпії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0994-5265](https://orcid.org/0000-0003-0994-5265)

## Information about authors:

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kanyhina S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shalmin O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Fedorets A. V., MD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

[1] A profile of hospice-at-home physiotherapy for community-dwelling palliative care patients / S. Cobbe, K. Nugent, S. Real et al. *Inter-*

- national journal of palliative nursing*. 2013. Vol. 19, Iss. 1. P. 39-45. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2013.19.1.39>
- [2] Activité physique et cancer [Physical Activity and Cancer] / S. Beuchat-Marnie, N. Sperisen, P. Molnar, S. Koçer. *Praxis*. 2018. Vol. 107, Iss. 17-18. P. 965-970. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003064>
  - [3] Beller R., Bennstein S. B., Götte M. Effects of Exercise Interventions on Immune Function in Children and Adolescents With Cancer and HSCT Recipients – A Systematic Review. *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 746171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021>
  - [4] Bridging gaps in everyday life – a free-listing approach to explore the variety of activities performed by physiotherapists in specialized palliative care / U. Olsson Möller, K. Stigmar, I. Beck et al. *BMC palliative care*. 2018. Vol. 17, Iss. 1. P. 20. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0272-x>
  - [5] Cancer Patients' Knowledge and Acceptance of Physical Activities for Rehabilitation / J. Büntzel, I. Kusterer, Y. Rudolph et al. *In vivo*. 2017. Vol. 31, Iss. 6. P. 1187-1192. <https://doi.org/10.21873/in vivo.11188>
  - [6] Cancer rehabilitation and palliative care: critical components in the delivery of high-quality oncology services / J. K. Silver, V. S. Raj, J. B. Fu et al. *Supportive care in cancer*. 2015. Vol. 23, Iss. 12. P. 3633-3643. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2916-1>
  - [7] Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective / S. R. Smith, J. Y. Zheng, J. Silver et al. *Disability and rehabilitation*. 2020. Vol. 42, Iss. 1. P. 8-13. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1514662>
  - [8] Combat Journey With Pulmonary Rehabilitation and Palliative Care in a Patient With Pleural Effusion, Secondary to Metaplastic Breast Carcinoma / N. Kaple, M. Jain, V. Yadav, P. A. Bhakaney. *Cureus*. 2022. Vol. 14, Iss. 10. e30545. <https://doi.org/10.7759/cureus.30545>
  - [9] Daganatos betegék fizioterápiája [Physiotherapy of cancer patients] / I. Gomez, É. Szekaneecz, Z. Szekaneecz, T. Bender. *Orvosi hetilap*. 2016. Vol. 157, Iss. 31. P. 1224-1231. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30502>
  - [10] Effects of In-Hospital Exercise on Frailty in Patients with Hepatocellular Carcinoma / J. Tsuchihashi, S. Koya., K. Hirota et al. *Cancers*. 2021. Vol. 13, Iss. 2. P. 194. <https://doi.org/10.3390/cancers13020194>
  - [11] Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization / S. Koya, T. Kawaguchi, R. Hashida et al. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019. Vol. 34, Iss. 3. P. 580-588. <https://doi.org/10.1111/jgh.14538>
  - [12] Effects of nutrition and physical exercise intervention in palliative cancer patients: A randomized controlled trial / A. Uster, M. Ruehlin, S. Mey et al. *Clinical nutrition*. 2018. Vol. 37, Iss. 4. P. 1202-1209. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.027>
  - [13] Exercise and Childhood Cancer-A Historical Review / J. S. Morales, P. L. Valenzuela, D. Velázquez-Díaz et al. *Cancers*. 2021. Vol. 14, Iss. 1. P. 82. <https://doi.org/10.3390/cancers14010082>
  - [14] Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment / S. I. Mishra, R. W. Scherer, C. Snyder et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. Vol. 2012, Iss. 8. CD008465. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008465.pub2>
