



INTERNATIONAL HUMANITARIAN UNIVERSITY

Faculty of Dentistry and Pharmacy

Faculty of Medicine and Public Health

Modern Problems of Pharmacology, Cosmetology and Aromology **PROCEEDINGS**

**XIth Scientific and
practical conference
dedicated to**

100th birth anniversary

Lyudmila Yosypivna

Aleynikova

(1923 — 1981)

September 22, 2023.

Odessa





Основні праці професора Л. Й. Алейникової:

- Застосування новокаїнамідів при суправентрикулярних розладах ритму, що ускладнюють інфаркт міокарда. (1969);
- Значення прогнозування результату інфаркту міокарда для успішної реабілітації хворих. (1975);
- Передінфарктні стани. (1976);
- Кому загрожує інфаркт міокарда. (1977, 1981);
- Про диспансерне спостереження здорових і хворих на ішемічну хворобу серця моряків. (1978).



МІЖНАРОДНИЙ ГУМАНІТАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет стоматології та фармації
Факультет медицини та громадського здоров'я

Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології

**XI Науково-
практична
конференція
присвячена
100-річчю з дня
народження
Людмили Йосипівни
Алейникової
(1923 — 1981)**



22 вересня 2023 р.



INTERNATIONAL HUMANITARIAN UNIVERSITY

Faculty of Dentistry and Pharmacy

Faculty of Medicine and Public Health

PROCEEDINGS

11th Scientific and Practical Conference

***"Modern problems of pharmacology, cosmetology
and aromology"***



МІЖНАРОДНИЙ ГУМАНІТАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет стоматології і фармації
Факультет медицини та громадського здоров'я

МАТЕРІАЛИ

XI Науково-практичної конференції

***«Сучасні проблеми фармакології, косметології
та ароматології»***



**Присвячується
100 річчу з дня народження
Людмили Йосипівни Алейникової
(1923 — 1981),
видатного українського лікаря, кардіолога,
професора, заслуженого діяча науки,
Дню Фармацевта України (16.09.2023)
та
Всесвітньому Дню фармацевта (25.09.2023)**

м. Одеса – 2023

УДК 615(063)
ББК 52.8я43
С 91

Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромології:
Матеріали XI науково-практичної конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження професора Людмили Йосипівни Алейникової (1923 — 1981), видатного українського лікаря, кардіолога, заслуженого діяча науки, Дню Фармацевта України (16.09.2023) та Всесвітньому Дню фармацевта (25.09.2023). м. Одеса, 22 вересня 2023 р. — Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2023. — 105 с.

ISBN 978-966-413-659-1

У збірнику представлені доповіді і повідомлення, подані на XI науково-практичну конференцію «Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромології», присвяченій 100-річчю з дня народження професора Людмили Йосипівни Алейникової (1923 — 1981), видатного українського лікаря, кардіолога, заслуженого діяча науки, Дню Фармацевта України (16.09.2023) та Всесвітньому Дню фармацевта (25.09.2023), яка відбулася в Міжнародному гуманітарному університеті 22 вересня 2023 р.

Редакція, макет: В. А. Бачеріков.

Остання сторінка обкладинки:

Меморіальна дошка. Автор світлини: Г. І. Жукатінська ©

ISBN 978-966-413-659-1

© Факультет стоматології і фармації Міжнародного гуманітарного університету

Адреса: Міжнародний Гуманітарний Університет, Факультет стоматології і фармації, Фонтанська дорога, 25А.

© 2023

Як цитувати:

Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромології». Факультет стоматології і фармації, МГУ, Одеса, 22.09.2023 р. — С.

How to cite:

Proceedings of the Conference "Modern Problems of Pharmacology, Cosmetology and Aromology", September 22, 2023 at the Faculty of Dentistry and Pharmacy, IHU, Odessa, Ukraine. — P.

ПЛЕНАРНІ ДОПОВІДІ

УДК: 378.4 (477.7 – 25 Од.)

Л. Н. Єфременкова¹, Л. А. Ковалевська², С. В. Врублевська³.

ЖИТТЄВИЙ І ТРУДОВИЙ ШЛЯХ ПРОФЕСОРА ЛЮДМИЛИ АЛЕЙНІКОВОЇ. ДО 100-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ.

***Анотація.** У доповіді наведено основні біографічні факти щодо життєвого, трудового та наукового шляху професора Людмили Йосипівни Алейнікової (1923-1981), одної з основоположників одеської школи кардіологів.*

***Ключові слова:** Людмила Йосипівна Алейнікова, кардіологія, організація допомоги, інфаркт міокарда, морська медицина.*

Людмила Алейнікова народилась 21 березня 1923 р. в м. Уфа. Батько її був лікарем, тому рішення вибрати професію лікаря було, можливо, пов'язане з прикладом батька. В 1940 р. Л. Алейнікова вступила до Московського медичного інституту і після його закінчення в 1944 р. направлена на роботу до Одеси.

В 1944 р. мешканці Одеси потерпали від повоєнної розрухи, голоду, дистрофії, інфекційних хвороб. Молодого лікаря направили ординатором в клініку пропедевтики внутрішніх хвороб. Не вистачало їжі, медикаментів, фахівців усіх рівнів, починаючи з лікарів і закінчуючи санітарками, тому роботи було дуже багато. Молодий лікар Л. Алейнікова не цуралась ніякої роботи, що пов'язана з лікувальним процесом, хоч іноді доводилось виконувати не лише лікарські функції.

В 1944 – 49 рр. Л. Й. Алейнікова була ординатором клініки пропедевтики внутрішніх хвороб, в 1953- 61 рр. – асистент, 1961-1966 рр. – доцент, з 1968 р. прийняла посаду професора та завідуючої кафедри госпітальної терапії.

В 1957 р. Л. Й. Алейнікова захистила кандидатську дисертацію, що була присвячена лікуванню гіпертонічної хвороби та стенокардії, і вже в 1966 р. захистила докторську дисертацію «Матеріали до виявлення та попередження коронарного тромбозу», присвячену діагностиці та лікуванню тромбозу коронарних артерій.

В 1968 р. доктор медичних наук Л. Й. Алейнікова стала професором та завідуючою кафедрою госпітальної терапії. У зв'язку зі зростанням кількості хворих на хвороби серцево-судинної системи ставало все більш актуальним питання лікування ішемічної хвороби серця і особливо її гострих форм (передінфарктного стану за тодішньою класифікацією та інфаркту міокарда). Важливою проблемою при гострих формах ішемічної хвороби серця (ІХС) є

¹ д. мед. наук, завідувача кафедрою внутрішніх хвороб МГУ (м. Одеса)

² д. мед. наук, проректор з науково-лікувальної роботи МГУ (м. Одеса)

³ канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб МГУ (м. Одеса)

швидкість надання медичної допомоги, оскільки основна частина несприятливих подій відбувається в перші хвилини та години виникнення інфаркту міокарда.

Зважаючи на необхідність посилення уваги до лікування ІХС, в 1969 р. Людмила Йосипівна організувала в м. Одесі систему медичної допомоги хворим з тромбозами коронарних артерій. Ця система включала спеціалізовану «Швидку допомогу», реанімаційне відділення для хворих з гострим інфарктом міокарда, стаціонарний та санаторний етапи реабілітації, логістичні маршрути транспортування пацієнта на всіх етапах надання допомоги. «Швидка допомога» і всі структурні елементи стаціонарного етапу лікування та санаторного етапу реабілітації були обладнані відповідною апаратурою, і, що найважливіше, відповідним чином підготовленими кваліфікованими лікарями. Ці засоби дозволили значно покращити результати лікування та реабілітації хворих з ІХС. У 2013 році рішенням Одеської міської ради Міській клінічній лікарні №3 надано ім'я професора Л. Й. Алейнікової.



Будівля Міської клінічної лікарні №3 ім. професора Л. Й. Алейнікової»

Працюючи тривалий час в приморському місті, де значна частина населення пов'язана з морською справою, Людмила Йосипівна не могла залишитись осторонь питань морської медицини. Професор Л. Й. Алейнікова вивчала адаптацію людського організму до умов світового океану, особливості перебігу хвороб серцево-судинної системи у моряків, поширеність та особливості перебігу хвороб інших органів та систем у моряків. Вона впроваджувала регулярні медогляди плавскладу та дистанційний моніторинг стану серцево-судинної системи моряків за допомогою ЕКГ, була головою проблемної комісії з морської медицини МОЗ України та Південного центру АН УРСР.

Багато уваги Людмила Йосипівна приділяла підготовці студентів – майбутніх лікарів та викладачів, які продовжили б підготовку молодих фахівців. Її студенти до сьогоднішнього дня з великою теплотою згадують ті лекції, які

читала професор Л. Й. Алейнікова. Під керівництвом професора Л. Й. Алейнікової захищено декілька десятків дисертацій, вона є родоначальником школи одеських кардіологів та автором близько 200 друкованих праць, зокрема, двох монографій у галузі кардіології.

Творча та плідна праця професора Л. Й. Алейнікової відзначена високими урядовими нагородами: Заслужений діяч науки УРСР – 1978 р., Лауреат Державної премії УРСР – 1980 р.

Людмила Йосипівна дуже любила мистецтво, музику, театр, і цю різносторонність прививала своїм учням. Людмила Йосипівна Алейнікова пішла з життя 17 травня 1981 р., залишивши після себе світлу пам'ять про прекрасного фахівця, кваліфікованого, вимогливого і доброзичливого викладача та про прекрасну людину. І цю пам'ять всі її учні пронесуть через все своє життя.

Efremenkova L. N., Kovalevska L. A., Vrublevska S. V. Life and career path of Professor Lyudmila Aleynikova. To the 100th anniversary of the birth.

Abstract: *The report presents biographical facts from the labor and scientific life professor Liudmyla Yosypivna Aleinikova (1923-1981), on the founders of Odessa school of cardiologists.*

Key words: *Liudmyla Yosypivna Aleinikova, cardiology, myocardial infarction, organization of assistance, marine medicine.*

UDC 615.243:616.33-002:616.329-002

Y. E. Bykova¹, V. A. Malinovskii².

DRUGS FOR THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER OF THE STOMACH AND DUODENUM AND REFLUX ESOPHAGITIS

Abstract. *Drugs for the treatment of peptic ulcer of the stomach, duodenum and reflux esophagitis have been studied. The pharmacological effects and mechanisms of the action of drugs such as antibiotics, proton pump inhibitors, H₂-histaminoblocators, antacid drugs, alginates and gastrocytoprotectors are described. The protocols of eradication therapy of helicobacteriosis are also given.*

Key words: *gastroenterology, peptic ulcer, Helicobacter pylori.*

Among the modern urgent problems of gastroenterology medicine, one of the leading places belongs. In Ukraine, the incidence of digestive organs in prevalence occupies 3rd place (more than 9%), and in total incidence-the 7th (about 4%), and the share of gastroduodenal diseases in the total structure of the gastrointestinal tract pathology is about 40% [1].

According to the State Statistics Service of Ukraine and the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine for the period 1995-2018 indicators of

¹ A third-year student of Faculty of Dentistry and Pharmacy, International Humanitarian University (Odessa).

² PhD in biological sciences, associate professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Faculty of Dentistry and Pharmacy, International Humanitarian University (Odessa).

the incidence and prevalence of diseases of the digestive organs of the population of Ukraine decreased by 9.4% and 10.1%, respectively [2]. This is explained to a large extent by the achievements of modern science, the experience of effective diagnosis and treatment of diseases of the digestive system, and the introduction of new drugs into the practice of new drugs. The opening of *Helicobacter Pylori* and some other bacteria and viruses is the basis for revising previous ideas not only about etiology and pathogenesis, but also about the methods of treating these diseases. Most of the gastroenterological patients need complex medical therapy aimed at various parts of the regulation of the function of the digestive tract [3].

Patient disease of the stomach and duodenum is an infectious chronic disease (recognized by the Kyoto and Maastricht consensus-5 of 2015 and 2016, respectively) [4], which is due primarily by the introduction of the gastrointestinal of the gastrointestinal tract *Helicobacter pylori* in the mucous membrane of the gastrointestinal a set of pathogenicity factors that are found in 95% of cases in in patients with duodenal ulcer, in 70-80% of cases in patients with stomach peptic ulcer and 60-70% of cases with stomach cancer [5]. The accompanying peptic ulcers caused by increased generally initiated by helicobacteriosis. However, the increased secretion of HCl can be prompted by excessive alcohol use, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), constant and prolonged hunger, which continues stress and malnutrition, but not necessarily leading to peptic ulcer [6].

To date, there are a significant number of drugs of the stomach and duodenal ulcer proposed for the treatment of peptic ulcer. However, the accumulated clinical experience reduces their effective use to a limited set of drugs, proven combinations and use schemes. First of all, a significant step was taken in changing the principles of treatment, which is primarily associated with the discovery of the etiological role of *Helicobacter pylori*, rethinking the pathogenesis of this disease and combined use of antibiotics, inhibitors of proton pump, H₂-gastaminobaminoblocators, as well as at least the use of antacids, alginates and gastrocytoprotectors, Which are mainly indicated in the treatment of reflux esophagitis. As a result, there was a decrease in the frequency of peptic ulcer and hospitalization of patients with uncomplicated forms of the disease [7; 2].

Antibiotics are the main drugs for *Helicobacter Pylori* eradication in patients with stomach and duodenal ulcer. The group of the most effective antibiotics includes: clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, tetracycline, levofloxacin and rifabutin. However, a number of *Helicobacter* strains show resistance to antibiotics of different groups. So in Europe and Asia, the level of resistance to clarithromycin is from 15 to 50%, resistance to fluoroquinolones ranges from 2-20%, and the resistance to metronidazol used in the framework of 8-80%. In Ukraine, the predicted resistance to clarithromycin is <15%, and to metronidazole - > 30% [4].

Proton pump inhibitors (PPIs) - H⁺/K⁺-ATP-ase of parietal cells of the founding glands effectively suppress the products of hydrochloric acid in the stomach. These include omeprazole, pantoprazole, rabeprazole and combined patented drugs Omez D (omeprazole and domperidone), Lancid (lansoprazole and domperidone).

Their antisecretory effect is realized by direct action on the synthesis of hydrochloric acid. The functioning of the acid pump is the final stage of biochemical processes inside the parietal cell, the result of which is the secretion of hydrogen ions into the lumen of the stomach and the production of hydrochloric acid, acting on this stage by stopping the release of hydrogen ions, PPIs cause maximum inhibition of acid formation. These drugs are characterized by the phenomenon of functional cumulation - due to the irreversibility of inhibition of the proton pump during course administration, the effect is accumulated, and not the drug. PPIs also have anti-*Helicobacter pylori* activity - direct bacteriostatic due to inhibition of urease and ATP synthesis by *H. pylori* and indirect action due to changes in pH in different parts of the stomach. PPIs have a high safety profile for treatment courses not exceeding 3 months [8].

H₂-histamine blockers. This is a group of drugs for the treatment of acid-dependent diseases by blocking type 2 histamine receptors on the gastric mucosa. There are five generations of drugs in the group of H₂-histamine receptor blockers: I generation - cimetidine (now not used); II generation - ranitidine; III generation - famotidine; IV generation - nizatidine; V generation - roxatidine. Due to the competitive blockade of H₂-histamine receptors in the gastric mucosa, the drugs suppress the production of hydrochloric acid - both basal and stimulated by food, histamine, gastrin, and to a lesser extent acetylcholine, and also reduce the activity of pepsin. Also, all H₂-histamine blockers contribute to the activation of blood circulation in the gastric mucosa, increase the secretion of bicarbonates, contribute to the restoration of epithelial cells of the gastric mucosa and increase the synthesis of prostaglandins in the mucous membrane. H₂-blockers inhibit mast cell degranulation, reduce the histamine content in the periulcerous zone, and increase the number of DNA-synthesizing epithelial cells, thereby stimulating reparative processes [8].

Antacids. These are drugs that, as a result of chemical reactions, neutralize or buffer the acid present in the stomach without affecting its production. These include: magnesium preparations (Almagel), aluminum preparations (Phosphalugel), a combination of aluminum and magnesium preparations (Maalox), antacids in combination with alginate (Gaviscon). There are systemic antacids (sodium bicarbonate, sodium citrate), which are now rarely used, and non-systemic antacids (magnesium oxide, magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium trisilicate, aluminum hydroxide), which are insoluble in water and practically not adsorbed in the gastrointestinal tract. In the process of neutralization of gastric juice, hydrochloric salts are formed, which, reacting with the carbonate of intestinal juice and pancreatic juice, form hydroxide or carbonate of the primary salt. Thus, the body does not lose either cations (H^+) or anions (HCO_3^-) and there are no changes in the acid-base state.

Alginates. Despite the similarity of the therapeutic effect (elimination of heartburn), the pharmacodynamics of alginates differs significantly from most antacids. This is due to the uniqueness of their chemical structure and pharmacological action. The presence of alginic acid, present in sodium alginate, explains the main

pharmacological and clinical effects of the drugs. When the drug interacts in the presence of sodium or potassium bicarbonate with gastric HCl, dioxide is formed, which is captured by the gel. The gel with dioxide forms foam and floats on the surface of the stomach, creating a kind of gel barrier, or "raft", which prevents further acid and pepsin from entering the esophageal mucosa. Alginate is capable of reducing the number of pathological refluxes for a long time, more than 4.5 hours, has sorption properties relative to retained duodenal reflux, which makes it possible to protect the mucosa of the distal esophagus from the aggressive reflux environment [8].

Gastrocytoprotectors. This is a combined group of drugs that protect the gastric mucosa from the damaging effects of chemical and physical factors. They are classified into film-forming (colloidal bismuth preparations, sucralfate), adsorbing and enveloping (simaldrate), cytoprotective (misoprostol, enprostil), regeneration stimulants (methyluracil, pentoxyl, sea buckthorn oil, cinnamon rosehip oil, preparations of high delusion roots, solcoseryl, gastrofarm, etc.). Mechanisms of action of gastrocytoprotectors: stimulation of the mucosa, changes in the quality characteristics of mucus for greater resistance to aggressive factors, increased secretion of bicarbonates, improved microcirculation in the mucosa, stimulation of the regenerative activity of mucosal cells, film formation for mechanical protection of mucosal defects.

Protocols for the eradication therapy of *Helicobacter pylori*. For the eradication of *Helicobacter pylori*, as the basis for the treatment of gastric and duodenal ulcers, various combination therapy regimens have been proposed and tested, including standard triple, sequential, combined and hybrid modes of weekly and two-week duration. Triple therapy includes omeprazole 20 mg 2 times a day, clarithromycin 0.5 g 2 times a day and amoxicillin 1.0 g 2 times a day. Alternative scheme of the 1st line contains bismuth tripotassium dicitrate 120 mg 4 times a day, omeprazole or pantoprazole 20 mg twice a day, tetracycline 0.5 g 4 times a day, metronidazole 0.5 g 3 times a day. Another 1st line alternative therapy option combines omeprazole 20 mg 2 times a day, amoxicillin 1.0 g 2 times a day, clarithromycin 0.5 g 2 times a day, metronidazole 0.5 g 3 times a day. As a 2nd line therapy in case of failure of the standard triple regimen uses bismuth tripotassium dicitrate 120 mg 4 times a day, omeprazole or pantoprazole 20 mg 2 times a day, levofloxacin 0.5 g 2 times a day, amoxicillin 1.0 g 2 times a day [4].

When using triple standard therapy for 7 days, eradication of *H. pylori* usually occurs in 82.4% of cases. If therapy is continued for 14 days, then positive results are observed in 96.8% of cases, but adverse reactions return, especially bitterness in the mouth, diarrhea or loose stools. However, doubling the dose of omeprazole in the triple standard therapy scheme (40 mg 2 r / day) with a 7-day regimen of therapy makes it possible to achieve success in 89.4% of cases without increasing the frequency of side effects [9].