  - [15] Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer / K. H. Schmitz, A. M. Campbell, M. M. Stuijver et al. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019. Vol. 69, Iss. 6. P. 468-484. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>
  - [16] Eyigor S., Akdeniz S. Is exercise ignored in palliative cancer patients? *World journal of clinical oncology*. 2014. Vol. 5, Iss. 3. P. 554-559. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.554>
  - [17] Eyigor S., Kanyilmaz S. Exercise in patients coping with breast cancer: An overview. *World journal of clinical oncology*. 2014. Vol. 5, Iss. 3. P. 406-411. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.406>
  - [18] Furmaniak A. C., Menig M., Markes M. H. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016. Vol. 9, Iss. 9. CD005001. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005001.pub3>
  - [19] Garcia M. B., Ness K. K., Schadler K. L. Exercise and Physical Activity in Patients with Osteosarcoma and Survivors. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020. Vol. 1257. P. 193-207. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0_16)
  - [20] Huber M. K., Wilson C. M., Li N. Y. Acute Palliative Physical Therapy Services for a Patient With Metastatic Rectal Cancer and Subsequent Spinal Cord Compression. *Cureus*. 2021. Vol. 13, Iss. 9. e17691. <https://doi.org/10.7759/cureus.17691>
  - [21] Integrating Function-Directed Treatments into Palliative Care / A. L. Cheville, M. Morrow, S. R. Smith, J. R. Basford. *PM & R*. 2017. Vol. 9, Iss. 9S2. S335-S346. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.07.073>
  - [22] Kowalski S. L. Physical Therapy and Exercise for Hospice Patients. *Home healthcare now*. 2016. Vol. 34, Iss. 10. P. 563-568. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000468>
  - [23] Okamura H. Importance of rehabilitation in cancer treatment and palliative medicine. *Japanese journal of clinical oncology*. 2011. Vol. 41, Iss. 6. P. 733-738. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyr061>
  - [24] Older Adults with Cancer: A Randomized Controlled Trial of Occupational and Physical Therapy / M. Pergolotti, A. M. Deal, G. R. Williams et al. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019. Vol. 67, Iss. 5. P. 953-960. <https://doi.org/10.1111/jgs.15930>
  - [25] Outcome Trends of Adult Cancer Patients Receiving Inpatient Rehabilitation: A 13-Year Review / V. Gallegos-Kearin, S. E. Knowlton, R. Goldstein et al. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2018. Vol. 97, Iss. 7. P. 514-522. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000911>
  - [26] Padgett L. S., Asher A., Cheville A. The Intersection of Rehabilitation and Palliative Care: Patients With Advanced Cancer in the Inpatient Rehabilitation Setting. *Rehabilitation nursing*. 2018. Vol. 43, Iss. 4. P. 219-228. <https://doi.org/10.1097/rmj.0000000000000171>
  - [27] Palliative Care and Psychiatry in the Oncology Care Spectrum: An Opportunity for Distinct and Collaborative Approaches / V. S. Raj, J. K. Silver, T. M. Pugh, J. B. Fu. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2017. Vol. 28, Iss. 1. P. 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.08.006>
  - [28] Patient and physiotherapist perceptions of the Getting Recovery Right After Neck Dissection (GRRAND) rehabilitation intervention: a qualitative interview study embedded within a feasibility trial / B. Fordham, T. O. Smith, S. Lamb et al. *BMJ Open*. 2022. Vol. 12, Iss. 11. e064269. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064269>
  - [29] Physical exercise and therapy in terminally ill cancer patients: a retrospective feasibility analysis / W. Jensen, L. Bialy, G. Ketels et al. *Supportive care in cancer*. 2014. Vol. 22, Iss. 5. P. 1261-1268. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2080-4>
  - [30] Physical Therapists in Oncology Settings: Experiences in Delivering Cancer Rehabilitation Services, Barriers to Care, and Service Development Needs / L. Brennan, G. Sheill, L. O'Neill et al. *Physical therapy*. 2022. Vol. 102, Iss. 3. pzb287. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab287>
  - [31] Physiotherapy programme reduces fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care: randomized controlled trial / A. Pyszora, J. Budzyński, A. Wójcik et al. *Supportive care in cancer*. 2017. Vol. 9. P. 2899-2908. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3742-4>
  - [32] Punzalan M., Hyden G. The role of physical therapy and occupational therapy in the rehabilitation of pediatric and adolescent patients with osteosarcoma. *Cancer treatment and research*. 2009. Vol. 152. P. 367-384. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0284-9\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0284-9_20)
  - [33] Quality of life in cancer patients-a comparison of inpatient, outpatient, and rehabilitation settings / A. Hinz, J. Weis, H. Faller et al. *Supportive care in cancer*. 2018. Vol. 26, Iss. 10. P. 3533-3541. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4211-4>
  - [34] Rehabilitation of Advanced Cancer Patients in Palliative Care Unit / C. H. Lee, J. K. Kim, H. J. Jun et al. *Annals of rehabilitation medicine*. 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 166-174. <https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.1.166>
  - [35] Synergy Between Licensed Rehabilitation Professionals and Clinical Exercise Physiologists: Optimizing Patient Care for Cancer Rehabilitation / A. M. Coletta, A. Campbell, G. S. Morris, K. H. Schmitz. *Seminars in oncology nursing*. 2020. Vol. 36, Iss. 1. P. 150975. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150975>
  - [36] Systematic Review of Occupational Therapy and Adult Cancer Rehabilitation: Part 1. Impact of Physical Activity and Symptom Management Interventions / E. G. Hunter, R. W. Gibson, M. Arbesman, M. D'Amico. *The American journal of occupational therapy*. 2017. Vol. 71, Iss. 2. P. 7102100030p1-7102100030p11. <https://doi.org/10.5014/ajot.2017.023564>
  - [37] Systematic Review of Occupational Therapy and Adult Cancer Rehabilitation: Part 2. Impact of Multidisciplinary Rehabilitation and Psychosocial, Sexuality, and Return-to-Work Interventions / E. G. Hunter, R. W. Gibson, M. Arbesman, M. D'Amico. *The American journal of occupational therapy*. 2017. Vol. 71, Iss. 2. P. 7102100040p1-7102100040p8. <https://doi.org/10.5014/ajot.2017.023572>
  - [38] The effect of mHealth-based exercise on Insulin Sensitivity for patients with Hepatocellular carcinoma and insulin resistance (mISH): protocol of a randomized controlled trial / S. M. Yeo, J. H. Oh, H. J. Yu et al. *Trials*. 2022. Vol. 23, Iss. 1. P. 930. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06858-w>

- [39] The Interdisciplinary Rehabilitation Care Team and the Role of Physical Therapy in Survivor Exercise / M. L. McNeely, N. Dolgoy, M. Onazi, K. Suderman. *Clinical journal of oncology nursing*. 2016. Vol. 20, Iss. 6. S8-S16. <https://doi.org/10.1188/16.CJON.S2.8-16>
- [40] Training and Practice Patterns in Cancer Rehabilitation: A Survey of Physiatrists Specializing in Oncology Care / R. Sharma, D. Molinarez-Mejia, A. Khanna et al. *PM & R*. 2020. Vol. 12, Iss. 2. P. 180-185. <https://doi.org/10.1002/pmjr.12196>
- [41] Tsuji T. Rehabilitation for elderly patients with cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. 2022. Vol. 52, Iss. 10. P. 1097-1104. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac139>