Thus, the main etiopathological cause of the development of gastric ulcer and duodenal ulcer is a bacterial infection of *Helicobacter pylori*. Due to the fact that Ukraine belongs to the regions with a low level (<15%) of *Helicobacter* resistance to

the antibiotic clarithromycin, the standard triple therapy for stomach and duodenal disease of the 1st line shows very good (about 90%) results. In a small percentage of cases of failure of triple therapy, 2nd-line drugs are prescribed using bismuth, fluoroquinolones, and reserve antibiotics. Traditional antacids, alginates and gastroprotectors are not excluded, but are used mainly in the treatment of reflux esophagitis.

References

1. Раданович Д. С. Особенности терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта в практике семейного врача. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2016. № 21 (394). С. 69.
2. Чорна В.В., Хлестова С.С., Гуменюк Н.І. та ін. Показники захворюваності і поширеності та сучасні погляди на профілактику хвороб. *Вісник ВНМУ*. 2020. Т. 24. № 1. С. 159-164.
3. Крайдашенко О.В., Кремзер О.О., Михайлик О.А. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в гастроентерології: навч. посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2016. 187 с.
4. Березняков И.Г. Современные подходы к терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2019. № 1 (446). С. 35.
5. Воробьев А.А., Быков А.С., Пашков Е.П. и др. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: учебное пособие / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 232 с.
6. Азимова А.Р. Обзор важных лекарственных растений и их эффективность при выздоровлении от язвенной болезни. *Экономика и социум*. 2022. №11 (102). С. 397-400.
7. Пахомова И.Г. Возможности применения метилметионинсульфония хлорида как компонента комбинированной терапии язвенной болезни и гастродуоденитов. *Медицинский совет*. 2018. № 14. С. 28-32.
8. Шоріков Є.І., Шумко Г.І., Хухліна О.С. та ін. Клінічна фармакологія: навч.посібник БДМУ. Вінниця: Нова книга, 2019. 510 с.
9. Макаренко Е.В. Варианты протокола первой линии «ингибитор протонной помпы-кларитромицин-амоксациллин» для проведения эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. *Вестник ВГМУ*. 2005. Том 4. № 3. С. 32-36.

Бикова Ю. Є., Малиновський В. О. Препарати для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки та рефлюкс-езофагіту.

Анотація. Вивчено лікарські засоби для лікування виразкової хвороби шлунка, дванадцятипалої кишки та рефлюкс-езофагіту. Описано фармакологічні ефекти та механізми дії таких груп препаратів, як інгібітори протонної помпи, H2-гістаміноблокатори, антацидні засоби, альгірати та гастроцитопротектори. Наведено також протоколи ерадикаційної терапії гелікобактеріозу.

Ключові слова: гастроентерологія, виразкова хвороба, *Helicobacter pylori*.

Г. І. Жукатинська, Л. А. Ковалевська.
ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ:
У ЧОМУ ІНЕРЦІЯ

***Анотація.** В доповіді обговорені нові рекомендації Європейського товариства кардіологів, вивчено доказові бази рекомендованих препаратів, розглянуто, що будь-який препарат має протипоказання та побічні реакції. В результаті дійшли висновку, про причини інерції.*

***Ключові слова:** серце, бета-адреноблокатори, АРНІ, ІНЗКТГ-2, АМРА, Данагліфлозин, Емпагліфлозин, Юперіо.*

За кожним успішним лікуванням пацієнта стоїть гора знань лікаря. Тому, на нашу думку, вважаємо доречним розглянути у доповіді сучасні рекомендації Європейського товариства кардіологів (СТК, European Society of Cardiology, ESC). Європейським товариством кардіологів для лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) рекомендовані чотири групи препаратів (Табл. 1.) [1]

Таблиця 1. Препарати що рекомендовані ЄТК для лікування ХСН.

Група за біохімічним механізмом дії	Препарат
Бета-адреноблокатори (БАБ)	<i>Бісопролол Карведилол</i>
Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР)	<i>Еплеренон</i>
Ангіотензинових рецепторів та неприлізину інгібітори (АРНІ)	<i>Валсартан/Сакубітрил</i>
Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2)	<i>Данагліфлозин Емпагліфлозин</i>

β-Адреноблокатори

У лікуванні хворих з ХСН різного функціонального класу та зниженою ФВ β-адреноблокатори мають пріоритетне місце. β-Адреноблокатори застосовують у всіх хворих на ХСН II-IV ФК та ФВ ЛШ $<40\%$ для зниження ризику смерті та повторних госпіталізацій разом з іАПФ (БРА) та АМКР (ІА). У рекомендаціях АСС/АНА β-адреноблокатори входять до переліку препаратів, що призначаються на стадії А, тобто пацієнтам, які не мають структурних змін серця або симптомів серцевої недостатності, але з високим ризиком розвитку серцевої недостатності у зв'язку з наявністю факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, вплив кардіотоксичних препаратів. БАБ мають також антиішемічний ефект, більш ефективні у зниженні ризику раптової смерті, їх застосування призводить до швидкого зниження смертності пацієнтів з ХСН.[2]

¹ Студентка 3-ого курсу факультету медицини та громадського здоров'я.

² Проректор з науково-медичної роботи МГУ, професор, д. мед. н.

Таблиця 2. Препарати групи β -адреноблокаторів, їх початкова і цільова дози.

ПРЕПАРАТ	Початкова доза	Цільова доза
Бісопролол (Конкор, Бідол)	1,25 мг 1 р/добу	10 мг 1 р/добу
Карведілол (Ділатренд)	3,125 мг 2 р/добу	25 мг 1 р/добу
Метопролола сукцинат (Беталок ЗОК)	12,5 / 25 мг 1 р/добу	200 мг 1 р/добу
Небіволол (Небілет)	1,25 мг 1 р/добу	10 мг 1 р/добу

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (антагоністи альдостерону)

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (антагоністи альдостерону) рекомендовані всім пацієнтам з ХСН II-IV ФК та ФВ $\leq 40\%$ для зниження ризику госпіталізації через СН та смерть. Препарати повинні призначатися поряд з ІАПФ (АРА) та БАБ (Табл. 3). При застосуванні АМКР у комбінації з ІАПФ можливий розвиток вираженої гіперкаліємії.

Треба звернути увагу, що при гострій СН та Діалізі / термінальній стадії захворювання нирок доза Еплеренону ще не визначена. [3]

Таблиця 3. Стани при яких назначають препарати групи АМКР.

Стан	Спіронолактон, мг/добу	Еплеренон, мг/добу
СН з систолічною дисфункцією ЛШ/після ІМ	25-50	До 50
СН зі збереженням систолічної функції ЛШ	25-50	До 50
Гостра СН	100 (перші 3 дні)	-
Діаліз/термінальна стадія захворювання нирок	12,5-25	-

Ангіотензинових рецепторів та неспрілізину інгібітори (АРНІ).

Представник – Юперіо (Валсартан/Сакубітрил). Інгібітор неспрілізину + блокатор рецепторів ангіотензину II. Препарат одночасно блокує РААС і посилює захисну дію натрійуретичних пептидів (НУП), та показав достовірну перевагу над ІАПФ щодо впливу на смертність і ризик повторних госпіталізацій через декомпенсацію ХСН. Перед призначенням АРНІ у хворого треба провести огляд пацієнта: АТ, електроліти, функції нирок, та оцінити ризики виникнення гіпотензії та ангіоневротичних набряків.

Доказова база АРНІ

На протязі останніх 5 років було проведено декілька досліджень, з яких розглянемо три найважливіших дослідження (Табл. 4.) [4]

Таблиця 4. Результати дослідження ефективності лікування АРНІ.

ДОКАЗОВА БАЗА АРНІ	
<i>Дослідження</i>	<i>Результати</i>
PROVE-HF <i>Рік оприлюднення: 2019</i> <i>Пацієнтів: 1031</i>	<i>проводилось 12 місяців</i> 1. Підвищення ФВЛ; 2. Зниження КДОЛШ; 3. Зниження КСОЛШ; 4. Йде зворотне ремоделювання серця.
PIONEER-HF <i>Рік оприлюднення: 2019</i> <i>Пацієнтів: 887</i>	При використанні АРНІ у пацієнтів з г. декомпенсацією СН (25% хворих при цьому мали гіпотензію), знижується концентрація НП (або НУП).
PARADIGM-HF <i>Рік дослідження: 2016</i> <i>Пацієнтів: 8442</i>	<i>Результати:</i> 1. Зниження ризику первинної кінцевої точки, що включала смерть від СС причин і ОСН; 2. Зниження ризику раптової серцевої смерті; 3. Зниження захворюваності та смертності серед хворих на СН зниження ФВ II-III ФК (NYHA); 4. Поліпшення діастолічної фракції ЛШ (тобто покращення якості життя); 5. Зниження навантаження пов'язаного із шлуночковими аритміями.

Відзначалося, що не обов'язково перед тим, як приписувати АРНІ призначати АА.

ІЗВЕРНІТЬ УВАГУ! При переведенні хворого з іАПФ на АРНІ необхідно суворо дотримуватися 36-годинного періоду вимивання, що дозволить уникнути розвитку ангіоневротичного набряку. Витримувати час при переведенні з БРА на АРНІ не треба.

Побічні реакції АРНІ та як їх уникнути?

АРНІ також має низку побічних реакцій (Табл. 5.)

Таблиця 5. Побічні реакції АРНІ.

Побічні реакції	
Часто:	Рідко (0,1%):
1. Підвищення рівню K^+ в крові; 2. Порушення функції нирок; 3. Зниження АТ.	1. Алергічна реакція (ангіоневротичний набряк); 2. У пацієнтів, які раніше приймали ІАПФ це явище майже не спостерігалось.

Задля ефективного лікування, лікарю треба вміти застерегти прояву побічної реакції та впровадити пацієнту додаткові препарати і надати рекомендації:

1. Підтримувати дієту з низьким вмістом калію

2. Вживати препарати, що зв'язують калій (патіромер і натрію цирконію циклосилікат)
3. Щоб запобігти зниження функцій нирок потрібно дотримуватись таких доз:
 - У пацієнтів із середньотяжкою нирковою недостатністю НН (рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² і < 60 мл/хв /1,73) м² – стандартна початкова доза
 - У пацієнтів з важкою НН (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) - початкову дозу необхідно знизити до 24/26 мг 2 рази на день.

!ЗВЕРНІТЬ УВАГУ! Препарати групи АА протипоказані пацієнтам з важкою НН або з рівнем $K^+ > 5,0$ мекв/дл.

Яким пацієнтам АРНІ буде підходити найкраще ?

1. без гіпотензії;
2. без електролітових порушень;
3. без печінкової дисфункції
4. без анамнезу ангіоневротичного набряку на тлі іАПФ/БРА.

Не забувайте, що при призначенні АРНІ необхідний паралельний моніторинг: а) функцій нирок; б) рівня йонів K^+ ; АД.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2)

Представники: Дапагліфлозин; Емпагліфлозин

ІНЗКТГ-2 використовують для лікування хворих на ХСН зі зниженою ФВ, незалежно від наявності ЦД. Спостерігається зниження ризику серйозних несприятливих подій (госпіталізація або смерть).

Позитивний вплив може бути обумовлен:

- стимуляцією діурезу та Na^+ -урезу;
- зниженням АТ;
- зниженням ригідності судин;
- змінами метаболізму міокарда (у бік утилізації кетонових тіл).

!ЗВЕРНІТЬ УВАГУ! ОБЕРЕЖНО ІНЗКТГ-2 застосовувати у хворих з більш низькими цифрами рШКФ, бо протягом 1-ого року застосування спостерігалось легке зниження функцій нирок.

З обережністю треба назначати Емпагліфлозин пацієнтам з такими захворюваннями: печінкова недостатність тяжкого ступеня, інфекції сечовидільної системи, підвищення показника гематокриту.[5]

Доказова база ІНЗКТГ-2

Доказова база ІНЗКТ-2 включає в себе ряд досліджень, декілька з яких розглянуті у Табл. 6.

Таблиця 6. Результати досліджень лікування ІНЗКТГ-2.

Доказова база ІНЗКТГ-2	
<i>Дослідження</i>	<i>Результати</i>
ДАРА-НГ (дапагліфлозин)	- Знизився ризик погіршення СН або смерті від СС причин [6].

Завершено: 2019 р.

Кількість пацієнтів: 4744

DEFINE-HF
(дапагліфлозин)

Завершено: 2019

Кількість пацієнтів: 510

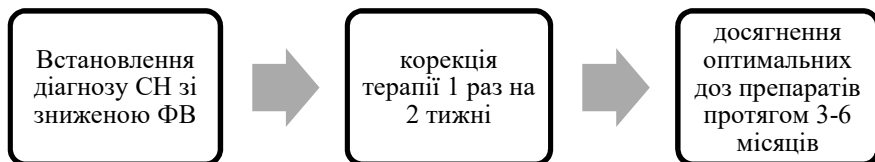
EMPEROR Reduced
(емпагліфлозин)

Оприлюднено: 2020

Кількість пацієнтів: 3730

- зросло число хворих з поліпшенням стану пов'язаного з СН;
- знизилась концентрації НП незалежно від наявності ЦД.
- знижує ризик комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть від СС причин та ГСН; сповільнює темпи зниження рШКФ. [7]

Алгоритм початку терапії та збільшення доз препаратів групи ІНЗКТГ-2.



Необхідний контроль!

1. Клінічний статус хворого;
2. Рівень АТ;
3. Функція нирок;
4. Рівень електролітів.

Повторне оцінювання функцій шлуночків серця проводити через 3-6 місяців після досягнення цільової максимальної дози НОТ.

Таблиця 7. Побічні реакції ІНЗКТГ-2.

Побічні реакції ІНЗКТГ-2	
Часто:	Рідко:
У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, найчастіше – грибкові інфекції сечостатевого тракту та органів.	1. Запаморочення (через зниження АТ); 2. Зниження функції нирок; 3. Діабетичний кетоацидоз; 4. Глюкозурія.

Причини інерції

Як результат нашого дослідження нижче наведені найбільші причини інерції у лікуванні ХСН:

- Непоінформованість про останні рекомендації ЕТК щодо лікування ХСН;
- Висока ціна препаратів;
- Різноманітність побічних реакцій;
- Недостатність знань про ефективність препарату;
- Відсутність комплаєнсу в лікуванні.

Висновки

Кожний з розглянутих препаратів має свої показання та переваги, які роблять їх специфічними для хворих з ХСН різного функціонального класу та зниженою ФВ. Основою для правильно назначеної терапії є детально розглянуті

доказові бази та публікації, що найбільш актуально для нових препаратів та зменшення побічних реакцій. У цьому контексті, велику допомогу можна отримати із новітніх досліджень та рекомендацій Європейського товариства кардіологів.

Література

1. European Society of Cardiology. <https://www.escardio.org/> (Last accessed: 02.09.2023)
2. Pathak A., Mrabeti S. β -Blockade for Patients with Hypertension, Ischemic Heart Disease or Heart Failure: Where are We Now? Vasc Health Risk Manag. 2021 Jun 8;17:337-348. doi: 10.2147/VHRM.S285907. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34135591/> (Last accessed: 02.09.2023)
3. Купко Н. Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон: вплив на серцево-судинну патологію та профіль безпеки. <https://health-ua.com/article/44935-antagonst-mneralokortikodnih-retseptorv-eplerenon--vpliv-na-sertcevosudinnu> (Дата звернення: 02.09.2023).
4. Januzzi J. L., Prescott M. F., Butler J., et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA. 2019; 322(11):1085–1095. doi:10.1001/jama.2019.12821 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2749476> (Last accessed: 02.09.2023)
5. McMurray J. J. V., Solomon S. D., Inzucchi S. E., Køber L., et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. (Last accessed: 02.09.2023) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535829/>
6. Docherty K. F., Jhund P. S., Inzucchi S. E., Køber L., et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. Eur Heart J. 2020 Jul 1;41(25):2379-2392. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221582/> (Last accessed: 02.09.2023)
7. Воронков Л. Г., Чендей Т. В. Нова реальність: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу як невід'ємний компонент сучасної фармакотерапії хронічної серцевої недостатності. Український Медичний Часопис, 5 (145) – IX/X 2021. С. 25-27. doi: 10.32471/umj.1680-3051.145.219239 www.umj.com.ua/uk/publikatsia-219239-nova-realnist-ingibitori-natrijzalezhnogo-kotransportera-glyukozi-2-go-tipu-yak-nevid-yemnij-komponent-suchasnoyi-farmakoterapiyi-hronichnoyi-sertsevoyi-nedostatnosti (Дата звернення: 02.09.2023).

Kovalevska L. A., Zhukatinska G. I. Treatment of chronic heart failure: What is the inertia?

Abstract. The report reviewed the new ESC guidelines, studied the evidence base of the recommended drugs, and proved that any drug has contraindications and adverse reactions. As a result, we concluded what are the causes of inertia.

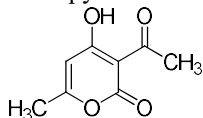
Key words: heart, beta-blockers, ARNI, SGLT2, AMR, Dapagliflozin, Empagliflozin, Superio.

Valeriy Bacherikov¹, Yevhen Zlatov², Larisa Derkach.²**BIOLOGICAL ACTIVITIES OF DEHYDROACETIC ACID DERIVATIVES**

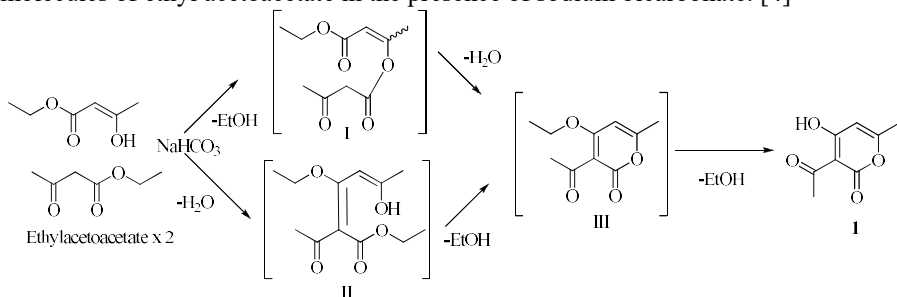
Abstract. The concise review addresses the issues about a biological activities of derivatives of 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (dehydroacetic acid), which exhibiting antimicrobial, antibacterial, antifungal activity and induced apoptosis in human ovarian carcinoma cells. Due to the structural features and high reactivity of dehydroacetic acid, it is promising to use this molecule as scaffold and synthesize various derivatives in order to search for highly active drugs.

Keywords: dehydroacetic acid, derivatives, biological activities, antimicrobial and antibacterial action.

Dehydroacetic acid (3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one, **1**, DHA) [1, 2], and its derivatives belong to class of pyrone heterocycles.

**1, DHA**

Dehydroacetic acid (DHA) was isolated from flower anthers of *Solandra nitida* (*Solanaceae*) and it was probably the specific metabolite of acetoacetate. [3] The laboratory method for the synthesis of DHA was based on the condensation of two molecules of ethyl acetoacetate in the presence of sodium bicarbonate. [4]

**Scheme 1. Synthesis of DHA.**

Reagents and conditions: ethyl acetoacetate, NaHCO₃, heating 200-210 °C, 7-8 h

The reaction mechanism had not been investigated in details, but it was possible to hypothesize that one of the two ethyl acetoacetate molecules reacted in the form of a ketone tautomer, and the other in the form of an enol (Scheme 1). The intermediate II, or the less likely intermediate I, undergoes intramolecular cyclization

¹ Department of Medicinal Chemistry and Biology, International Humanitarian University

² Physico-Chemical Institute named after O. V. Bogatsky, NAS of Ukraine

with the formation of the intermediate 3-acetyl-4-ethoxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (III), which was stabilized by the elimination of ethanol.

The DHA molecule can exist in several tautomeric forms. A detailed NMR study of tautomerism and molecular modeling with AM1 method led to the conclusion that molecule of DHA exists as the 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one in solution and in the solid state. [5] In this form, the DHA molecule has the most extended conjugation system, does not contain exocyclic multiple C-C bonds, [2] and the ring as a whole has some degree of aromaticity and intramolecular hydrogen bond as a stabilizing factors.

A feature of the DHA structure is the presence of a β -dicarbonyl fragment in at least three tautomers considered, [2] which determines the high ability of the DHA and the corresponding derivatives to form chelate complexes with a number of metal cations. [6-15] Moreover, the DHA and correspondingly substituted derivatives formed complex compounds with BF_3 and anions. [16-18] Another important feature of DHA is its high reactivity and the possibility of obtaining various derivatives that exhibit important biological activities.

The biological activity of DHA attracted the attention of researchers as early as the middle of the last century, when a series of articles was published on general pharmacology and mechanism of action [19], detoxication and effects on renal function [20], acute and chronic toxicity [21], and a discussion of the classical parameters of bioactive compounds, namely estimation of absorption and distribution [22]. DHA is currently used as an antiseptic in cosmetics and other products due to its antifungal and bactericidal properties, antimicrobial preservative, powerful against bacteria, yeasts and molds. [2]

The molecule of DHA is highly reactive and is important in medicinal chemistry area as a starting compound for the synthesis of various derivatives. Reactivity of dehydroacetic acid, including classical reactions, preparation of new heterocyclic systems, transformations into other carbocyclic systems, and biological activity data up to 2017 were reviewed in detail. [2] In this report, we reviewed reports on the synthesis of derivatives and their biological activity from 2017 to the first half of 2023.

To expand the theoretical knowledge about the complexation of various ligands, which can be used in the field of drug development, the anion-binding properties of a series of derivatives of dehydroacetic acid comprising amide or urea subunits were synthesized and investigated. The process of complexation with dihydrogen phosphate and acetate anions and the influence of a polar solvent were studied experimentally by NMR and theoretical computational (Monte Carlo conformational search) techniques. [17]

In the development of new antibacterial agents in order to overcome bacterial resistance, it was found that a number of enamines synthesized by the interaction of DHA with various amines also demonstrated broad-spectrum antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Some compounds ($\text{R} = \text{Me}$ and

Ph) showed even high activity and prevented the growth of both *E. coli* and *S. aureus* to a greater extent than DHA. [23]

Several optical and spectral methods, namely by amyloid-sensitive fluorescent dye based assay, scanning electron microscopy, fluorescent and absorption spectroscopies, have studied the influence on insulin fibril formation the three Zr phthalocyanines bearing dehydroacetic acid residue and its condensed derivatives as out-of-plane ligands. The presence of Zr phthalocyanines was shown to modify the fibril formation and the morphology of fibrils formed in the presence of the Zr phthalocyanines was different from that of free insulin and was dependent on the structure of out-of-plane ligands. [24]

DHA forms cinnamoyl derivatives (II) with aromatic aldehydes under Claisen-Schmidt condensation conditions. [12, 25-27] DHA, its derivatives, and the metal complexes demonstrated antimicrobial/antibacterial, [10, 23, 27] antifungal activity, [12, 28] showed inhibition activity against HIV-1 integrase. [16] It was found that in some cases the metal complexes showed greater antibacterial/antifungal activity against one or more species as compared with the non-complexed ligand. [13, 27]

The DHA derivative, namely 3-cinnamoyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (CHP), induced apoptosis in OVCAR-3 and OVCAR-420 human ovarian carcinoma cells at 30 (87%) and 50 μ M (74%) concentration of CHP, respectively, after 72 h. [26] A detailed analysis of drugs containing 2-pyrone-based scaffolds active against *Mycobacterium tuberculosis* with the ability to deal with drug resistance was published. [29]

An analysis of the very few published data on the synthesis and biological activity of DHA derivatives shows that there are good prospects for research in this area. The DHA is an accessible and highly reactive compound, which implies the possibility of obtaining derivatives of various structures and with various biological activities.

References

1. Collie, J. N.; Le Sueur, H. R., XXVI.—Salts of dehydracetic acid. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1894**, 65 (0), 254-262. doi:10.1039/CT8946500254
2. Jilalat, A. E.; Al-Garadi, W. H. A. H.; Karrouchi, K.; Essassi, E. M., Dehydroacetic acid (Part 1) : Chemical and pharmacological properties. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry* **2017**, 16 (1). doi:https://doi.org/10.48369/IMIST.PRSM/jmch-v16i1.8199
3. Rivera, C.; Piñeyro, E.; Giral, F., Dehydroacetic acid in anthers of *Solandra nitida* (Solanaceae). *Experientia* **1976**, 32 (12), 1490-1490. doi:10.1007/BF01924409
4. Arndt, F., Dehydroacetic acid. In *Organic Synthesis*, 1955; Vol. Coll. Vol. 3.
5. Chalaça, M. Z.; Figueroa-Villar, J. D., A theoretical and NMR study of the tautomerism of dehydroacetic acid. *Journal of Molecular Structure* **2000**, 554 (2), 225-231. doi:https://doi.org/10.1016/S0022-2860(00)00674-8
6. Zucolotto Chalaça, M.; Figueroa-Villar, J. D.; Ellena, J. A.; Castellano, E. E., Synthesis and structure of cadmium and zinc complexes of dehydroacetic acid. *Inorganica Chimica Acta* **2002**, 328 (1), 45-52. doi:https://doi.org/10.1016/S0020-1693(01)00672-7
7. Marir, A.; Mouas, T. N.; Anak, B.; Jeanneau, E.; Djedouani, A.; Aribi-Zouiouèche, L.; Rabilloud, F., Cobalt(II), Nickel(II) and Zinc(II) complexes based on DHA: Synthesis, X-ray crystal structure, antibacterial activity and DFT computational studies. *Journal of*

- Molecular Structure* **2020**, *1217*, 128353.
doi:https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128353
8. Derafa, W.; Aggoun, D.; Messasma, Z.; Houchi, S.; Bouacida, S.; Ourari, A., An unexpected single crystal structure of nickel(II) complex: Spectral, DFT, NLO, magnetic and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure* **2022**, *1264*, 133190. doi:https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133190
 9. Al Alousi, A. S.; Shehata, M. R.; Shoukry, M. M.; Hassan, S. A.; Mahmoud, N., Coordination properties of dehydroacetic acid – binary and ternary complexes. *Journal of Coordination Chemistry* **2008**, *61* (12), 1906-1916. doi:10.1080/00958970701788859
 10. Patange, V. N.; Pardeshi, R. K.; Arbad, B. R., Transition metal complexes with oxygen donor ligands: a synthesis, spectral, thermal and antimicrobial study. *J. Serbian Chem. Soc.* **2008**, *73* (11), 1073 – 1082.
 11. Fouad, D.; Bayoumi, A.; ElGahami, M.; Ibrahim, S.; Hammam, A., Synthesis and thermal studies of mixed ligand complexes of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Cd(II) with mercaptotriazoles and dehydroacetic acid. *Natural Science* **2010**, *2*, 817-827. doi:10.4236/ns.2010.28103
 12. Azim, M.; Ahmad, S., Transition complexes of 3-[3-(4-chloro-phenyl)-4-hydroxy-6-methyl-pyran-2-one]-synthesis. Spectral, Thermal and Fungicidal Study *Oriental Journal of Chemistry* **2011**, *27* (2), 673-677.
 13. Patange, V. N.; Arbad, B. R., Synthesis, spectral, thermal and biological studies of transition metal complexes of 4-hydroxy-3-[3-(4-hydroxyphenyl)-acryloyl]-6-methyl-2H-pyran-2-one. *J. Serbian Chem. Soc.* **2011**, *76* (9), 1237 – 1246.
 14. Biancalana, L.; Pampaloni, G.; Zacchini, S.; Marchetti, F., One pot conversion of acetyl chloride to dehydroacetic acid and its coordination in a ruthenium(II) arene complex. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *848*, 214-221. doi:https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.08.003
 15. Patange, V. N.; Arbad, B. R.; Mane, V. G.; Salunke, S. D., Synthesis, physico-chemical and antimicrobial screening studies of some transition metal complexes with O:O donor ligands. *Transition Metal Chemistry* **2007**, *32* (7), 944-949. doi:10.1007/s11243-007-0261-z
 16. Ramkumar, K.; Tambov, K. V.; Gundla, R.; Manaev, A. V.; Yarovenko, V.; Traven, V. F.; Neamati, N., Discovery of 3-acetyl-4-hydroxy-2-pyranone derivatives and their difluoridoborate complexes as a novel class of HIV-1 integrase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, *16* (19), 8988-8998. doi:https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.08.067
 17. Bregović, N.; Cindro, N.; Bertoša, B.; Barišić, D.; Frkanec, L.; Užarević, K.; Tomišić, V., Dehydroacetic Acid Derivatives Bearing Amide or Urea Moieties as Effective Anion Receptors. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2017**, *23* (43), 10396-10406. doi:10.1002/chem.201701677
 18. Baaziz, S.; Bellec, N.; Le Gal, Y.; Kaoua, R.; Camerel, F.; Bakhta, S.; Nedjar-Kolli, B.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Jeannin, O. J. T., Difluoroboron complexes of functionalized dehydroacetic acid: electrochemical and luminescent properties. *Tetrahedron* **2016**, *72* (4), 464-471. doi:10.1016/j.tet.2015.11.034
 19. Seevers, M. H.; Shideman, F. E.; Woods, L. A.; Weeks, J. R.; Kruse, W. T., Dehydroacetic acid (DHA). General pharmacology and mechanism of action. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **1950**, *99* (1), 69-83.

20. Shideman, F. E.; Woods, L. A.; Seevers, M. H., Dehydroacetic acid (DHA). Detoxication and effects on renal function. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **1950**, 99 (1), 98-111.
21. Spencer, H. C.; Rowe, V. K.; Mc, C. D., Dehydroacetic acid (DHA). Acute and chronic toxicity. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **1950**, 99 (1), 57-68.
22. Woods, L. A.; Shideman, F. E.; Seevers, M. H.; Weeks, J. R.; Kruse, W. T., Dehydroacetic acid (DHA). Estimation, absorption and distribution. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **1950**, 99 (1), 84-97.
23. Baldwin, A. G.; Bevan, J.; Brough, D.; Ledder, R.; Freeman, S., Synthesis and antibacterial activities of enamine derivatives of dehydroacetic acid. *Medicinal chemistry research : an international journal for rapid communications on design and mechanisms of action of biologically active agents* **2018**, 27 (3), 884-889. doi:10.1007/s00044-017-2110-8
24. Chernii, S.; Gerasymchuk, Y.; Losytsky, M.; Szymański, D.; Tretyakova, I.; Łukowiak, A.; Pekhnyo, V.; Yarmoluk, S.; Chernii, V.; Kovalska, V., Modification of insulin amyloid aggregation by Zr phthalocyanines functionalized with dehydroacetic acid derivatives. *PloS one* **2021**, 16 (1), e0243904. doi:10.1371/journal.pone.0243904
25. Wiley, R. H.; Jarboe, C. H.; Ellert, H. G., 2-Pyrones. XV. Substituted 3-Cinnamoyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrones from Dehydroacetic Acid. *Journal of the American Chemical Society* **1955**, 77 (19), 5102-5105. doi:10.1021/ja01624a045
26. Lan, Q. Y.; Liu, Q. L.; Cai, J.; Liu, A. W., 3-cinnamoyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (CHP) inhibits human ovarian cell proliferation by inducing apoptosis. *International journal of clinical and experimental pathology* **2015**, 8 (1), 155-63.
27. Niyi, A.; Ukwueze, N.; Oruma, U.; Poyrazoglu, E.; Eze, F.; Biyik, H., Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of 3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-(2H)pyran-2-one Schiff Base with 2,2'-(Ethylenedioxy)diethylamine and its Co(II), Ni(II) and Cu(II) Complexes. *Asian Journal of Chemistry* **2015**, 27, 3345-3349. doi:10.14233/ajchem.2015.18712
28. Wang, D.; Yuan, C.; Li, J.; Fang, Y.; Zhang, Z., Synthesis of Pogostone-Inspired Dehydroacetic Acid Derivatives and Their Antifungal Activity against *Sclerotinia sclerotiorum* (Lib.) de Bary. *Chemistry & biodiversity* **2023**, 20 (6), e202300128. doi:10.1002/cbdv.202300128
29. Bhat, Z. S.; Rather, M. A.; Syed, K. Y.; Ahmad, Z., α -pyrones and their hydroxylated analogs as promising scaffolds against *Mycobacterium tuberculosis*. *Future medicinal chemistry* **2017**, 9 (17), 2053-2067. doi:10.4155/fmc-2017-0116

Бачеріков В. А., Златов Є. В., Деркач Л. Г. Біологічна активність похідних дегідрооцтової кислоти.

Анотація. У короткому огляді розглянуто питання щодо біологічної активності похідних 3-ацетил-4-гідрокси-6-метил-2H-піран-2-ону (дегідрооцтової кислоти), які виявляють антимікробну, антибактеріальну, протигрибкову активність та індукують апоптоз в клітинах карциноми яєчників людини. Завдяки структурним особливостям і високій реакційній здатності дегідрооцтової кислоти є перспективним використання цієї молекули як скелетної структури в синтезі похідних для пошуку високоактивних лікарських засобів.

Ключові слова: дегідрооцтова кислота, похідні, біологічна активність, антимікробна та антибактеріальна дія.

*I. P. Valivodz¹, V. B. Larionov², M. Ya. Golovenko³.***ASSESSMENT OF IN VITRO METABOLIC STABILITY AND PLASMA PROTEIN BINDING OF PROPOXAZEPAM IN RAT**

Abstract. The purpose of this study was to characterize the Propoxazepam properties of metabolic stability and binding to rat serum albumin using the equilibrium dialysis method. The studies were conducted using the Rapid Equilibrium Dialysis system with subsequent LC MS/MS analysis. The albumin binding of the substances was characterized by the percentage of bound drug. Propoxazepam was highly bound to the plasma proteins in rats. Overall mean free fraction of Propoxazepam was 1.60 % in rats. The results obtained in this work gave insights on the role of plasma proteins in distributing Propoxazepam to target tissues and in determining their pharmacological properties. The results are crucial for the development of Benzodizepines-based therapeutics drugs.

Keywords: Propoxazepam, stability, rat, plasma protein, binding.

Propoxazepam, is considered a promising drug and is undergoing clinical studies in Ukraine. Similar to gabapentinoid drugs (derivatives of the inhibitory neurotransmitter gamma – gamma-aminobutyric acid, GABA), which are used in general medical practice in the treatment of neuropathic pain, propoxazepam also has an anticonvulsant effect [1, 2], which is considered as a predictor of analgesic action and thus explains the analgesic component in the pharmacological spectrum of compound. Data [3] suggest that the mechanism of propoxazepam analgesic and anti-convulsant properties includes GABAergic and glycinergic systems.

A new chemical entity, which is suitable as a drug candidate must maintain adequate concentration at the site of action and could be slowly removed from the body to make sure of its action. High metabolic stability, high clearance values, and active or toxic metabolites formation are the biggest challenges during the drug discovery and development stages [4]. *In vivo* animal studies give important information regarding the metabolism of new chemical compounds, but these are costly, require more time, and are not suitable to test a large number of compounds. During the drug discovery process, performance of metabolic stability by *in vitro* models is preferable compared with the animal models. Data from the *in vitro* metabolic studies will be useful for the targeted synthesis of compounds with required metabolic profiles and hence reduces the cost and time.

¹ Candidate of biological sciences, Junior Researcher, Laboratory of molecular pharmacology and medicine; A. V. Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa

² Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of molecular pharmacology and medicine; A. V. Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa

³ Professor, Doctor of Biological Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of Department of Biomedicine, A. V. Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa.

Drug-plasma protein binding (PPB) also is one of the important parameters of drug efficacy and safety, and the determination of bound fraction is a necessary step in the drug discovery and clinical trials [5]. It determines the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of drugs and influences drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity. By itself, PPB has limited value, but this combination, together with the free drug hypothesis and an appropriate *in vitro* model of the human disease, enables the identification of potentially efficacious compounds. The free drug assumption states that only the free drug concentration at a receptor is responsible for efficacy. The drug plasma protein binding is a critical parameter measured during drug discovery because it is generally accepted that only free drug in plasma is available to elicit a pharmacological effect, and from a pharmacokinetic point of view, only free drug is available to be cleared.

The purpose of this study was to characterize the Propoxazepam properties of metabolic stability and binding to rat serum albumin using the equilibrium dialysis (Thermo-Scientific Rapid Equilibrium Dialysis) method.

Materials and Methods

Propoxazepam (7-bromo-5-(*o*-chlorophenyl)-3-propiloxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine- 2-one) was synthesized according to the method described in [6]. Pooled plasma was from 13 male rats Han Wistar strain (BioIVT UK).

The stability of Propoxazepam in plasma and 0.01 M phosphate buffered saline, pH 7.4 (PBS) was assessed prior to sample dialysis. Propoxazepam (100 ng/mL) was incubated for 0, 1, 2, 4, 6, 8, 16 and 24 hours at 37 °C in rat plasma and PBS. The concentration of Propoxazepam in plasma and buffer was determined analysis by LC MS/MS at each time point.

PPB studies were conducted with plasma using the Rapid Equilibrium Dialysis (RED) system with subsequent LC MS/MS analysis. Results were presented as mean $\pm$ standard deviation (SD).

Results

Albumin is capable of binding numerous compounds and displays several enzymatic activities [7], including drugs and prodrugs [8]. The esteratic site of human albumin was found to be the binding site for several drugs, organophosphates and fatty acids. The topology of this active site was probed by site-directed mutagenesis and through the determination of the x-ray structure of albumin complexes [9]. Considering the fact that Propoxazepam is ether, it was necessary to check whether its hydrolysis occurs in a medium containing plasma proteins of rats. Following incubation in plasma and buffer at 37 °C for up to 24 hours, LC MS/MS analyses indicated that Propoxazepam was stable in these matrices under the experimental conditions employed (Table 1). The results of the experiment stability of Propoxazepam in plasma and 0.01 M phosphate buffered saline are presented in Table 1. Absolute Propoxazepam concentrations are presented, together with concentrations expressed as a percentage of the initial value at 0 hour. In rat plasma and PBS, no notable degradation of Propoxazepam was observed after incubation for up to 24 hours at 37 °C. Therefore, Propoxazepam is not a serum albumin substrate.

These results demonstrated that reported data from the protein binding for these species were not biased. The equilibration time of unbound Propoxazepam (100 ng/mL) and degree of nonspecific binding were initially investigated in rat plasma over a 24 hour incubation period. The results of this experiment are shown in Table 2 and indicated that a dialysis time of 8 hours was sufficient for the equilibration of unbound Propoxazepam between the two compartments.

Table 1. Stability of Propoxazepam (100 ng/mL) in rat plasma

Duration of incubation (h)	Mean concentration (ng/mL)±SD	% Time zero
0	89,6±2,2	100
8	93,0±3,2	104
16	87,8±1,2	97,9
24	90,0±2,8	100

Note: Incubation for up to 24 hours at 37 °C in rat plasma and buffer.

The equilibration time of unbound Propoxazepam (100 ng/mL) and degree of non-specific binding were investigated in rat plasma over an 8 hour incubation period. The results of this experiment are shown in Table 2 and indicated that a dialysis time of 8 hours was sufficient for the equilibration of unbound Propoxazepam between the two compartments. An incubation time of 8 hours was therefore used for all subsequent experiments. Post-dialysis recoveries in these experiments (range: 94,8-103 %) indicated that non-specific binding was generally negligible. Protein binding data for Propoxazepam at concentrations of 10, 100 and 1000 ng/mL in rat plasma are presented in Table 2. Post dialysis recoveries in this experiment were >94 %. The mean free fractions ($\pm$ SD) of Propoxazepam at 10, 100 and 1000 ng/mL were 1,56±0,17 %, 1,50±0,13 % and 1,73±0,15 % in rat plasma, respectively, with an overall mean of 1,60±0,12 % observed in rat plasma.

With regard to pharmacological response, the unbound Propoxazepam concentration is probably more important than the total drug level. Therefore, high protein binding of Propoxazepam suggests that this factor must be considered in the planning and interpretation of pharmacodynamic and pharmacokinetic clinical studies. The PPB information [10] must also be entered in the Medicine information leaflets.