- [42] Underutilisation of Physical Rehabilitation Therapy by Cancer Patients in Korea: a Population-based Study of 958,928 Korean Cancer Patients / S. Cho, S. H. Chung, M. Kang et al. *Journal of Korean medical science*. 2021. Vol. 36, Iss. 46. e304. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e304>
- [43] Utilization of Rehabilitation Services and Associated Factors Among Adults with Cancer Diagnoses at Hawassa Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia / A. Bunare, F. Weldegebreal, S. Habte et al. *Patient preference and adherence*. 2022. Vol. 16. P. 1571-1580. <https://doi.org/10.2147/PPA.S370923>
- [44] Volaklis K. A., Halle M., Tokmakidis S. P. Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2013. Vol. 125, Iss. 11-12. P. 297-301. <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0365-8>
- [45] Wittry S. A., Lam N. Y., McNaalley T. The Value of Rehabilitation Medicine for Patients Receiving Palliative Care. *The American journal of hospice & palliative care*. 2018. Vol. 35, Iss. 6. P. 889-896. <https://doi.org/10.1177/1049909117742896>
- [46] Zopf E. M., Baumann F. T., Pfeifer K. Körperliche Aktivität und körperliches Training in der Rehabilitation einer Krebserkrankung [Physical activity and exercise recommendations for cancer patients during rehabilitation]. *Rehabilitation*. 2014. Vol. 53, Iss. 1. P. 2-7. German. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334916>
- [47] Zyzniewska-Banaszak E., Kucharska-Mazur J., Mazur A. Physiotherapy and Physical Activity as Factors Improving the Psychological State of Patients With Cancer. *Frontiers in psychiatry*. 2021. Vol. 12. P. 772694. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.772694>
- References**
- [1] Cobbe, S., Nugent, K., Real, S., Slattery, S., & Lynch, M. (2013). A profile of hospice-at-home physiotherapy for community-dwelling palliative care patients. *International journal of palliative nursing*, 19(1), 39-45. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2013.19.1.39>
- [2] Beuchat-Mamie, S., Sperisen, N., Molnar, P., & Koçer, S. (2018). Activité physique et cancer [Physical Activity and Cancer]. *Praxis*, 107(17-18), 965-970. <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003064>
- [3] Beller, R., Bennstein, S. B., & Götte, M. (2021). Effects of Exercise Interventions on Immune Function in Children and Adolescents With Cancer and HSCT Recipients – A Systematic Review. *Frontiers in immunology*, 12, 746171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746171>
- [4] Olsson Möller, U., Stigmar, K., Beck, I., Malmström, M., & Rasmussen, B. H. (2018). Bridging gaps in everyday life – a free-listing approach to explore the variety of activities performed by physiotherapists in specialized palliative care. *BMC palliative care*, 17(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0272-x>
- [5] Büntzel, J., Kusterer, I., Rudolph, Y., Kubin, T., Micke, O., & Hübner, J. (2017). Cancer Patients' Knowledge and Acceptance of Physical Activities for Rehabilitation. *In vivo*, 31(6), 1187-1192. <https://doi.org/10.21873/invivo.11188>
- [6] Silver, J. K., Raj, V. S., Fu, J. B., Wisotzky, E. M., Smith, S. R., & Kirch, R. A. (2015). Cancer rehabilitation and palliative care: critical components in the delivery of high-quality oncology services. *Supportive care in cancer*, 23(12), 3633-3643. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2916-1>
- [7] Smith, S. R., Zheng, J. Y., Silver, J., Haig, A. J., & Chevillat, A. (2020). Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective. *Disability and rehabilitation*, 42(1), 8-13. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1514662>
- [8] Kaple, N., Jain, M., Yadav, V., & Bhakane, P. (2022). A Combat Journey With Pulmonary Rehabilitation and Palliative Care in a Patient With Pleural Effusion, Secondary to Metaplastic Breast Carcinoma. *Cureus*, 14(10), e30545. <https://doi.org/10.7759/cureus.30545>
- [9] Gomez, I., Szekanez, É., Szekanez, Z., & Bender, T. (2016). Daganatos betegek fizioterápiája [Physiotherapy of cancer patients]. *Orvosi hetilap*, 157(31), 1224-1231. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30502>
- [10] Tsuchihashi, J., Koya, S., Hirota, K., Koga, N., Narao, H., Tomita, M., Kawaguchi, T., Hashida, R., Nakano, D., Tsutsumi, T., Yoshio, S., Matsuse, H., Sanada, T., Notsumata, K., & Torimura, T. (2021). Effects of In-Hospital Exercise on Frailty in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, 13(2), 194. <https://doi.org/10.3390/cancers13020194>
- [11] Koya, S., Kawaguchi, T., Hashida, R., Hirota, K., Bekki, M., Goto, E., Yamada, M., Sugimoto, M., Hayashi, S., Goshima, N., Yoshiyama, T., Otsuka, T., Nozoe, R., Nagamatsu, A., Nakano, D., Shirono, T., Shimose, S., Iwamoto, H., Niizeki, T., Matsuse, H., ... Torimura, T. (2019). Effects of in-hospital exercise on sarcopenia in hepatoma patients who underwent transcatheter arterial chemoembolization. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 34(3), 580-588. <https://doi.org/10.1111/jgh.14538>
- [12] Uster, A., Ruehlin, M., Mey, S., Gisi, D., Knols, R., Imoberdorf, R., Pless, M., & Ballmer, P. E. (2018). Effects of nutrition and physical exercise intervention in palliative cancer patients: A randomized controlled trial. *Clinical nutrition*, 37(4), 1202-1209. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.027>
- [13] Morales, J. S., Valenzuela, P. L., Velázquez-Díaz, D., Castillo-García, A., Jiménez-Pavón, D., Lucia, A., & Fiuza-Luces, C. (2021). Exercise and Childhood Cancer-A Historical Review. *Cancers*, 14(1), 82. <https://doi.org/10.3390/cancers14010082>
- [14] Mishra, S. I., Scherer, R. W., Snyder, C., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., & Topaloglu, O. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(8), CD008465. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008465.pub2>
- [15] Schmitz, K. H., Campbell, A. M., Stuver, M. M., Pinto, B. M., Schwartz, A. L., Morris, G. S., Ligibel, J. A., Chevillat, A., Galvão, D. A., Alfano, C. M., Patel, A. V., Hue, T., Gerber, L. H., Sallis, R., Gussani, N. J., Stout, N. L., Chan, L., Flowers, F., Doyle, C., Helmrich, S., ... Matthews, C. E. (2019). Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(6), 468-484. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>
- [16] Eyigor, S., & Akdeniz, S. (2014). Is exercise ignored in palliative cancer patients?. *World journal of clinical oncology*, 5(3), 554-559. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.554>
- [17] Eyigor, S., & Kanyilmaz, S. (2014). Exercise in patients coping with breast cancer: An overview. *World journal of clinical oncology*, 5(3), 406-411. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.406>
- [18] Furmaniak, A. C., Menig, M., & Markes, M. H. (2016). Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD005001. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005001.pub3>
- [19] Garcia, M. B., Ness, K. K., & Schadler, K. L. (2020). Exercise and Physical Activity in Patients with Osteosarcoma and Survivors. *Advances in experimental medicine and biology*, 1257, 193-207. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-030-43032-0_16)
- [20] Huber, M. K., Wilson, C. M., & Li, N. Y. (2021). Acute Palliative Physical Therapy Services for a Patient With Metastatic Rectal Cancer and Subsequent Spinal Cord Compression. *Cureus*, 13(9), e17691. <https://doi.org/10.7759/cureus.17691>
- [21] Chevillat, A. L., Morrow, M., Smith, S. R., & Basford, J. R. (2017). Integrating Function-Directed Treatments into Palliative Care. *PM & R*, 9(9S2), S335-S346. <https://doi.org/10.1016/j.pmjr.2017.07.073>
- [22] Kowalski S. L. (2016). Physical Therapy and Exercise for Hospice Patients. *Home healthcare now*, 34(10), 563-568. <https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000468>