Table 2. Determination of protein binding of Propoxazepam at (10, 100 and 1000 ng/mL) following dialysis of spiked rat plasma against phosphate buffered saline (PBS) for 8 hours

Nominal Propoxazepam at concentration (ng/mL)	Mean protein bound ±SD (%)	Mean free fraction ±SD (%)
10	98,4±0,2	1,56±0,17
100	98,5±0,1	1,50±0,13
1000	98,3±0,2	1,73±0,15
Overall mean ±SD	98,4±0,1	1,60±0,12

References

1. Golovenko N. Ya., Voloshchuk N. I., Andronati S. A. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models // *EJBPS*. – 2018. - №5 (12). - P. 79–88.
2. Golovenko M., Reder A., Andronati S., Larionov V. Evidence for the involvement of the GABA-ergic pathway in the anticonvulsant and antinociception activity of Propoxazepam in mice and rats // *J Pre-Clin Clin Res*. - 2019. - № 13(3). - P. 99–105.
3. Golovenko N. Ya., Larionov V. B., Andronati S. A., Valivodz I. P., Yurpalova T. A. Pharmacodynamics of interaction between Propoxazepam and a GABA-benzodiazepine receptor-ionophore complex // *Neurophysiology*. – 2018. - № 50(1) - P. 2–10.
4. Nassar A. E., Kamel A. M., Clarimont C. Improving the decision-making process in the structural modification of drug candidates: enhancing metabolic stability // *Drug discovery today*. – 2004. - №9(23). P. 1020–1028.
5. Bohnert T., Gan L. S. Plasma protein binding: from discovery to development // *J Pharm Sci*. - 2013. № 102(9). – P. 2953–94.
6. Reder A. Dispersed substance 7-bromo-5-(chlorophenyl)-3-propiloxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (I) with at least 50% volume fraction of particles less than 30 µm for use as anticonvulsive and analgesic drug. Patent UA 118626.
7. Kragh-Hansen U., Tuam Giam Chuang V., Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin // *Biol Pharm Bull*. – 2002. № 25. P. 695–704.
8. Sakurai Y., Ma S. F., Watanabe H., Yamaotsu N., Hirono S., Kurono Y., Kragh-Hansen U., Otagiri M. Esterase-like activity of serum albumin: Characterization of its structural chemistry using p-nitrophenyl esters as substrates // *Pharm Res*. – 2004. № 21. - P. 285–292.
9. Ghuman J., Zunszain P. A., Petitpas I., Bhattacharya A. A., Otagiri M., Curry S. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin // *J Mol Biol* – 2005 № 353. P. 38–5.
10. Jaworski T., Tomasik M., Borkowski L., Buksowicz A., Danevych B., Hulyma Yu., Grudin A., Khoma S., Delikatnyi A., Stetsenko T., Sits M., Talents T., Biders A. Report on conformity of the process of state registration of medicinal products in Ukraine with the EU law and standards. Advice on Regulatory Improvements in Ukraine's Pharmaceutical Sector. - 2010. – 178 p.

Валіводзь І. П., Ларіонов В. Б., Головенко М. Я. Оцінка метаболічної стабільності *in vitro* та зв'язування пропоксазепаму з білками плазми щурів.

Анотація. Метою цього дослідження є характеристика властивостей пропоксазепаму щодо метаболічної стабільності та зв'язування з альбуміном сироватки крові щурів за допомогою методу рівноважного діалізу. Дослідження проводили за допомогою системи швидкого рівноважного діалізу з подальшим аналізом LC MS/MS. Зв'язування сполуки з альбуміном характеризували відсотком зв'язаного препарату. Встановлено, що пропоксазепам сильно зв'язується з білками плазми у щурів. Загальна середня вільна фракція пропоксазепаму становила 1,60 % у щурів. Результати, що отримані в цій роботі, дають розуміння щодо ролі білків плазми в розподілі пропоксазепаму до цільових тканин і у визначенні їх фармакологічних властивостей. Результати є вирішальними для розробки терапевтичних препаратів на основі бензодіазепінів.

Ключові слова: пропоксазепам, стабільність, щур, білок плазми, зв'язування.

Г. П. Пекліна, С. Б. Пекліна, Т. В. Хоменко, В. І. Кударенко. ¹
НОВІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ АНТИБІОТИКАМИ

Анотація. У статті з позицій доказової медицини розглядаються питання до нових підходів лікування антибіотиками.

Ключові слова: категорії антибіотиків, лікування, нова класифікація антибіотиків, резистентність.

У останні десятиліття відкриті і впровадження в медичну практику нові групи препаратів. Значно розширилися уявлення про механізм дії антитіл на молекулярному рівні, про генетичну природу лікарської стійкості мікроорганізмів. Вдосконалені лабораторні методи визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, вивчення кінетики всмоктування розподіл препаратів в умовах різних патологічних станів хворого. Накопичений в нашій країні і у всьому світі величезний досвід застосування антибіотиків дозволив переглянути принципи призначення, щоб найбільш ефективно використовувати різні групи препаратів і в той же час запобігти або знизити побічні явища.

Антибіотики займають особливе місце в сучасній медицині. Антибіотики – речовини природного походження, що мають виражену біологічну активність. Вони можуть бути отримані з мікробів, рослинних і тваринних тканин, синтетичним шляхом. І, попри те, що за останні роки відкриті тисячі антибіотиків з різними спектром дії, проте в клініці застосовується обмежене число препаратів. Це обчислюється головним чином, тим, що більшість антибіотиків не задовольняють вимогам практичної медицини.

У зв'язку з широким застосуванням антибіотиків з'явилася стійка форма мікроорганізмів, особливо стафілококів. Штамп з підвищеною стійкістю не втрачає вірулентність, і може бути джерелом внутрішньо лікарняного зараження. Для раціонального застосування антибіотиків і підвищення терапевтичного ефекту поглиблено вивчається їх механізми дії. Синтез антибіотиків із заздалегідь заданими властивостями також вимагає нових підходів до вивчення механізму дії. З цією метою вивчають залежність антибіотиків від хімічної будови, наявності активних центрів в молекулі і інших тонких структурних особливостей, що обумовлюють дії препаратів.

Вивчення взаємодії антибіотиків з мікроорганізмами на субклітинному і молекулярному рівні дозволяє використати їх не лише як об'єкт дослідження, але і як засіб відкриваючи нові можливості для розшифрування багатьох інтимних механізмів бактерійної і загальної фізіології.

Доля антибіотиків в організмі визначається їх фармакокінетичністю, метаболізмом і мірою зв'язування білками. Передумовою хорошої терапевтичної дії є достатня всмоктуваність. Концентрація антибіотиків в крові визначатися багатьма чинниками: мірою всмоктування антибіотиків, розподіл в

¹ Кафедра загальної та клінічної фармакології, Міжнародний гуманітарний університет.

організмі і виведенням, біохімічними перетвореннями і його розпадів в тканинах, дифузною здатністю і, нарешті, концентрацією в осередку інфекції. При зв'язуванні антибіотиків білками крові знижується їх дифузійна здатність і антибактеріальне дії.

У організмі антибіотики піддаються ферментативній дії, внаслідок чого утворюються неактивні, а іноді і токсичні продукти. За останні роки завдяки сучасними методами досліджень з'явилася можливість імплантувати мікрофази побічної дії антибіотиків і розробити заходи боротьби масового використання антибіотиків закономірно привело, до поширення бактерій, стійких до них. Здатність до утворення стійких штамів у різних мікробів неоднакова. Однією з умов попередження розвитку стійких форм мікроорганізмів є періодична заміна антибіотиків, що широко застосовуються, новими, нещодавно створеними або що рідко застосовуються.

Слід сказати, що також призначення антибіотиків змінилося і у практичних лікарів. Замість того щоб призначити антибіотик що володіє ці тропічною дією на патологічне вогнище у конкретного хворого, лікар відразу призначає сучасний антибіотик який вражає множинну форму наявну у пацієнта, не лише патологічну, але і нормальну, що створює серйозну проблему множинної стійкості мікроорганізмів. Поширення стійкості до антибіотиків спричинене тим, як ми користуємося і зловживаємо цими лікарськими препаратами", - зазначає Сюзан Хілл (Suzanne Hill), директор Департаменту основних лікарських засобів і виробів медичного призначення ВООЗ.

На підставі застосування антибіотиків для лікування 21 найбільш поширеній інфекції. Експерти ВООЗ запропонували нову класифікацію антибіотиків для використання в практичній охороні здоров'я.

Експерти ВООЗ розділили антибіотики на три категорії: доступу, спостереження, резерву, а також склали рекомендації щодо умов призначення препаратів кожної з них. У першу групу включили антибіотики категорії доступу, які можуть бути використані у будь-якій годині для лікування широкого кола інфекцій (Табл. 1).

Таблиця 1. Антибіотики групи доступу.

БЕТА-ЛАКТАМНІ АНТИБІОТИКИ	ІНШІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ
Амоксицилін	Амікацин
Амоксицилін-клавуланова кислота	Азитроміцин*
Ампіцилін	Хлорамфенікол
Бензатину бензилпеніцилін	Ципрофлоксацин*
Бензилпеніцилін	Кларитроміцин*
Цефалексин	Кліндаміцин
Цефазолін	Доксициклін
Цефіксим*	Гентаміцин
Цефотаксим*	Метронідазол
Цефтриаксон*	Нітрофурантоїн

Клоксацилін	Спектиноміцин (тільки для дорослих)
Феноксиметилпеніцилін	Сульфаметоксазол + триметоприм
Піперацилін + тазобактам*	Ванкоміцин (перорально)*
Прокаїну бензилпеніцилін	Ванкоміцин (парентерально)*
Меропенем*	

До групи спостереження увійшли антибіотики, рекомендовані як препарати першого і іншого вибору для лікування обмеженої кількості інфекцій (Табл. 2).

Таблиця 2. Антибіотики групи спостереження.

ГРУПИ АНТИБІОТИКІВ	ПРЕПАРАТИ
Хінолони і фторхінолони	Ципрофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин
Цефалоспорины III покоління (з або без інгібітора бета-лактамази)	Цефіксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим
Макроліди	Азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин
Глікопептиди	Тейкопланін, ванкоміцин
Антисиньогнійні пеніциліни з інгібітором бета-лактамази	Піперацилін + тазобактам
Карбапенеми	Меропенем, іміпенем + циластатин
Пенеми	Фаропенем

Антибіотики групи резерву ще називають "Останньою інстанцією". Сюди входять, наприклад, колістин і деякі цефалоспорины, котрі слід розглядати як лікарські засоби "Останньої надії" і використовувати тільки в найтяжчих випадках, коли всі інші можливості вичерпані. Для лікування небезпечних для життя інфекцій, спричинених бактеріями з множинною лікарською стійкістю (Табл. 3).

Таблиця 3. Антибіотики групи резерву.

ГРУПИ АНТИБІОТИКІВ	ПРЕПАРАТИ
Оксазолідиноны: лінезолід	Фосфоміцин (IV)
Цефалоспорины IV покоління: цефелім	Азтреонам
Цефалоспорины V покоління: цефтаролін	Тігециклін
Поліміксини: поліміксин В, колістин	Даптоміцин

Новий перелік повинен допомогти плануванню роботи систем охорони здоров'я і тим хто призначає лікарські засоби, забезпечити доступність і правильний підбір антибіотиків, що дасть змогу унеможливити поглиблення проблеми стійкості. Наказ МОЗ України № 1614 від 23.08.2023 року націлює на раціональне використання антибіотиків, згідно з яким ряд антибіотиків (цефтріаксон та левофлоксацин) можна призначати за умови проведення преавторизації та погодження з клінічним фармацевтом відділу інфекційного контролю.

Література

1. Антибіотики. <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.18.11.1>.

2. Давіденко К. Нові антибіотики: Механізми дії та резистентності. Укр. Мед. часопис 2019-08-01. <https://www.umj.com.ua/article/160341/novi-antibiotikimehanizmi-diyi-ta-rezistentnosti>
3. Вікторов О. П., Коваленко В. І., Логвина І. О., Яйченя В. П. Побічна дія антибіотиків і аміноглікозидів: гентаміцин. Сучасні проблеми токсикології. 2002. № 3. С. 74-86.
4. Побічна дія антибіотиків / Р. Ю. Грицко, А. М. Задорожний, Н. М. Прокуда та ін. Інфекційні хвороби. 2015, № 3 (81), С. 86- 91. 10.
5. Пекліна Г. П. Обрані питання загальної і клінічної фармакології з медичною рецептурою / Г. П. Пекліна, Н. Г. Антипов, Л. П. Зубкова, В. А. Бондарів, В. В. Бочарова, А. В. Висловух/ Одеса: видавничий дім "Гельветика", 2015, - 880с.
6. <https://www.vz.kiev.ua/vooz-zminyla-klassifikatsiyu-antybiotykov-i-onovyla-perelik-likarskyh-zasobiv/>

UDC 616-084-053.2:669.018.674:615.322

N. I. Hnida¹, I. M. Hnidoi²

DIETARY FIBER AS AN ALTERNATIVE TO PHARMACOLOGICAL CHELATORS FOR CHILDREN EXPOSED TO LOW DOSES OF LEAD

Abstract. *The 80 random children aged 4 to 15 years were examined. About a quarter of the children had blood lead concentration (BLC) more than 5µg/dL. They also had a higher content of eosinophil cells, an increase of alanine aminotransferase activity in the blood compared to children with lower BLCs. Dietary fiber from cereals of 10 g per day was used for 30 days, as an addition to main dishes and salads during lunch for these children. As a result, the BLC, the number of eosinophils in blood and the activity of alanine aminotransferase significantly decreased.*

Keywords: *environment, public health, lead exposure, children, dietary fiber.*

With the progress of civilization, the active processes of urbanization and industrialization in the world for a long time increased the scale of use of lead, and accordingly its accumulation in the environment and the negative impact on public health, especially children. [1] The most vulnerable are children in low-income countries, the lack of government programs to limit lead use and screening measures for timely detection of individuals, subjected to environmentally driven lead pressure. In Ukraine, all these negative factors are joined by such as active hostilities in a large part of the territories for more than a year and a half. Therefore, the problem of assessing the accumulation of lead in the organism of Ukrainian children and the development of methods for the prevention and treatment of chronic lead intoxication is urgent. In addition, the conventional techniques employed for the elimination of heavy metals, such as chelators, are deemed inadequate when the concentration is

¹ Doctor at the Department of Internship, Odesa National Medical University

² Ph.D., Associate Professor at the Department of Internal Diseases, International Humanitarian University (Odesa).

relatively low. [2] Pharmacological chelators themselves are quite toxic, and an alternative to pharmacological chelators is needed.

The aim of the work was to evaluate the effectiveness of dietary fiber (DF) as a natural alternative to pharmacological chelators in reducing BLC in children.

The 80 random children aged 4 to 15 years, who were in a pediatric treatment facility, were examined. The inclusion of children in the study was carried out subject to the informed consent of the parents of the children after providing detailed information about the procedure and purpose of the work.

The determination of lead was carried out in heparinized venous blood by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization. General clinical tests of blood and urine were carried out according to generally accepted methods. A biochemical blood test included separate indicators of the state of the liver to assess the possible negative effects of lead on these parameters, as well as to control the safety of therapy, as shown in the literature. The content of beta-lipoproteins, bilirubin, total protein, and the activity of alanine aminotransferase (ALT), an indicator of the thymol test was determined. Statistical processing of the obtained data was carried out by methods of variational statistics using the Student-Fischer T-criterion.

To establish the dependence of the studied parameters on the BLC, as well as considering the recommendations of the WHO on the feasibility of clinical intervention, [3] children were divided into 2 groups: 1) a group with a BLC up to 4.9 $\mu\text{g/dL}$, $n = 62$; 2) a group with a BLC 5.0-9.9 $\mu\text{g/dL}$, $n = 18$. Evaluation of calculations χ^2 showed that by age, by the presence of certain diseases, the groups were homogeneous. The control in assessing the ecopathogenic effects of lead was the first group of children. In assessing the efficacy and safety of the intervention, indicators at the 1st day and at the 31st day of observation were compared.

The results of the study are presented in the Table 1. There were no significant differences both between groups of children with different levels of lead and between different periods of observation in the biochemical indicators of the functional state of the liver, so they were not included in the table.

Table 1. Indicators of morphological and biochemical examination of blood in children of different groups, $M \pm m$

Indicators	BLC $\leq 4.9 \mu\text{g/dL}$		BLC 5.0–9.9 $\mu\text{g/dL}$	
	1 st day	31 st day	1 st day	31 st day
Lead, $\mu\text{g/dL}$	3.21 $\pm$ 0.23	3.14 $\pm$ 0.21	8.61 $\pm$ 0.22*	5.16 $\pm$ 0.27**
Hemoglobin, g/l	126.54 $\pm$ 1.46	127.84 $\pm$ 1.53	126.39 $\pm$ 2.70	130.72 $\pm$ 2.24
Erythrocytes, T/l	4.00 $\pm$ 0.05	3.99 $\pm$ 0.05	4.04 $\pm$ 0.09	4.06 $\pm$ 0.09
Eosinophils, %	1.65 $\pm$ 0.24	1.77 $\pm$ 0.23	2.83 $\pm$ 0.54*	1.17 $\pm$ 0.28**
ALT, $\mu\text{mol/l/s}$	0.42 $\pm$ 0.01	0.41 $\pm$ 0.01	0.47 $\pm$ 0.02*	0.38 $\pm$ 0.01**

Note. * - The difference is reliable ($p < 0.05$) with the indicator of the first group, ** - the difference is reliable ($p < 0.05$) between the indicators at the 1st day and at the 31st day of the observation in each group.

Analysis of BLC in children showed that about a quarter of them have a concentration above 5 µg/dL at the start of observation. A significantly greater 1.7 times relative number of eosinophils was also found in these children. This is consistent with data from other researchers. And it indicates a possible allergy of the body with an increase in the BLC, which can contribute to the development of allergic diseases such as asthma in children. [4] Compared with the first group, ALT was increased in the blood of children of the second group. This enzyme is organ-specific for the liver, so an increase in its activity in the blood indicates a violation of the integrity of the membranes of hepatocytes.

As a nutritional supplement for children of the second group, dietary fiber from cereals of 10 g per day was used for 30 days, as an addition to main dishes and salads during lunch. Because of the use of dietary fiber in children, their BLC has significantly decreased by 1.7 times (see Table 1). This confirms the data on the sorption properties of dietary fiber. [5] At the same time, those studied indicators that at the beginning of the observation had differences with control were also subjected to correction. The relative number of eosinophils significantly decreased by 2,4 times. In addition, the activity of ALT normalized in the blood of children who received dietary fiber in our study. Presumably, this happened because of strengthening the membranes of hepatocytes by reducing excess lipoperoxidation in them and improving antioxidant defense. This is consistent with the conclusion of a systematic review about a positive impact of plant extracts on redox metabolism upon lead exposure. [6]

Children tolerated nutritional intervention well. Its safety was also indicated by the absence of changes in indicators of the functional state of the liver.

Conclusions: Dietary fibers showed sorbing properties, contributed to the removal of lead from the body. This allows us to recommend dietary fibers as a natural alternative to pharmacological chelators in reducing BLC in children. However, additional investigation is needed.

References

1. Halmo L, Nappe T.M. Lead Toxicity. – In StatPearls, StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541097/>
2. Abd Elnabi M. K., Elkaliny N. E., Elyazied M. M., Azab S. H., Elkhailifa S. A., Elmasry S., Mouhamed M. S., Shalamesh E. M., Alhoriény N. A., Abd Elaty A. E., Elgendy I. M., Etman A. E., Saad K. E., Tsigkou K., Ali S. S., Kornaros M., Mahmoud Y. A. Toxicity of Heavy Metals and Recent Advances in Their Removal: A Review // Toxics. – 2023, Vol. 11(7), 580. <https://doi.org/10.3390/toxics11070580>
3. WHO guideline for the clinical management of exposure to lead. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037045>
4. Zheng K., Zeng Z., Tian Q., Huang J., Zhong Q., Huo X. Epidemiological evidence for the effect of environmental heavy metal exposure on the immune system in children // The Science of the total environment. – 2023. – Vol. 868, 161691. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161691>
5. Karim A., Raji Z., Karam A., Khalloufi S. Valorization of Fibrous Plant-Based Food Waste as Biosorbents for Remediation of Heavy Metals from Wastewater – A Review //

Molecules (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol. 28(10), 4205.
<https://doi.org/10.3390/molecules28104205>

6. Destro A. L. F., da Silva Mattosinhos P., Novaes R. D., Sarandy M. M., Gonçalves R. V., Freitas M. B. Impact of plant extracts on hepatic redox metabolism upon lead exposure: a systematic review of preclinical in vivo evidence // Environmental science and pollution research international. – 2023. – Vol. 30(40). – P. 91563–91590.
<https://doi.org/10.1007/s11356-023-28620-8>

Гніда Н. І., Гнідой І. М. Харчові волокна як альтернатива фармакологічним хелаторам для дітей, що зазнають впливу низьких доз свинцю.

Анотація. Обстежено 80 дітей випадкової вибірки віком від 4 до 15 років. Близько чверті обстежених дітей мали концентрацію свинцю в крові (BLC) понад 5 мкг/дл. У них був виявлений більш високий, порівняно з дітьми з нижчими BLC, вміст еозинофілів крові, збільшення активності аланінамінотрансферази. Цим дітям застосовувались харчові волокна із злаків по 10 г на добу протягом 30 днів, як добавка до других страв і салатів під час обіду. У результаті достовірно знизилась BLC, зменшилась кількість еозинофілів крові й активність аланінамінотрансферази.

Ключові слова: навколишнє середовище, громадське здоров'я, вплив свинцю, діти, харчові волокна.

UDC: 615.2: 615.361.36

K. O. Kalko¹, I. Yu. Borysyuk², A. V. Kovpak.³

A YEAR OF LIFE WITH AN ELECTRONIC PRESCRIPTION FOR VACATION OF ANTIBIOTICS: STUDY OF OPINIONS OF PHARMACY EMPLOYEES

Abstract. The aim of this work was to distinguish the positive and negative aspects of the sale of antibiotics based on a respective survey of pharmacy workers (as of 30.08.2023, 50 respondents from different regions of Ukraine), taking into account that during the year in Ukraine (starting from 01.08.2022) was introduced electronic prescription (E-prescription) for dispensing antibiotics. The positive side of the electronic dispensing of antibiotics is that the functionality of the E-prescription allows you to make a partial dispensing of drugs and divide the purchase into several times. The disadvantages of the electronic dispensing of antibiotics include the fact that it is impossible to implement a generic replacement in a pharmacy, as well as possible insufficient awareness of doctors about the number of tablets in a package, errors in appointments and technical difficulties when working with the Scarb program. The positive aspects of the dispensing of antibiotics by electronic prescription have been established based on the analysis of the opinion of pharmacy workers, both for the patient and for the pharmaceutical worker. However, there is a need for further

¹ Candidate of pharmaceutical sciences, assistant professor of the department of clinical pharmacology of the National Pharmaceutical University, Kharkiv.

² Doctor of pharmaceutical sciences, professor, head of the department of general and clinical pharmacology of the International Humanitarian University, Odesa.

³ Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the department of pharmacology and drug technology of I. I. Mechnikov Odesa National University, Odesa.

improvement of the technical capabilities of the Scarb program and an improvement in the awareness of doctors regarding the dosage of antibiotics

Key words: *antibiotic resistance, pharmacist, pharmacy, electronic prescription.*

Introduction. Antibiotic resistance is a growing concern of the world medical and pharmaceutical community and is a global problem today [1]. According to the experts of the WHO department on the fight against antibiotic resistance, "Resistance to the action of antibiotics threatens to turn back progress in medicine" [2]. It is clear that resistance is an inevitable consequence of bacterial evolution and natural selection, but inappropriate and excessive use of antibiotics plays a significant role in its acceleration [1]. In Ukraine, a decisive step in the fight against antibiotic resistance is the introduction of an electronic prescription (E-prescription) for dispensing antibiotics from August 1, 2022 [3].

The purpose of the work is to identify the positive and negative aspects of the sale of antibiotics based on the respective survey of pharmacy workers in connection with the introduction of electronic prescriptions for dispensing these drugs from August 1, 2022.

Materials and methods. Taking into account the year of life of Ukraine with an electronic prescription for antibiotics (30.08.2022-30.08.2023), we conducted a survey of pharmaceutical workers (as of 30.08.2023) from different regions of Ukraine (40 respondents) who are directly involved in the sale of antibiotics from pharmacies, regarding the positive and negative aspects of the introduction of E-prescription for antibiotics.

Results and their discussion. According to the results of a survey of pharmaceutical workers, the positive and negative sides of introducing an E-prescription for an antibiotic in the pharmacy were established. All respondents noted that the positive side of the electronic dispensing of antibiotics is that the functionality of the E-prescription allows you to make a partial dispensing of drugs and divide the purchase into several times. At the same time, it is not necessary to get a prescription from the doctor again, because the pharmaceutical worker will put the stamp "Dispensed" on the information certificate and indicate the amount of the drug dispensed. At the same time, the disadvantage is that in the conditions of the pharmacy it is impossible to implement a generic replacement, that is, to dispense antibiotic preparations of different manufacturers in case of an insufficient amount of drugs of one manufacturer in the pharmacy. The negative aspects of introducing an E-prescription for an antibiotic in a pharmacy include a lack of awareness among doctors about the number of tablets in a package, errors in prescriptions and technical difficulties when working with the Scarb program (registration of an E-prescription takes place precisely through this system), frequent "freezing" the last one.

Conclusions. The introduction of E-prescription for antibiotics in Ukraine is a decisive step in the fight against the global problem of antibiotic resistance. Taking into account the 1-year experience of dispensing antibiotics by E-prescription, there are a number of positive aspects for both the patient and the pharmaceutical worker,

but further improvement of the technical capabilities of the Scarb program and improvement of the awareness of doctors regarding antibiotic dosing is needed.

References

1. Shah R. A, Hsu J. I, Patel R. R, Mui U. N, Tying S. K. Antibiotic resistance in dermatology: The scope of the problem and strategies to address it // J Am Acad Dermatol. – 2022. – Vol. 86 (6). P. 1337-1345. doi:10.1016/j.jaad.2021.09.024
2. Behling A. H, Wilson B. C, Ho D., Virta M., O'Sullivan J. M, Vatanen T. Addressing antibiotic resistance: computational answers to a biological problem? // Curr Opin Microbiol. – 2023. – Vol. 74. P. 102305. doi:10.1016/j.mib.2023.102305
3. Electronic prescription - available medicines - antibiotics. Electronic resource. Access mode: [<https://medplatforma.com.ua/article/1814-elektronniy-retsept#ancex3>].

Калько К. О., Борисюк І. Ю., Ковпак А. В. Рік життя з електронним рецептом на відпуск антибіотиків: дослідження думки аптечних працівників.

***Анотація.** Враховуючи, що в Україні протягом року (починаючи з 01.08.2022 р.) запроваджено електронний рецепт (Е-рецепт) на відпуск антибіотиків, метою даної роботи було виокремити позитивні та негативні аспекти реалізації антибіотиків на основі респективного опитування аптечних працівників (станом на 30.08.2023 р., 50 респондентів з різних регіонів України). Позитивною стороною електронного відпуску антибіотиків є те, що функціонал Е-рецепту дозволяє зробити частковий відпуск ЛЗ і розділити покупку на декілька разів. До недоліків, можна віднести те, що в умовах аптеки неможливо реалізовувати генеричну заміну, а також недостатню поінформованість лікарів щодо кількості таблеток в упаковці, помилки в призначеннях та технічні труднощі при роботі з програмою Scarb. Отже, на основі аналізу думки аптечних працівників, встановлені позитивні аспекти відпуску антибіотиків за електронним рецептом, як для пацієнта так і для фармацевтичного працівника, однак, на перспективу потребується подальше вдосконалення технічних можливостей програми Scarb та покращення інформованості лікарів щодо дозування антибіотиків.*

***Ключові слова:** антибіотикорезистентність, фармацевт, аптека, електронний рецепт.*

**І. Ю. Борисюк¹, В. Б. Ларіонов², І. П. Валіводзьз, Ю. О. Молодан⁴,
А. С. Акішева.⁴**

ДОКІНГ-АНАЛІЗ ВЗАЄМОДІЇ ПРОПОКСАЗЕПАМУ З НАПРУГОЗАЛЕЖНИМИ КАЛІЄВИМИ КАНАЛАМИ

Анотація. Лікування хронічного болю залишається проблемою, оскільки більшість мішеней для сучасних анальгетиків знаходяться в ЦНС і, таким чином, схильні до різних побічних ефектів. Препарати, які націлені на K^+ -канали, потенційно можуть зменшити збудливість нейронів, запалення та больову чутливість. Процедура молекулярного докінгу проведено з використанням програми AutoDockTools-1.5.7 і молекулярної структури PDB: 7PHK, 7CR2. У обчислювальному прогнозі пропоксазепам має високе значення вільної енергії зв'язування (-8,24 ккал/моль) з KCNQ2, що зумовлено внеском гідрофобних взаємодій із залишками Pro 308, Phe 240, Trp 236, Leu 299. Пропоксазепам має найвищу енергію зв'язування з Kv3.1 (-6,44 ккал/моль). За величиною енергії взаємодії флупіртин й 4-амінопіридин демонструють значно нижчий афінітет, ніж інші сполуки.

Ключові слова: докінг, пропоксазепам, напругозалежні калієві (K^+) канали, ретигабін, запалення.

Збудження периферичних соматосенсорних нервів є першим кроком у генерації більшості больових сигналів у нервовій системі ссавців, що контролюється складним набором іонних каналів, які скоординовані для створення ступеня збудження, пропорційного силі зовнішньої стимуляції. Однак у багатьох хворобливих станах ця координація порушується, що призводить до дерегуляції периферичної збудливості, яка, у свою чергу, може лежати в основі патологічних больових станів (наприклад, мігрені, невралгії, невропатичного та запального болю). Однією з основних груп іонних каналів, які необхідні для контролю збудливості нейронів, є сімейство калієвих каналів, тому цей огляд зосереджений на K^+ -каналах у периферичних больових шляхах та лігандах, які з ними зв'язуються [2]. Напругозалежні калієві (K^+) канали є мембранними білками, які регулюють потік іонів калію через клітинну мембрану. Вони відіграють вирішальну роль у регуляції збудливості нейронів, у тому числі в сигнальних шляхах болю.

¹ Доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету.

² Доктор біологічних наук, завідувач лабораторії молекулярної фармакології та медицини, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України.

³ Кандидат біологічних наук, молодший науковий співробітник, лабораторія молекулярної фармакології та медицини, Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України.

⁴ Аспірант, кафедра фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти, Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова.

Дослідження показали, що зміни в експресії або функції K^+ каналів сприяють розвитку та підтримці нейропатичного болю. Знання про напругозалежні калієві (K^+) канали дуже важливі для розробки методів лікування больового синдрому, зокрема невропатичного та запального болю. Препарати, які націлені на K^+ -канали, потенційно можуть зменшити збудливість нейронів, запалення та больову чутливість, хоча необхідні подальші дослідження для визначення їх ефективності та безпеки [3]. На даний момент існує кілька препаратів, спрямованих на K^+ канали, які розробляються для лікування болю. Наприклад, триамінопіридини (ретигабін націлений на канали K_{v7} ($KCNQ$), і флупіртин може активувати $KCNQ2$) — це препарати, які активують певні K^+ -канали і, як було показано, зменшують біль у моделях нейропатичного болю на тваринах. Однак і RTG, і флупіртин викликають низку побічних ефектів через їх низьку селективність до мішені. Визначення структур $KCNQ2$ у комплексі з його модуляторами допомогло б розробити $KCNQ$ -селективні активатори та подолати побічні ефекти сучасних анальгетиків [5]. Експресія $KCNQ2$ у сенсорних і центральних нейронах бере участь у ноцицептивних шляхах. Пригнічення М-струму в нейронах ганглія дорсального корінця сприяє розвитку болю при раку кісток, болю при остеоартриті та невропатичного болю, тоді як активація каналу $KCNQ2$ полегшує нейропатичний біль і фіброміалгію на тваринних моделях.

Інноваційний препарат «Пропоксазепам», який створили працівники Фізико-хімічного інституту імені О. В. Богатського НАН України і ТДВ «ІНТЕРХІМ», має оригінальний фармакодинамічний профіль, оскільки він одночасно гальмує гострий та хронічний біль і проявляє протизапальну та протисудомну дію [6]. Основною мішенню для знеболювання є субодиниці $\alpha 2$ та $\alpha 3$ рецептора ГАМК [7]. Пропоксазепам взаємодіє також з іншими біологічними мішенями, які відповідають за перебіг болю: гліциновими рецепторами, дофамінергічною системою, NMDA-рецепторами, альфа-1 адренорецепторами [8]. *Цілковом можливо, що пропоксазепам може взаємодіяти з калієвими каналами за схожим механізмом зв'язування триамінопіридинів (ретигабін і флупіртин).*

Мета дослідження – вивчення взаємодій пропоксазепаму з напругозалежними K^+ каналами методом молекулярного докінгу та аналіз складових цих взаємодій.

Матеріали та методи:

Процедуру молекулярного докінгу проведено з використанням програми AutoDockTools-1.5.7 і молекулярної структури PDB: 7PHK - напругозалежний калієвий канал людини $Kv3.1$ у димерному стані (з Zn), PDB: 7CR2- $KCNQ2$ людини в комплексі з ретигабіном, бази даних біологічних макромолекул [9]. Під час проведення дослідження було проведено докінг ретигабіну, флупіртину, 4-амінопіридину, пропоксазепаму та оксазепаму з PDB: 7PHK та PDB: 7CR2. Докінг (параметри: вільна енергія зв'язку, внесок окремих типів взаємодій, середня енергія зв'язку) проводили на підставі даних силового поля з

використанням 80 генерацій (generations) гнучких конформацій ліганду (аналіз 300 станів у кожній генерації, population size). Візуалізацію результатів докінгу виконано із застосуванням ресурсів LigPlot⁺, DiscoveryStudio2021.

Результати та їх обговорення.

За результатами докінгу було визначено величини загальної енергії взаємодії, а також її складових – гідрофобних взаємодій та водневого зв'язку для ретигабіну, флупіртину, 4-амінопіридину, пропоксазепаму та оксазепаму з KCNQ2 та Kv3.1 сайтами.

KCNQ2 (Kv7.2) людини в комплексі з ретигабіном. Привертає до себе увагу те, що пропоксазепам має більше значення вільної енергії зв'язування (-8,24 ккал/моль) з KCNQ2, ніж ретигабін. Таке значення вільної енергії зв'язування зумовлено внеском гідрофобних взаємодій із залишками Pro 308, Phe 240, Trp 236, Leu 299, Leu 243 та Phe 100. Ретигабін зв'язується з Phe 305 та Leu 299 водневими зв'язками, а з Pro 308, Gly 239, Trp 236 та Leu 299 гідрофобними взаємодіями, як і пропоксазепам. Що може свідчити про подібний механізм впливу на KCNQ2 цих сполук. Результати свідчать також про те, що гідрофобні зв'язки є пріоритетними у взаємодії зазначених сполук з сайтом KCNQ2 завдяки присутності у молекулах груп, здатних до поляризації (галогени) та π - π взаємодій (ароматичні структури). Водневий зв'язок має місце виключно за участю 6 амінокислотних залишків Phe 305, Phe 304, Trp 236, Ser 303, Leu 299, Ala 235 (рис.1).

Напругозалежний калієвий канал людини Kv3.1 у димерному стані (з Zn).

Використані у дослідженні сполуки здебільшого мають різні місця зв'язування. На основі отриманих результатів пропоксазепам має найвищу енергію зв'язування з Kv3.1 (-6,44 ккал/моль). За величиною енергії взаємодії флупіртин й 4-амінопіридин демонструють значно нижчий афінитет, ніж інші сполуки. Показовим є те, що пропоксазепам взаємодіє виключно за рахунок слабких гідрофобних взаємодій, тому можна припустити, що його комплекс із Kv3.1 може бути нестійким. Схоже місце зв'язування притаманне пропоксазепаму та флупіртину, при візуалізації розташування сполук продемонстровано найбільшу кількість амінокислот, які утворюють зв'язки з обома сполуками (Leu 415 C, Leu 357 D, Ala 418 C, Met 414 C, Ala 353 D, Phe 391 D та Val 356 D). З більшістю із цих амінокислот, але інших ланцюгів утворює взаємодії і оксазепам, але у іншому сайті зв'язування (Leu 415 B, Leu 357 C, Ala 418 B, Phe 391 C та Val 356 C). Це пов'язано із чотирикратну симетрію напругозалежних калієвих каналів. Водневі зв'язки утворюють лише ретигабін (Pro 388) та 4-амінопіридин (Phe 273 та Ile 274 A).

Таблиця 1. Розрахована енергія взаємодії досліджуваних сполук

Сполука	Параметри							
	Вільна енергія зв'язування, ккал/моль		Кінцева міжмолекулярна енергія, ккал/моль		Ван-дерваальсова взаємодія, водневий зв'язок, ккал/моль		Електро-статична взаємодія, ккал/моль	
	Kv3.1	KCNQ2	Kv3.1	KCNQ2	Kv3.1	KCNQ2	Kv3.1	KCNQ2
Ретигабін	-4,52	-7,67	-6,61	-9,76	-6,59	-9,75	-0,02	-0,01
Флупіртин	-3,99	-6,51	-6,08	-8,59	-6,05	-8,50	-0,02	-0,09
4-Амінопіридин	-3,43	-3,92	-3,73	-4,22	-3,69	-4,20	-0,03	-0,02
Пропоксазепам	-6,44	-8,24	-7,63	-9,43	-7,63	-9,46	-0,01	+0,03
Оксазепам	-5,71	-7,78	-6,30	-8,38	-6,30	-8,32	-0,01	-0,06

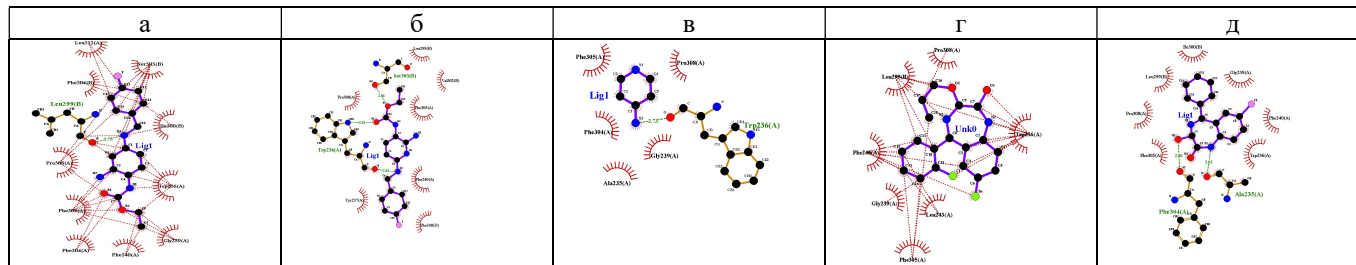


Рис. 1. Візуалізація розташування ретигабін (а), флупіртин (б), 4-амінопіридин (в), пропоксазепам (г) та оксазепам (д) у специфічних місцях зв'язування з амінокислотами KCNQ2 з використання програми LigPlot+

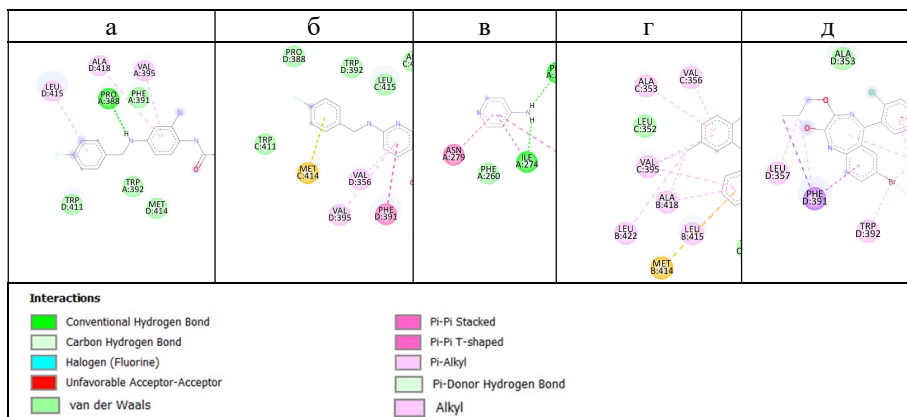


Рис. 2. Візуалізація розташування ретигабін (а), флупіртин (б), 4-амінопіридин (в), пропоксазепам (г) та оксазепам (д) у специфічних місцях зв'язування з амінокислотами Kv3.1 з використання програми DiscoveryStudio2021.