- [23] Okamura, H. (2011). Importance of rehabilitation in cancer treatment and palliative medicine. *Japanese journal of clinical oncology*, 41(6), 733-738. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr061>
- [24] Pergolotti, M., Deal, A. M., Williams, G. R., Bryant, A. L., McCarthy, L., Nyrop, K. A., Covington, K. R., Reeve, B. B., Basch, E., & Muss, H. B. (2019). Older Adults with Cancer: A Randomized Controlled Trial of Occupational and Physical Therapy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(5), 953-960. <https://doi.org/10.1111/jgs.15930>
- [25] Gallegos-Kearin, V., Knowlton, S. E., Goldstein, R., Mix, J., Zafonte, R., Kwan, M., Silver, J., & Schneider, J. C. (2018). Outcome Trends of Adult Cancer Patients Receiving Inpatient Rehabilitation: A 13-Year Review. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 97(7), 514-522. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000911>
- [26] Padgett, L. S., Asher, A., & Chevillat, A. (2018). The Intersection of Rehabilitation and Palliative Care: Patients With Advanced Cancer in the Inpatient Rehabilitation Setting. *Rehabilitation nursing*, 43(4), 219-228. <https://doi.org/10.1097/rnj.0000000000000171>

- [27] Raj, V. S., Silver, J. K., Pugh, T. M., & Fu, J. B. (2017). Palliative Care and Psychiatry in the Oncology Care Spectrum: An Opportunity for Distinct and Collaborative Approaches. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 28(1), 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.08.006>
- [28] Fordham, B., Smith, T. O., Lamb, S., Morris, A., & Winter, S. C. (2022). Patient and physiotherapist perceptions of the Getting Recovery Right After Neck Dissection (GRRAND) rehabilitation intervention: a qualitative interview study embedded within a feasibility trial. *BMJ open*, 12(11), e064269. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064269>
- [29] Jensen, W., Bialy, L., Ketels, G., Baumann, F. T., Bokemeyer, C., & Oechsle, K. (2014). Physical exercise and therapy in terminally ill cancer patients: a retrospective feasibility analysis. *Supportive care in cancer*, 22(5), 1261-1268. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2080-4>
- [30] Brennan, L., Sheill, G., O'Neill, L., O'Connor, L., Smyth, E., & Guinan, E. (2022). Physical Therapists in Oncology Settings: Experiences in Delivering Cancer Rehabilitation Services, Barriers to Care, and Service Development Needs. *Physical therapy*, 102(3), p2ab287. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab287>
- [31] Pyszora, A., Budzyński, J., Wójcik, A., Prokop, A., & Krajnik, M. (2017). Physiotherapy programme reduces fatigue in patients with advanced cancer receiving palliative care: randomized controlled trial. *Supportive care in cancer*, 25(9), 2899-2908. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3742-4>
- [32] Punzalan, M., & Hyden, G. (2009). The role of physical therapy and occupational therapy in the rehabilitation of pediatric and adolescent patients with osteosarcoma. *Cancer treatment and research*, 152, 367-384. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0284-9\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0284-9_20)
- [33] Hinz, A., Weis, J., Faller, H., Brähler, E., Härter, M., Keller, M., Schulz, H., Wegscheider, K., Koch, U., Geue, K., Götze, H., & Mehner, A. (2018). Quality of life in cancer patients—a comparison of inpatient, outpatient, and rehabilitation settings. *Supportive care in cancer*, 26(10), 3533-3541. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4211-4>
- [34] Lee, C. H., Kim, J. K., Jun, H. J., Lee, D. J., Namkoong, W., & Oh, J. H. (2018). Rehabilitation of Advanced Cancer Patients in Palliative Care Unit. *Annals of rehabilitation medicine*, 42(1), 166-174. <https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.1.166>