Висновки.

1. Пропоксазепам демонструє найбільшу серед представлених сполук енергію зв'язування з KCNQ2 -8,24 ккал/моль і навіть перевищує цей показник для референтної сполуки ретигабіну, а його положення відрізняється утворенням гідрофобних зв'язків з атомом бром (положення «7») на відміну від ретигабіну, який утворює водневий зв'язок через гідроген -NH- групи.
2. Взаємодія пропоксазепаму із Kv3.1 також демонструє найнижчу величину від'ємної енергії взаємодії (-6,44 ккал/моль), але без участі водневих зв'язків.

Література

1. Xiaona Du, Nikita Gamper. Potassium Channels in Peripheral Pain Pathways: Expression, Function and Therapeutic Potential. *Curr Neuropharmacol*. 2013. № 11(6). P. 621–640.
2. Peter A. Smith. K⁺ Channels in Primary Afferents and Their Role in Nerve Injury-Induced Pain. *Front. Cell. Neurosci*. 2020. Volume 14.
3. Xiaoxiao Li, Qiansen Zhang, Peipei Guo. Molecular basis for ligand activation of the human KCNQ2 channel. *Cell Research*. 2021. P. 52–61.
4. Головенко М. Я. Пропоксазепам — новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. *Вісник НАН України*. 2021. № 4. С. 76-90.
5. Golovenko M., Reder, A., Andronati S., & Larionov V. Evidence for the involvement of the GABA-ergic pathway in the anticonvulsant and antinociception activity of Propoxazepam in mice and rats. *J. Pre-Clin. Clin. Res*. 2019. 13 (3). P. 99-105.
6. Волощук Н. І., Редер А. С., Головенко М. Я. Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноцицептивних механізмів дії пропоксазепаму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 1. С. 3-11.
7. RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB). URL: <http://www.rcsb.org/>

Borysiuk I. Yu., Larionov V. B., Valivodz I. P., Molodan, Yu. O., Akisheva A. S.
Docking- analysis of the interaction of propoxazepam with voltage dependent potassium (K⁺) channels.

Abstract. *Treatment of chronic pain remains a challenge, as most targets for current analgesics are in the CNS and thus prone to various side effects. Drugs that target K⁺ channels have the potential to reduce neuronal excitability, inflammation, and pain sensitivity. The molecular docking procedure was carried out using the AutoDockTools-1.5.7 program and the PDB molecular structure: 7PHK, 7CR2. In the computational prediction, propoxazepam had a high binding free energy value (-8.24 kcal/mol) with KCNQ2, which was due to the contribution of hydrophobic interactions with residues Pro 308, Phe 240, Trp 236, Leu 299. Propoxazepam had the highest binding energy with Kv3.1 (-6.44 kcal/mol). According to the interaction energy, flupirtine and 4-aminopyridine shown a much lower affinity than other compounds.*

Key words: *docking, propoxazepam, voltage-dependent potassium (K⁺) channels, retigabine, inflammation.*

УДК: 615.31: 615.242(312)

І. Ю. Борисюк, Н. С. Фізор, Ю. О. Молодан.³
ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ
ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ
ПАРОДОНТУ

Анотація. Розглянуто актуальну проблему захворювання пародонту, що стало важливим медичним та соціальним питанням через високий рівень поширеності серед населення у всьому світі. Створення нового лікарського препарату на основі екстракту звіробоя звичайного, шавлії лікарської та софори японської, який є потенційним лікарським засобом для лікування і профілактики запальних процесів у ротовій порожнині, включаючи запалення ясен, кровоточивість та набряклість ясен, а також покращення регенерації тканин.

Ключові слова: запалення, захворювання пародонта, фітопрепарати.

На теперішній час особливе місце серед запальних захворювань ротової порожнини займають захворювання пародонту (ЗП). ЗП представляють собою доволі складну проблему, яка набуває не лише медичну, але й соціальну значимість, що, насамперед, пов'язано з високою поширеністю захворювання, характеризується запальними процесами не лише ясен, але й тканин, що утримують зуб в кістці і провокують при відсутності або недостатньому належному лікуванні розвиток складних станів в порожнині рота. Незважаючи на успіхи у вивченні основних причин виникнення захворювання, механізми появи і розвитку до сьогодні остаточно не виявлені. За експертними даними

¹ Доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету.

² Кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

³ Асистент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

ВООЗ виявлено високий рівень захворюваності на пародонтит, який досягає майже 90% серед населення у всьому світі, серед яких до 85 % припадає на доросле населення, причому на молодий вік (18-20 років) дають показник 60-85 %, а у віці від 20 до 40 років – 65-89% [1, 2, 3].

Проаналізувано особливості перебігу ЗЗП для проведення своєчасного і адекватного лікування, вивчено ефективні схеми профілактики і лікування проявів ЗП, які включають комплексний підхід із застосуванням антибактеріальних препаратів, НПЗЗ, місцевих анестетиків, антигістамінних препаратів, протигрибкові, препарати кальцію, дезінтоксакційні, імуномодуляторів, а також широкий спектр ЛРС, яка володіють протизапальними, асептичними, антибактеріальними, безпечними, імуномодельними, кровоспинними, ранозагоювальними властивостями, а при виявленні ЗП стануть ефективними доповнення до призначених ЛП або складовою частиною у комплексній терапії [4 - 5].

Проведено аналіз фармацевтичного ринку України, виявлено ефективні ЛЗ, які частіше застосовуються в стоматологічній практиці для лікування ЗП у формі: розчинів, гелів, спреїв, аерозолів, крапель, таблеток, рідин, льодяників, паст та інших. Визначено, що більш поширеними є розчини і гелі, менше використовують спреї та аерозолі. Серед лікарських препаратів для лікування ЗП використовують фітопрепарати, що володіють протизапальними, асептичними, антибактеріальними, безпечними, імуномодельними, кровоспинними, ранозагоювальними властивостями, а при виявленні стоматологом гінгівіту, пародонтиту або пародонтозу стануть ефективними доповнення до призначених ЛП або складовою частиною у комплексній терапії [6-10].

Для подальшої роботи нами були обрані для виробництва нового лікарського препарату в формі розчину такі рослини: трава золотарника канадського (*Solidago canadensis* L.), липовий цвіт липи звичайної (*Tilia cordata* Mill.) та корінь ехінацеї пурпурної (*Echinacea purpurea* L.) та можуть бути використані у складі нового лікарської форми як ефективний засіб для лікування запальних явищ в ротовій порожнині.

Новостворений лікарський засіб на основі екстракту звіробою звичайного, шавлії лікарської та софори японської буде лікувати запалення, кровоточивість, набряклість ясен і покращувати регенерацію тканин та може слугувати ефективним ЛЗ для профілактики і лікування запальних процесів в ротовій порожнині.

Література

1. Зюзін В. О. Захворюваність населення України запальними захворюваннями пародонту, прогнозування та профілактика патологій в сучасних умовах / В. О. Зюзін, В. С. Черно, С. В. Черно, Д. В. Зюзін, Л. Я. Мунтян // Український журнал медицини, біології та спорту. Т.6, №2 (30) Миколаїв, 2021. – С. 125-132.
2. Нормальна мікрофлора та мікрофлора при патологічних процесах порожнини рота : метод. вказ. для студентів II–III курсів за спеціальностями «Медицина»,

- «Педіатрія», «Стоматологія» освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр» / упоряд. Н. І. Коваленко. – Харків: ХНМУ, 2021. – 52 с.
3. Зайцев А. В., Бойченко О. М., Сідаш Ю., Котелевська Н. В., Николишин А. К. Зубні відкладення. Дослідження значимості. // «Вісник проблем біології і медицини». – Т. 1. – № 4 (146). – 2018. – С. 15-20.
 4. Bencosme J. Periodontal disease: What nurses need to know. Nursing. – 2018. – Vol. 48., No. 7. – P. 22-27.
 5. Годована О. І. Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонта з супутньою системною остеопенією // Вісн. проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 3 (1). – С. 35–41.
 6. Особливості місцевого імунітету порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит і супутні загальні захворювання / А. В. Борисенко, Ю. Г. Коленко, О. В. Линовицька та ін. Сучасна стоматологія. 2019. – № 5. – С. 34-39.
 7. Ревніцька Р. О. Вплив лікувальних заходів на клінічно-лабораторні показники пацієнтів з гінгівітом при різному перебігу запального процесу в яснах // Клінічна стоматологія. - 2020. – № 4. – С. 49-56.
 8. Фармакотерапія захворювань оболонки порожнини рота і тканин пародонта / А. В. Борисенко, М. Ф. Данилевський, М. А. Мохорт та ін.; за ред. А.В. Борисенко. К.: ВСВ «Медицина», 2018. – 504 с.
 9. Kusiak W, Majka J, Zborowska M, Ratajczak I. Chemical Composition and Related Properties of Lime (*Tilia cordata* Mill.) Bark and Wood as Affected by Tree Growth Conditions. Materials (Basel). – 2022. – Vol. 6. – No. 15(11). – P. 4033. doi: 10.3390/ma15114033. PMID: 35683335; PMCID: PMC9182011.
 10. Comparative chromato-mass spectrometric study of tinctures based on Echinacea purpurea (L.) Moench / Yu. I. Korniiievsky, D. Yu. Skoryna, V. H. Korniiievska, N. V. Kandybei // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2021. –Т. 14, No 3(37). – С. 275-281. - DOI: 10.14739/2409-2932.2021.3.242845.

Borysiuk I. Yu., Fizer N. S., Molodan Yu. O. Research on the creation of drugs for the prevention and treatment of inflammatory processes of periodonts.

Abstract. The current problem of periodontal disease is considered, which has become an important medical and social issues because of the high level of prevalence among the population around the world. Creation of a new drug based on the extract of St. John's wort, sage of medicinal and sophora of Japanese, which is a potential drug for the treatment and prevention of inflammatory processes in the oral cavity, including gum inflammation, bleeding and swelling of the gums, as well as improving tissue regeneration.

Keywords: inflammation, periodontal disease, herbal remedies.

А. В. Мержан¹, О. І. Александрова²

ОСОБЛИВІСТЬ МАГНІЙОРГАНІЧНИХ СПОЛУК В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ: ПРОБЛЕМИ СЬОГОДЕННЯ

***Анотація.** Визначено найбільш вживаний антистресовий магнійорганічний препарат на ринку України за період 2021 – 2022 років.*

***Ключові слова:** магнійорганічні препарати, біодоступність.*

Дуже велика увага на сьогоднішній день в медицині приділяється підтримки організму в нормальному фізіологічному стані. Організм уявляє собою досить складну біологічну систему для підтримки життєдіяльності якої в сучасних умовах треба своєчасно поповнювати втрати організмом певних макро-, мікроелементів та вітамінів. Одним із найважливіших елементом є магній, який активно приймає участь у більшій ніж 300 біотрансформаційних процесах, які безупинно здійснюються нашим організмом. Можна стверджувати, що магній є життєво важливим елементом, його недостатність в організмі людини займає одну з провідних проблем нестачі таких елементів, як кальцій, цинк, йод, селен, мідь тощо. Іноді виникає такий дефіцит магнію, особливо у дитячому віці, коли його надходження з продуктами харчування не покриває потреби організму в цілому [1].

Дефіцит магнію в останні роки пов'язаний з новими технологіями в обробки харчової продукції та використанням добрив, які знижують кількість магнію у ґрунті, та відповідно у рослинній сировині. Істотним чином, на вміст магнію в організмі впливає недотримання щодо режиму харчування, збільшення кальцію в продуктах харчування та наявність певної патології, яка знижує процес всмоктування певних елементів [2]. Виснаження запасу магнію також пов'язане зі стресовими ситуаціями, які нажалі є невід'ємною частиною нашого життя в сучасних умовах існування. Фізичне навантаження або перенавантаження також призводять до втрати значної кількості магнію.

Магній є одним з основних елементів, який бере участь в процесі підтримання балансу збудження / гальмування в центральній нервовій системі. Цей елемент дозволяє організму переносити стресові ситуації, оскільки його дія пов'язана зі зниженням проявів стресів та нормалізацією адаптаційних процесів в організмі, завдяки участі у синтезі мелатоніну, так званого основного гормону адаптації [2, 3].

Завдяки багатому числу досліджень було встановлено, що магнійотерапія відновлює парасимпатичний вплив на систему регуляції серцевого ритму, збалансовує рівновагу у діяльності вегетативної нервової системи, змушує

1 Магістр факультету хімії та фармації, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна (м. Одеса).

2 Кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків. Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна (м. Одеса).

працювати адаптаційні механізми в умовах стресу, підвищує концентрацію мелатоніну в організмі та зменшує рівень кортизолу [4].

Для того, щоб підтримувати організм в належному стані, щоб не відбувалось порушень в роботі його систем під впливом зовнішніх факторів, наприклад стресових ситуацій, в умовах певних патологічних процесів, або залежно від віку, стану людини – треба забезпечувати його магнієм. Отже дуже велика проблема пов'язана саме з формами магнію, його сполуками, в яких цей елемент повинен надходити до організму з метою отримання оптимального фармакологічного впливу.

Нами були проаналізовані дослідження за останні десять років щодо біодоступності основних форм магнійорганічних препаратів. Дослідження препаратів магнію перш за все спрямоване на збільшення їх біодоступності, тому виникають нові покоління таких засобів [5]. Вважається, що збільшення біодоступності органічних препаратів магнію відбувається саме за наявності додаткового шляху всмоктування, який визначається як дипептидний канал для халатних сполук. Було встановлено, що біодоступність іонів Mg^{2+} залежить від швидкості всмоктування діючої речовини, та швидкості її елімінації.

Найбільш високодоступними формами препаратів магнію є їх халатні сполуки з відповідними органічними лігандами (оротат магнію, цитрат магнію, малат магнію, гліцинат магнію, таурат магнію, лактат магнію та інші), за рахунок чого прискорюється процес їх абсорбції в ШКТ та підвищується їх засвоюваність організмом [6, 7]. Було встановлено, що виготовлення більш оптимальних препаратів для усунення магнійдефіцитного стану пов'язано з застосуванням певних композицій: біоорганічного комплексу магнію з вітамінами або з іншими неорганічними солями магнію, що покращує процес абсорбції магнію та його засвоюваність, але механізми такої синергічної дії ще вивчаються [8].

Нами було проаналізовано звіти розрахункових аналітичних програм в період з 2021 та 2022 років, і встановлено, що найбільш вживаним антистресовим магнійорганічним препаратом (на роздрібному ринку ліків України) є Магне-В6 - 4535 упаковок якого продається в середньому за місяць; на другому місці – Магнікум (763 упаковки за місяць); на третьому місці – Метіда (651 упаковка за місяць) і четверте місце посідає Магнерот (320 упаковок за місяць). Діючі речовини «Магне-В6» та «Магнікум» – лактат магнію з піридоксином; «Метіда» - цитрат магнію з піридоксином; «Магнерот» - оротат магнію. Піридоксину гідрохлорид (вітамін В6), який входить до складу препаратів, приймає активну участь в метаболізмі амінокислот та активує метаболічні процеси в міокарді. Механізм взаємодії магнію та піридоксину вивчається і досі, але було встановлено, що симптоми як дефіциту так і передозування обома компонентами дуже схожі за симптоматикою. Але симптоматика дефіциту піридоксину більш виражена на фоні дефіциту магнію, тому що магній є необхідним компонентом для активації піридоксин-залежних ферментативних систем організму.

Література

1. Вегетативні дисфункції у дітей: навчальний посібник / В. Г. Майданник, О. І. Сміян, Т. П. Бинда, Н. О. Савельєва-Кулик. – Суми: Сумський державний університет, 2014. 186 с. ISBN 978-966-657-534-3
2. Марушко Ю. В., Асонов А. О., Гишак Т. В. Роль магнію в організмі людини та вплив зменшеного вмісту магнію на якість життя дітей із гастроєзофагеальною рефлексною хворобою. *Sovremennaya pediatriya*, 2019. Т.1, № 97. С. 124-130. [doi 10.15574/SP.2019.97.124](https://doi.org/10.15574/SP.2019.97.124)
3. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Горошков О. В., Коболєв Є. В., Шейх А. Д. Х., Суворова А. С. Характеристика вмісту магнію в продуктах харчування та рівнів його надходження в організм. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2022. Т. 69, № 3. С. 27 – 38.
4. Бурчинський С. Г. Мелатонін і його можливості в неврологічній практиці. *Український вісн. психоневрол.* 2013. Т.1, №74. С. 112–117.
5. Подплетня О. А. Парадигма вибору форми доставки магнію в організм із профілактичною та лікувальною метою. *Медицина газета. Здоров'я України*. 2022. № 5-6. С. 522-523. <https://health-ua.com/article/70125-paradigma-viboru-formi-dostavki-magnyu-vorganzm-zproflaktichnoyu-talkuvalno>.
6. Case Derek R., Zubieta Jon, Doyle Robert P. The Coordination Chemistry of Bio-Relevant Ligands and Their Magnesium Complexes. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 14. P. 3172-3195; doi:10.3390/molecules25143172.
7. Thomas P West, Jayendra Chunduru, Eswara C Murahari. Orotic Acid: Why it is Important to Understand Its Role in Metabolism.. *Biochem Physiol*, 2017. Vol. 6, no.1. P. 1. DOI: 10.4172/2168-9652.1000e157/
8. Uysal N., Kizildag S., Yuce Z. et al. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res*. 2019. Vol. 187. P. 128–136 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1351-9>.

Mierzhan A. V., Alexandrova O. I. Feature of organic magnesium compounds in the human body: today's problems.

Abstract. The most used anti-stress organomagnesium drug on the market of Ukraine for the period 2021-2022It was discussed in report.

Key words: organomagnesium drugs, bioavailability.

**Ю. О. Молодан ¹, А. С. Акішева ¹, О. А. Макаренко ², І. П. Валіводзь ³,
В. Б. Ларіонов. ⁴**

МОДЕЛІ IN-VIVO ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОТЕНЦІЙНИХ СПОЛУК

Анотація. У доповіді було розглянуто можливі проблеми, які виникають при виборі моделі для *in vivo* скринінгу потенційних протизапальних препаратів. Обговорені методи оцінки запалення спричиненого хімічними речовинами каррагенан і формальдегід та методи обчислювання протизапального ефекту потенційних сполук та лікарських засобів.

Ключові слова: запалення, експериментальна модель, етичність, медіатори запалення, НПЗЗ, цитокіни, хемокіни.

Запалення, як типовий патологічний процес, представляє собою складну та комплексну реакцію організму на вплив зовнішніх та внутрішніх подразників. Ця реакція активує послідовність патофізіологічних процесів, що охоплюють ноцицептивну систему та різні регуляторні механізми організму. Пошкодження тканин призводить до виділення вазоактивних речовин, які сприяють розвитку запалення. Гостре запалення виражається у формі підвищення температури, почервоніння, болю, набряку та обмеження функцій. Також збільшується проникність судин, прискорюється кровообіг та призводить до сенсibiлізації нервових волокон, пов'язаних з почервонінням, набряком та болем. Цей процес регулюється різними медіаторами запалення, такими як цитокіни, хемокіни, фактори згортання крові та інші молекули. Але при хронічних станах, таких як хронічні запальні захворювання, автоімунні порушення, дегенеративні захворювання і т. д., цей баланс може бути порушений. В таких випадках запальний процес може призвести до пошкодження тканин і розвитку хронічних захворювань та ускладнень, таких як ревматоїдний артрит, хронічне запальне захворювання кишківника (наприклад, хронічний коліт), атеросклероз і інші. Супроводжується цей процес вираженими клінічними симптомами і вимагає лікування для зменшення запалення і запобігання подальшому пошкодженню тканин [1, 2].

Запалення саме по собі є джерелом дискомфорту і основною причиною патофізіологічних процесів, що беруть участь у розвитку і прогресуванні багатьох захворювань. Сьогодні серед найпоширеніших препаратів, що

¹ Аспірант кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ ім. І. І. Мечникова.

² Доктор біологічних наук, старший науковий співробітник кафедри фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти ОНУ ім. І. І. Мечникова.

³ Молодий науковий співробітник лабораторії молекулярної фармакології та медицини Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України.

⁴ Доктор біологічних наук, завідувач лабораторії молекулярної фармакології та медицини Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України.

використовуються для зменшення запальних реакцій організму ключову роль займають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), але, не зважаючи на значну кількість існуючих протизапальних засобів, побічні ефекти обмежують їх застосування, стимулюючи пошук нових молекул з виразною протизапальною діями, придатних для створення на їх основі більш ефективних та безпечних лікарських засобів. Вибір відповідної тваринної моделі для проведення доклінічних досліджень з оцінки ефективності та механізму дії лікарських засобів є вельми складним завданням [3]. Існує багато різних моделей скринінгу для потенційних сполук, проте правильний вибір моделі має вирішальне значення і представляє значний виклик у процесі розробки нових лікарських засобів. Неправильно обраний тип тваринної моделі для скринінгу може призвести до неточних результатів та обмежити можливості виявлення перспективних сполук. Тому необхідний системний підхід до вибору моделей скринінгу, оскільки це має велике значення для доклінічної оцінки.

Скринінг протизапальних препаратів на експериментальних тваринах є важливим кроком у вивченні потенційних нових ліків і оцінці їхньої ефективності. Такі дослідження можуть включати в себе використання різних моделей запалення для оцінки можливих терапевтичних ефектів препаратів. Одним з таких моделей є модель гострого запалення у експериментальних тварин. Модель гострого запалення в експериментальних тваринах використовується для вивчення та оцінки запальних реакцій, що виникають у короткі терміни після впровадження подразників чи інших провокуючих факторів. Ця модель дозволяє вивчати реакції організму на запалення, включаючи локальні симптоми, такі як набряк, гіперемія (червоніння), біль, та загальні показники запалення, такі як підвищення рівня запальних цитокінів. Здебільшого дослідниками використовується модель хімічного походження, в якій для виникнення запалення використовується хімічні речовини, такі як каррагенан, формальдегід або фарнезол. Ці речовини введені у певну область тіла тварини, що спричиняє локальні запальні реакції. Прикладом такої моделі є карагенін-індукований набряк лап у лабораторних тварин. Карагенін містить сульфатні цукри, які активують систему комплементу, відповідальну за запалення, і спонукають процеси, такі як розширення капілярів та венул, що призводить до витікання запальної рідини та клітин в зону запалення. Це супроводжується вивільненням різних запальних посередників, таких як гістамін і серотонін. Після введення карагеніну розвивається набряк лапи у лабораторних тварин, і цей процес має дві фази (1) травма від ін'єкції, вивільнення медіаторів запалення гістаміну та серотоніну та 2) через 3 години та пов'язана з активацією циклооксигеназного шляху. Метод оцінки запалення полягає в вимірюванні збільшення об'єму набряку лапи після введення карагеніну та використовується для тестування протизапальних засобів та аналізу динаміки розвитку запалення.

Протизапальний ефект обчислюють за формулою

$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{(\Delta V_k - \Delta V_d)}{\Delta V_k} * 100\%,$$

де: ΔV_k - середнє збільшення об'єму набряку контролю; ΔV_d - середнє збільшення об'єму набряку після ін'єкції карагеніну [3, 2].

Модель набряку, індукованого формаліном, використовується для оцінки лікарських засобів при хронічних запальних процесах. Дія формаліну включає дві фази. Перша фаза, відома як рання, пов'язана з нейрогенним компонентом і включає у себе виділення медіаторів, таких як гістамін, серотонін (5-НТ) і кінін. Ці медіатори стимулюють нейрони, що призводить до виникнення болю та набряку. Друга фаза, відома як пізня, залежить від тканинно-опосередкованих реакцій і пов'язана з простагландинами.

Протизапальний ефект обчислюють за формулою

$$\% \text{ гальмування набряку} = \frac{(\Delta V_c - \Delta V_t)}{\Delta V} * 100\%,$$

де: V_c - об'єм набряку у контрольній групі; V_t - об'єм набряку після введення формаліну [4, 5].

На сьогодні існує значна кількість моделей для оцінки потенційних сполук з вираженою протизапальною активністю. Однак правильний вибір моделі для проведення скринінгу є важливим кроком у процесі розробки нових лікарських засобів. Було проведено аналіз доступних наукових джерел, що стосується поширених моделей тварин для оцінки препаратів з протизапальною активністю. Модель є важливим інструментом для визначення протизапальних властивостей нових лікарських засобів і розуміння їхньої дії. Істотними аспектами є етичність досліджень і дотримання норм та стандартів, що регулюють клінічні дослідження. Якщо доклінічні дослідження виявлять прогнозовані результати, це може відкрити нові перспективи для лікування хронічних запальних захворювань і поліпшення якості життя пацієнтів.

Література

1. Патофізіологія. Підручник в 2 т. Том 1. Загальна патофізіологія / О.В. Атаман – Вінниця: Нова книга, 2017. – 448 с.
2. Халімова О. І. Анальгетичні властивості похідних 3-заміщених 1,2-дигідро-3н-1,4-бенздіазепін-2-онів [Текст] : дис. ... канд. біол. наук : 14.03.05 / О. І. Халімова ; наук. керівник Т. Л. Карасьова; Фіз.-хім. ін-т ім. О. В. Богатського НАН України. - Одеса: 2016. - 158 с.
3. Stewart A. G., Beart P. M. Inflammation: maladies, models, mechanisms and molecules. Br J Pharmacol. – 2016. – № 173(4). – P. 631-4.
4. Hoffmann T., Klemm F., I Kichko T., Sauer S. K., Kistner K., Riedl B., Raboisson P., Luo L., Babes A., Kocher L., Carli G., Fischer M. J. M., Reeh P. W. The formalin test does not probe inflammatory pain but excitotoxicity in rodent skin. Physiol Rep. – 2022. – № 10(6). – P. 150-194.
5. Patil K. R., Mahajan U. B., Unger B. S., Goyal S. N., Belemkar S., Surana S. J., Ojha S., Patil C. R. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. Int J Mol Sci. – 2019. – № 5. Vol. 20(18). –P. 43-67.

Molodan Yu. O., Akisheva A. S., Makarenko O. A., Valivodz I. P., Larionov V. B.
Investigation of anti-inflammatory effects of substances of 1.4-benzodiazepine series and their combination with bioflavonoid quercetin.

Abstract. *The report considered possible problems that arise when choosing a model for in vivo screening of potential anti-inflammatory drugs. Methods for evaluating inflammation caused by the chemicals carrageenan and formaldehyde and methods for calculating the anti-inflammatory effect of potential compounds and drugs were discussed.*

Keywords: *inflammation, experimental model, ethics, mediators of inflammation, NSAIDs, cytokines, chemokines.*

УДК: 615.31: 615.242(312)

І. Ю. Борисяук¹, Н. С. Фізор², Ю. О. Молодан.³

**АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАННЯ КАРІЕСУ ЗУБІВ ТА
СТОРОННЯ ЕЛІКСИРУ ПО ДОГЛЯДУ ЗА РОТОВОЮ ПОРОЖНИНОЮ
НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ
(*ORIGANUM VULGARE L.*)**

Анотація. Розглянуто актуальну проблему захворювання карієсу зубів, яке є одним з найпоширеніших стоматологічних захворювань у світі. Проведено аналіз українського фармацевтичного ринку лікарських засобів для профілактики карієсу та розглядає сучасну фармакотерапію. Вивчено лікарські рослини та препарати, які можуть використовуватися для лікування та профілактики карієсу. Особливу увагу приділяли рослині Материнка звичайна (*Origanum Vulgare L.*), яка має потенціал для використання в стоматології. Аналіз складу рослини показує наявність комплексу біологічно активних речовин, що виявляють протизапальні та антимікробні властивості.

Ключові слова: еліксир, карієс, резистентність, фармакотерапія.

Захворювання карієсу зубів, так само як захворювання пародонту, займає одне з провідних місць серед стоматологічних захворювань у світі [1]. В розвитку каріозного процесу бере участь значна кількість етіологічних чинників, що дає змогу розглядати карієс як мультифакторне захворювання, яке є результатом поєднання спадкових факторів і чинників навколишнього середовища. Окрім зубних відкладень у виникненні карієсу певну роль відіграють стан проникненості емалі зубів і наявність у слині вуглеводів, під дією бактерій, що продукують молочну кислоту. Зниження резистентності до захворювань зумовлене зменшенням вмісту кальцію в поверхневому шарі емалі, а також істотно впливають перенесені інфекційні захворювання [2-4].

¹ Доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету.

² Кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

³ Асистент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

Проаналізувавши класифікації карієсу, було обрану найбільш інформативну класифікацію за Блекум, яка враховує глибину ураження, клінічний перебіг. Вивчено етіологію, патогенез і класифікація карієсу механізми розвитку карієсу [5-6], основні фактори під дією яких розвивається карієс зубів, а саме: змішана слина, гігієнічний стан ротової порожнини; неправильне (недостатнє) харчування, захворювання ШКТ, низька реактивність організму, дефіцит вітамінів, мікро- та макроелементів, вживання деяких лікарських препаратів. Серед основних причин розвитку карієсу, який діє на утворення карієсприйняття або карієрезистентності визначну роль відіграє загальний стан людини, перенесені та супутні захворювання, а також генетичні фактори [7]. Вивчено вплив реактивності організму на карієс, так провідне місце на реагування людиною на дію зовнішніх факторів займають такі системи, як імунна, нервова, ендокринна системи та фізіологічна система сполучної тканини, які і визначають на реактивність організму. Деякі автори виявили певну залежність між стійкість зубів до розвитку карієсу та кількістю перенесених захворювань. Здійснено аналіз українського фармацевтичного ринку ЛП для профілактики карієсу та сучасна фармакотерапія [8-9].

Вивчені лікарські рослин, які частіше застосовуються для лікування та профілактики карієсу та препараті, які їх містять. Лікувальна цінність препаратів рослинного походження обумовлена комплексом БАР, що визначають активність отриманого з них препарату. Пошук БАР зводився до: виявлення лікарської сировини, яка б не протипоказань, могла застосовувати для дітей та вагітних; володіла імуностимулюючою, протизапальну та антимікробну дією, а також могла застосовуватися протягом тривалого часу. В Україні серед рослин, які володіють зазначеними фармакологічними властивостями та можуть бути використанні в подальшому в стоматології, нами було обрано - Материнка звичайна (*Origanum Vulgare* L.). Трава материнки звичайної (*Origanum Vulgare* L.) містить значний вміст сухої речовини – 29,6 %, протеїнів – 16,6%, клітковини – 37,2%, жирів – 3,23%, золи – 4,08%, цукрів – 2,5 %. В ефірній олії, в складі якої виявлено тимол (2-ізопропіл-5-метилфенол) – 50 %, корвалол – 20%, вільні спирти – 15,4%, дубильні речовини – 8,6 %, геранілацетат до 5 %. Також калію - 1125,3 мг, аскорбінової кислоти – 38,11 мг, каротинодів – 0,35 мг, фосфорна кислота – 0,23 мг.

Новостворений лікарський засіб - еліксир на основі екстракту материнки звичайної буде ефективним засобом для профілактики початкових форм карієсу зубів, який перешкоджає утворенню зубного нальоту та зубної бляшки, володіє ремінералізуючим, протикаріозним, очищаючим і дезодоруючими діями, придатного для впровадження в стоматологічну і медичну практику.

Література

1. Лучинський М. А., Рожко В. І., Басіста А. С. Сучасні аспекти виникнення множинного карієсу та вплив захворювань шлунково-кишкового тракту на стан порожнини рота у дітей (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – №4(2). – С. 46-49.

2. Stewart C. A., Finer Y. Biostable, antidegradative and antimicrobial restorative systems based on host-biomaterials and microbial interactions. *Dent Mater.* – 2019. – Vol. 35(1). – P. 36–52.
3. Valm A. M. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *J Mol Biol.* – 2019. – №431(16). – P. 2957-2969.
4. Ostrianko V., Yakubova I., Buchinskaya T., Volkova S., Tsypan S., Skrypnyk Y. Systematization of stained dental plaque in children. *Georgian Med News.* – 2020. – №308. – P. 85-925.
5. Vinayahalingam S., Kempers S., Limon L., Deibel D., Maal T., Hanisch M., Bergé S., Xi T. Classification of caries in third molars on panoramic radiographs using deep learning. *Sci Rep.* – 2021. – P. 11(1). – P.126-129.
6. Ekstrand K.R., Gimenez T., Ferreira F.R., Mendes F.M., Braga M.M. The International Caries Detection and Assessment System - ICDAS: A Systematic Review. *Caries Res.* – 2018. – №52(5). – P.406-419.
7. Georgakouli K., Manthou E., Georgoulis P., Ziaka A., Deli C.K., Draganidis D., Batrakoulis A., Papanikolaou K., Tsimeas P., Mastorakos G., Fatouros I.G., Koutedakis Y., Theodorakis Y., Jamurtas A.Z. HPA axis responses to acute exercise differ in smokers and non-smokers. *Physiol Behav.* – 2021. – №229. – P. 113-125.
8. Ozdemir N., Ozgen Y., Kiralan M. et al. Effect of different drying methods on the essential oil yield, composition and antioxidant activity of *Origanum vulgare L.* and *Origanum onites L.* *Food Measure.* – .2018. – №12. – P. 820–825.
9. Manashchuk N. V., Chorny N. V., Boytsanyuk S. I., Zaliznyak M. S., Chorny A. V. Сучасний погляд на застосування ополіскувачів для ротової порожнини. *Клінічна Стоматологія.* – 2019. – №(2). – С. 11–18.

Borysiuk I. Yu., Fizer N. S., Molodan Yu. O. Topical aspects of dental caries disease and the elixir for oral care based on the medicinal substances of the Oregano (*Origanum Vulgare L.*)

Abstract. *The actual problem of dental caries disease is considered, which is one of the most common dental diseases in the world. The analysis of the Ukrainian pharmaceutical market of medicines for the prevention of caries had been analyzed and its modern pharmacotherapy was considered. Medicinal plants and drugs that can be used for treatment and prevention of caries have been studied. Particular attention is paid to the Oregano (*Origanum vulgare L.*), which has the potential for use in dentistry. The analysis of the composition of the plant showed the presence of a complex of biologically active compounds, which revealed anti-inflammatory and antimicrobial properties.*

Keywords: *elixir, caries, resistance, pharmacotherapy.*

І. Ю. Борисюк¹, Н. С. Фізор², Ю. О. Молодан.³

**ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТИТУ ЗА ДОПОМОГОЮ
ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН РОСЛИНИ
РОДУ ГІРЧАК ЗМІЙНИЙ (*PERSICARIA BISTORTA* L.) ТА ЗВІРОБІЙ
ЗВИЧАЙНИЙ (*HYPERICUM PERFORATUM* L.)**

***Анотація.** Розглянуто важливу проблему стоматиту як одного з найпоширеніших медичних захворювань пародонту та його вплив на загальний стан орального та загального здоров'я людини. Автори статті аналізують поширеність стоматиту серед населення та його динаміку в зв'язку з демографічними змінами. Проведено аналіз фармацевтичного ринку відносно фармакотерапії стоматиту та виділено основні групи місцевих препаратів, які використовуються для лікування та профілактики стоматиту. Також розглядається створення нового лікарського засобу на основі екстракту кореневища Гірчака змійного та Звіробоя звичайного, який має великий потенціал у поліпшенні трофіки та регенерації тканин пародонту.*

***Ключові слова:** деструктивно-запальні захворювання пародонту, стоматит, фармакотерапія.*

Стоматит належить до деструктивно-запальних захворювань пародонту (ДЗЗП) і входить до числа найпоширеніших медичних проблем за визначенням, наданим у «White Paper on Prevention and Management of Periodontal [1, 2].

ДЗЗП (Diseases for Oral Health and General Health», FDI) це хронічні запальні захворювання, що мають переважно бактеріальну етіологію, вражають м'які та тверді тканини пародонту. Загальна поширеність тяжких форм ДЗЗП збільшується з віком, помітно зростаючи між третім і четвертим десятиліттями життя, досягаючи піку поширеності у віці понад 40-45 років [3]. За оцінками публікацій систематичних оглядів глобальної та регіональної програми досліджень «Global Burden of Disease Study» зазначається, що через демографічні зміни включаючи (зростання чисельності та старіння населення) сукупний тягар патологічних станів ротової порожнини різко збільшився на 64% за останні 25 років [4]. На сьогодні ДЗЗП за значущістю серед самих розповсюджених хвороб у країнах світу посіли 11 місце, а кількість пацієнтів складає близько 3,6 мільярдів [5]. Етіологія й патогенез захворювань ДЗЗП складні й досі недостатньо з'ясовані.

Стоматит – це досить поширене захворювання пародонту, що характеризується ураженням слизової оболонки рота у вигляді невеликих

¹ Доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету.

² Кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

³ Асистент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

виразок, що доставляють дискомфорт, як правило, саме воно залишається без належної уваги. Причинами виникнення стоматиту можуть бути дуже різноманітними і навіть стреси, це захворювання погіршує якість життя, потребує комплексної терапії і створенню нових лікарських засобів що містять біологічно активні речовини, які можуть впливати на різні ланки патогенезу [6]. Серед ознак стоматити виділяють: почервоніння слизової рота, поява виразок, ран, підвищене виділення слини, білий наліт, неприємний присмак, біль, дискомфорт, кровоточивість, підвищена температура [7].

Фармакотерапія стоматитів зводиться до використання місцевознеболюючих, антисептичних, нітрофуранів, протигрибкових, сульфаніламідів, нестероїдних протизапальних препаратів, інгібіторів, ферментів, вітамінів, антиоксидантів, кератолітичних, склерозуючих, антикоагулянтів, кортикостероїдів, стимуляторів метаболічних процесів, сенсibiliзуючих, біогенних стимуляторів та рослинних протизапальних ЛЗ [8-14]. Серед антибактеріальних засобів й антисептиків, що застосовуються місцево виділяють: змазування гелем «Метрогіл дента» («Юнік Фармасьютікал Лабораторіз», Індія) 2 рази на день, часте полоскання 1,5 % розчином перекису водню. Основне завдання лікування: усунення найбільш імовірних патогенетичних факторів та місцевих подразнювальних чинників у порожнині рота, ліквідація запалення тканин пародонту, зупинення дистрофічного процесу, відновлення функцій тканин пародонту, прискорення процесу регенерації [15].

Проведено аналіз фармацевтичного ринку лікарських лікувально-профілактичних засобів України, які використовуються для лікування та профілактики різних видів стоматиту (група А01А «Протимікробні та антисептичні засоби для місцевого перорального застосування»), серед яких 33 % склали гелі, 28 % – спреї, 23 % – розчини, 12 % – таблетки, по 2 % – льодяники та вкладки дентальні. Співвідношення обсягу лікарських препаратів вітчизняного та зарубіжного виробництва складає 42% та 58% відповідно. Основними активними інгредієнтами групи А01АВ визначено Хлоргексидин, Міконазол, Гексетидин, Метронідазол, Клотримазол, а найбільш застосованими при терапії ДЗЗП визнані препарати хлоргексидину та метронідазолу.