- [35] Coletta, A. M., Campbell, A., Morris, G. S., & Schmitz, K. H. (2020). Synergy Between Licensed Rehabilitation Professionals and Clinical Exercise Physiologists: Optimizing Patient Care for Cancer Rehabilitation. *Seminars in oncology nursing*, 36(1), 150975. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.150975>
- [36] Hunter, E. G., Gibson, R. W., Arbesman, M., & D'Amico, M. (2017). Systematic Review of Occupational Therapy and Adult Cancer Rehabilitation: Part 1. Impact of Physical Activity and Symptom Management Interventions. *The American journal of occupational therapy*, 71(2), 7102100030p1-7102100030p11. <https://doi.org/10.5014/ajot.2017.023564>
- [37] Hunter, E. G., Gibson, R. W., Arbesman, M., & D'Amico, M. (2017). Systematic Review of Occupational Therapy and Adult Cancer Rehabilitation: Part 2. Impact of Multidisciplinary Rehabilitation and Psychosocial, Sexuality, and Return-to-Work Interventions. *The American journal of occupational therapy*, 71(2), 7102100040p1-7102100040p8. <https://doi.org/10.5014/ajot.2017.023572>
- [38] Yeo, S. M., Oh, J. H., Yu, H. J., Sinn, D. H., & Hwang, J. H. (2022). The effect of mHealth-based exercise on Insulin Sensitivity for patients with Hepatocellular carcinoma and insulin resistance (mISH): protocol of a randomized controlled trial. *Trials*, 23(1), 930. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06858-w>
- [39] McNeely, M. L., Dolgoy, N., Onazi, M., & Suderman, K. (2016). The Interdisciplinary Rehabilitation Care Team and the Role of Physical Therapy in Survivor Exercise. *Clinical journal of oncology nursing*, 20(6 Suppl), S8-S16. <https://doi.org/10.1188/16.CJON.S2.8-16>
- [40] Sharma, R., Molinares-Mejia, D., Khanna, A., Maltser, S., Ruppert, L., Wittry, S., Murphy, R., Ambrose, A. F., & Silver, J. K. (2020). Training and Practice Patterns in Cancer Rehabilitation: A Survey of Physiatrists Specializing in Oncology Care. *PM & R*, 12(2), 180-185. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12196>
- [41] Tsuji T. (2022). Rehabilitation for elderly patients with cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 52(10), 1097-1104. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac139>
- [42] Cho, S., Chung, S. H., Kang, M., Jo, A., Sim, S. H., Kim, Y. J., & Yang, E. J. (2021). Underutilisation of Physical Rehabilitation Therapy by Cancer Patients in Korea: a Population-based Study of 958,928 Korean Cancer Patients. *Journal of Korean medical science*, 36(46), e304. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e304>
- [43] Bunare, A., Weldegebreal, F., Habte, S., Ketema, I., & Worku, T. (2022). Utilization of Rehabilitation Services and Associated Factors Among Adults with Cancer Diagnoses at Hawassa Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia. *Patient preference and adherence*, 16, 1571-1580. <https://doi.org/10.2147/PPA.S370923>
- [44] Volaklis, K. A., Halle, M., & Tokmakidis, S. P. (2013). Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. *Wiener klinische Wochenschrift*, 125(11-12), 297-301. <https://doi.org/10.1007/s00508-013-0365-8>
- [45] Wittry, S. A., Lam, N. Y., & McNalley, T. (2018). The Value of Rehabilitation Medicine for Patients Receiving Palliative Care. *The American journal of hospice & palliative care*, 35(6), 889-896. <https://doi.org/10.1177/1049909117742896>
- [46] Zopf, E. M., Baumann, F. T., & Pfeifer, K. (2014). Körperliche Aktivität und körperliches Training in der Rehabilitation einer Krebserkrankung [Physical activity and exercise recommendations for cancer patients during rehabilitation]. *Die Rehabilitation*, 53(1), 2-7. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334916>
- [47] Zyzniewska-Banaszak, E., Kucharska-Mazur, J., & Mazur, A. (2021). Physiotherapy and Physical Activity as Factors Improving the Psychological State of Patients With Cancer. *Frontiers in psychiatry*, 12, 772694. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.772694>