Так як етіологічні чинники розвитку ДЗЗП, зокрема стоматиту мають бактеріальну, запальну, знижену імунну та регенеративну складові, саме рослинні засоби, що в своєму складі містять флавоноїди, дубильні речовини та органічні кислоти, можуть розглядатися як перспективні та ефективні засоби для терапії інфекційного запалення, поліпшення трофіки та регенерації тканин пародонту. Тому перспективною ЛРС для розробки нової лікарської форми для лікування стоматиту вважаємо рослини роду Гірчак зміїний (*Polygonum bistorta* L.) та Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.). В результаті проведеного наукового пошуку встановлено, що для лікування та профілактики стоматиту обрано як джерела біологічно активних речовин рослини роду Гірчак зміїний (*Persicaria bistorta* L.) та Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum* L.) їх

морфо-біологічні характеристики, наведено данні про ботанічну характеристику, хімічний склад, застосування у медицині, та відповідних фармакологічних ефектів ЛРС, наявності у їх складі сполук з передбачуваною активністю, одночасне забезпечення якомога більшої кількості необхідних фармакологічних ефектів та відсутність протипоказань, ЛРС з достатньою сировинною базою. Висвітлені в джерелах літератури фітохімічні дослідження створюють передумови для подальшого використання цієї ЛРС при створенні нової лікарської форми з протимікробною направленістю дії.

Створено новий лікарський засіб на основі екстракту кореневища Гірчака зміїного (*Persicaria bistorta* L.) та трави Звіробоя продірявленого або Звіробоя звичайного (*Hypericum perforatum*). Вказані екстракти є перспективним з огляду на те, що сухі екстракти є найраціональнішим типом екстрактів та максимально зберігають біологічно активні речовини. Також до переваг цієї лікарської форми можна віднести простоту у зберіганні та використанні лікарської форми, оскільки лікарський засіб дозований (1 упаковка містить 1 дозу) та для використання потребує додавання до порошку певної кількості води очищеної.

Основними функціями даного лікарського засобу є те, що він матиме протизапальну, кровоспинну, капілярозміцнюючу (зменшують проникність і ламкість судин), ранозагоювальну (епітелізуюча), живильну (стимуляція обміну речовин і трофічних процесів у шкірі), спазмолітичну (заспокійлива), антигістамінну, зміцнює імунітет та антиоксидантну дії.

Література

1. Мочалов Ю. О. Окремі аспекти вдосконалення лікування захворювань пародонту в Україні: дискусія / Ю. О. Мочалов, Д. М. Кеян, А. В. Юрженко // Україна: Здоров'я нації. – 2021. – Т. 1 (63). – С. 123–128.
2. Yamamoto M., Sugano M., Itabe H. The etiological consideration of oxidized low-density lipoprotein in periodontitis // Journal of Oral Biosciences. – 2022. – P. 118–127.
3. Barbosa E., Pires P. G. S., Hauptli L., Moraes P. Strategies to improve the home care of periodontal disease in dogs: a systematic review. Research in Veterinary Science. – 2022. – Vol. 154. – P. 8–14.
4. Kim J. W., Jung B. H., Lee J. H., Yoo K. Y., Lee H., Kang M. S., Lee J. K. Effect of Weissella cibaria on the reduction of periodontal tissue destruction in mice. J Periodontol. – 2020. – № 91(10). – P. 1367–1374.
5. Tada A., Miura H. The Relationship between Vitamin C and periodontal diseases: a systematic review. Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2019. – Vol. 16, № 14. – P. 2472.
6. Robinson J. L., Johnson P. M., Kister K. Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. Odontology. – 2020. – Vol. 108. – P. 153–165.
7. Andras N. L., Mohamed F. F., Chu E. Y., Foster B. L. Between a rock and a hard place: regulation of mineralization in the periodontium. Genesis. – 2022. – № 60(8-9). – P. 23–28.
8. Хиць А. Р. Мікробний біофільм у формуванні протимікробної резистентності. Український медичний часопис. – 2021. – № 4. – С. 116.
9. Ковач І. В., Алексєєнко Н. В., Зелінський А. Л. Основні фактори ризику виникнення запальних захворювань пародонту у осіб молодого віку. Вісник стоматології. – 2021. – № 107 (2) – С. 65–68.

10. Gasmi Benahmed A., Noor S., Menzel A., Gasmi A. Oral aphthous: pathophysiology, clinical aspects and medical treatment. Arch Razi Inst. – 2021. – № 76(5). – P. 1155-1163.
11. Sánchez-Bernal J., Conejero C., Conejero R. Recurrent Aphthous Stomatitis. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). – 2020. – № 111(6). – P. 471-480.
12. Lin D., Yang L., Wen L., Lu H., Chen Q., Wang Z. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis. Mucosal Immunol. – 2021. – № 14(6). – P. 1247-1258.
13. Fischer R. G., Lira Junior R., Retamal-Valdes B., Figueiredo L. C., Malheiros Z., Stewart B., Feres M. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V.: Treatment of periodontitis. Braz Oral Res. – 2020. – № 34(suppl 1). – P. 26.
14. Борисюк І. Ю., Унгурян Л. М., Фізор Н. С., Беляєва О. І., Замкова А. В. Огляд українського фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування захворювань пародонта з метою одержання нового стоматологічного засобу. Фармацевтичний журнал. – 2020. – №1. – С. 3-12.
15. Волосовець Т. М., Фелештинська О. Я. Оцінка ефективності діагностики та лікувальної тактики хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Вісник стоматології. – 2020. – № 1(110). – С. 22.

Borysiuk I. Yu., Fizor N. S., Molodan Yu.O. Treatment and prevention of stomatitis with the use of biologically active substances of the plant of common bistorta (*Persicaria Bistorta* L.) and St. John's wort (*Hypericum Perforatum* L.)

Abstract. The important problem of stomatitis as one of the most common medical diseases of periodontal and its impact on the overall condition of oral and general human health is considered. The authors of the article analyze the prevalence of stomatitis among the population and its dynamics in connection with demographic changes. The analysis of the pharmaceutical market with respect to pharmacotherapy of stomatitis is carried out and the main groups of topical drugs used for the treatment and prevention of stomatitis are identified. The creation of a new drug based on the extract of the common bistorta and the St. John's wort, which has great potential in improving the trophic and regeneration of periodontal tissues, is also considered.

Keywords: destructive-inflammatory diseases of periodontal, stomatitis, pharmaceutical therapy.

С. М. Кісіль¹, Г. П. Пекліна², В. А. Шиліна³

МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕДУРИ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА КОНТРОЛЮ ЗА ОСНОВНИМ ПОКАЗНИКОМ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПРЕПАРАТУ ПОЛІСАХАРИДІВ АЛОЕ ДЕРЕВОПОДІБНОГО

***Анотація.** У доповіді розглянуто послідовність отримання активного інгредієнту препарату на основі алое деревоподібного та відтворюваність методу обрано для його стандартизації з метою впровадження перспективного офтальмологічного засобу у промислове виробництво.*

***Ключові слова:** полісахариди алое, ацеманан, активний фармацевтичний інгредієнт, спектральні дослідження, відтворюваність методів.*

Впровадження в промислове виробництво препарату активним фармацевтичним інгредієнтом якого передбачено використання виділеної з рослинної сировини, очищеної і збагаченої фракції полісахаридів алое передбачає створення технологічної процедури прийнятої за продуктивністю та придатної до валідації і подальшого впровадження згідно нормам GMP. Обов'язковою складовою є вибір оптимального, відтворюваного за умов виробництва компендіального методу або створення і адаптація власного методу стандартизації перспективного препарату за основним показником – кількісним вмістом. Для препаратів алое таким показником, що зумовлює фармакотерапевтичну дію, є вміст специфічного для цієї рослини високо ацетилюваного полісахариду на основі манози — ацеманану [1, 2, 3].

Виробничу процедуру відтворювали наступним чином. З відібраної підготовленої рослинної сировини отримували сік та водні витягнення. Осадження полісахаридної фракції проводили додаванням охолодженого спирту етилового у об'ємних співвідношеннях виходячи з властивостей вихідного матеріалу та технологічної доцільності. Пробу витримували при +4°C протягом 16 годин і центрифугували при швидкості 8000 об/хв, надосадову рідину відкидали, щільний осад в якості носія активного інгредієнту ресуспендували в 0,9% розчині NaCl для включення в лікарську форму та використовували для аналізу.

¹ Викладач кафедри загальної та клінічної фармакології факультету стоматології і фармації МГУ (м. Одеса), м. н. с. лабораторії фармакології та тканинної терапії Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України.

² Доктор медичних наук, професор кафедри загальної та клінічної фармакології МГУ (м. Одеса).

³ Магістрант кафедри медичної хімії та біології факультету стоматології і фармації МГУ (м. Одеса).



А)

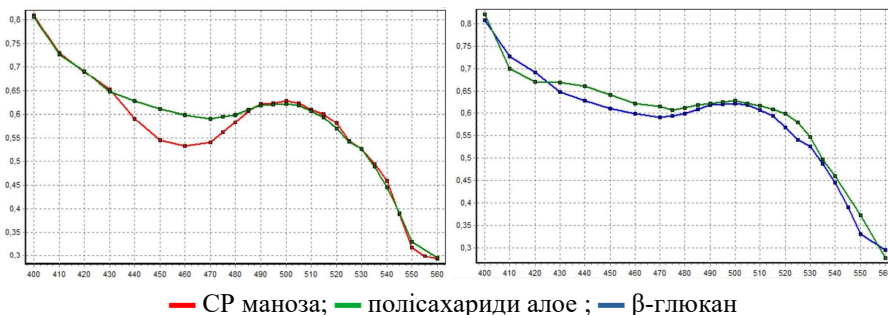


Б)

Малюнок 1. А) Формування осаду полісахаридів у співвідношенні 1:5; Б) Зневоднений залишок полісахаридів після центрифугування

Визначення кількісного вмісту полісахаридів в дослідних зразках проводили методом спектрофотометричного вимірювання, після кислотного зневоднення до гідроксиметилфурфурулу [4, 7], при довжині хвилі 490 нм в діапазоні концентрацій від 20 до 120 мкг/мл, в перерахунку на манозу. Паралельно вимірювали спектральні показники поглинання розчину стандартної речовини полісахариду β -глюкану з концентрацією 60 мкг/мл.

Аналіз отриманих результатів вимірювання проводили за допомогою доступного (*general public license*) програмного забезпечення — Spekwin32 [5].



Малюнок 2. Порівняння спектрів поглинання стандартної речовини манози, β -глюкану і полісахаридів алое.

Автоматична обробка і розрахунок спектральних даних позначає характеристичний, придатний для ідентифікації, максимум поглинання тільки для стандарту манози — 502.4 нм. Спектри розчинів полісахаридів алое і β -

глюкану для ідентифікації за вираженістю в обраній довжини хвилі (490 нм) є непридатними і потребують введення до стандартизації більш специфічного методу.

Таблиця 1. Показники поглинання в залежності від концентрації отримані для досліджуваних і стандартних розчинів манози і β -глюкану.

Концентрація в пробі (C), мкг/мл	Показник поглинання (Abs) λ 490 нм			
	Полісахариди проба (I)	Полісахариди проба (II)	Маноза	β -глюкан
20	0,231	0,217	0,213	0,190
40	0,517	0,405	0,448	0,368
60	0,718	0,646	0,620	0,592
80	0,964	0,901	0,831	0,766
100	1,121	1,077	1,064	0,991

Результати вимірювання поглинання розчинів стандартних речовин та досліджуємо препарату в діапазоні довжини хвилі від 400 нм до 560 нм, в кожній точці з шагом 5 нм і 10 нм відповідно, приведені в Табл. 2.

Таблиця 2. Спектральні метадані розчинів стандартів і дослідженої речовини.

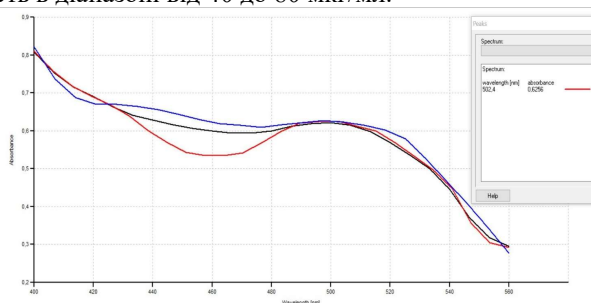
Полісахариди алое		β -глюкан		маноза	
Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs	Wavelength (nm)	Abs
400	0,821	400	0,807	400	0,800
410	0,700	410	0,727	410	0,722
420	0,670	420	0,691	420	0,690
430	0,669	430	0,648	430	0,642
440	0,660	440	0,628	440	0,599
450	0,641	450	0,611	450	0,544
460	0,621	460	0,599	460	0,521
470	0,615	470	0,591	470	0,530
475	0,608	475	0,595	480	0,572
480	0,612	480	0,599	490	0,620
485	0,618	485	0,609	500	0,625

490	0,621	490	0,618	505	0,620
495	0,625	495	0,620	510	0,607
500	0,629	500	0,622	515	0,599
505	0,622	505	0,618	520	0,579
510	0,617	510	0,607	525	0,540
515	0,609	515	0,594	530	0,517
520	0,599	520	0,569	535	0,490
525	0,580	525	0,541	540	0,450
530	0,547	530	0,527	545	0,396
535	0,498	535	0,488	550	0,327
540	0,460	540	0,445	555	0,305
550	0,372	545	0,391	560	0,302
560	0,277	550	0,330		

Чисельні значення представлені в Табл. 2. були перетворені в окремі, для кожного розчину, файли формату CSV придатні для обробки і аналізу в програмі спектральних досліджень Spekwin32.

Автоматична обробка і розрахунок спектральних даних позначає характеристичний, придатний для ідентифікації, максимум поглинання тільки для стандарту манози — 502.4 нм. Спектри розчинів полісахаридів алое і β -глюкану для ідентифікації за вираженістю в обраній довжині хвилі (490 нм) є непридатними і потребують введення до стандартизації більш специфічного методу.

Нами доведено, що методика кількісного визначення шляхом зневоднення полісахаридів до гідроксиметилфурфуролу з наступним спектрофотометричним вимірюванням при 490 нм має найкращу відтворюваність в діапазоні від 40 до 80 мкг/мл.



— SR маноза; — β -глюкан; — полісахариди алое

Малюнок 3. Спектральні криві та результати їх програмного аналізу.

Вибір методу для стандартизації лікарської форми, що включає в якості активної речовини ацеманан (полісахариди алое), віддаючи перевагу точності вимірювання вмісту дози активної речовини, має поєднувати прийнятну межу визначення основного показника і специфічність ідентифікації препарату та включати до методу апаратну і програмну складові фіксації показників і розрахунку результатів аналізу.

Література

1. Sierra-García G.D. Acemannan, an Extracted Polysaccharide from Aloe vera: A Literature Reviewatural Product Communications / G. D. Sierra-García, R. Castro-Ríos, A. González-Horta, J. Lara-Arias, A. Chávez-Montes // Natural Productal Product Communications. 2014 Vol. 9, No. 8, P.1217 – 1221.
2. Quezada M. P. Acemannan and Fructans from Aloe vera (Aloe barbadensis Miller) Plants as Novel Prebiotics / M. P. Quezada, C. Salinas, M. Gotteland, L. Cardemil // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2017, 65, 10029–10039.
3. Femenia A. Compositional features of polysaccharides from Aloe vera (Aloe barbadensis Miller) plant tissues. / A. Femenia, E.S. Sanchez, S. Simal, C Rossello. // [Carbohydrate Polymers](#). – 1999 [Volume 39, Issue 2](#). P. 109-117.
4. Eberendu A. R. Quantitative Colorimetric Analysis of Aloe Polysaccharides as a Measure of Aloe Vera Quality in Commercial Products / A. R. Eberendu, G. Luta, J. A. Edwards, B. H. McAnalley, et al // J. AOAC Int. – 2005. – 88. – P. 684–691.
5. Програмне забезпечення (Spekwin32, software for optical spectroscopy) https://www.effemm2.de/spekwin/index_en.html.
6. Міжнародна Наукова Рада з Алое. www.IASC.COM <https://www.lraloe.com.ua/sertyfikaty/iasc/>
7. Mulay S. Quality Control Study in Various Nutraceutical Aloe vera Formulations / S. Mulay, S. Ogale // Acta Scientific Pharmaceutical Sciences. – 2018. – V. 2, Issue 8. P. 3-9.
8. [European Chemicals Agency \(ECHA\). https://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice.](https://echa.europa.eu/web/guest/legal-notice)

Kisil S. M., Peklina G. P., Shilina V. A. Manufacturing procedure and basic standardization indicator simulation for aloe arborescens drug form preparation.

Abstract. *The report consider the sequence of obtaining the active ingredient of the drug based on aloe arborescens and the reproducibility of the method chosen for its standardization with the aim of introducing a perspective ophthalmic drug into industrial production.*

Keywords: *aloe polysaccharides, acemannan, active pharmaceutical ingredient, spectral studies, reproducibility of methods.*

І. Ю. Борисяк¹, Н. С. Фізор², Ю. О. Молодан³.

ВИВЧЕННЯ ПРОБЛЕМИ ПОРУШЕННЯ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩОДО СТВОРЕННЯ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

***Анотація.** Розглянуто проблему подагри як хронічного метаболічного захворювання, пов'язаного з порушенням обміну пуринів та накопиченням сечової кислоти в організмі. У доповіді обговорена можливість використання рослинних лікарських засобів, зокрема квітки Бузини чорної - *flores Sambuci nigra L.*, трава Звіробоя звичайного - *herba Hypericum perforatum L.*, квіти Ромашки лікарської - *flores Chamomilla recutita L.*, липовий цвіт липи серцелисної - *floies Tilia cordata Mill* для лікування та профілактики подагри.*

***Ключові слова:** гіперурикемія, подагра, тофуси, уратзнижувальна терапія фармакотерапія.*

Подагра – це хронічне гетерогенне за походженням метаболічне захворювання, пов'язане з порушенням пуринового обміну та зменшенням екскреції сечової кислоти нирками, з розвитком гіперурикемії та відкладанням кристалів солей сечової кислоти (моноурат натрію) у тканинах різних органів, перебіг якого проходить з повторними приступами гострого артриту, кристаліндукованими синовітами, розвитком вторинного остеоартриту підвищенням рівня сечової кислоти в крові (гіперурикемією) і відкладанням у тканинах опорно-рухового апарату та внутрішніх органах натрієвої солі сечової кислоти (уратів) із розвитком гострого артриту [1-3]. та утворенням подагричних вузликів (тофусів). Незважаючи на відомий патогенез захворювання та можливості ефективного лікування, подагра діагностується несвоєчасно та пізно. Навіть коли діагноз встановлено вчасно, рекомендоване лікування не є оптимальним і ефективним.

За результатами деяких досліджень протягом першого року захворювання подагру діагностують лише у 10–15% пацієнтів. В останні роки розповсюдженість подагри збільшилась у 10-20 разів порівняно із ХХ ст. Наразі поширеність подагри серед населення у світі становить від 0,06 до 4,2% [4].

Патологічні процеси у людини хворої на подагру, уражають не тільки внутрішні органи, але й навколосуглобові структури та суглоби. Внаслідок хронічного ураження виникають різні за ступенем тяжкості, порушення опорно-рухової функції суглоба та кінцівки, косметичні дефекти, які призводять до стійкої втрати працездатності та соціальної дезадаптації хворого. Стійка

¹ Доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету.

² Кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

³ Асистент кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків ОНМедУ.

гіперурикемія призводить до кристалізації уратів, що відкладаються в суглобових бурсах, сухожилках, зв'язках, шкірі, нирках. Кристали проникають у хрящ і синовіальну оболонку, де накопичуються у вигляді голчатих кристалів сечокислового натрію (тофуси) [5]. Тофуси мають різну кількість, локалізацію, розмір та ступінь зрілості і є депо сечової кислоти (СК), яке безпосередньо впливає на рівень гіперурикемії, частоту та ступінь тяжкості загострень подагри, призводять до порушення функції суглобів, кінцівок та стійкої втрати працездатності, а у важких випадках – до ранньої інвалідизації хворих [6-10].

У сучасній літературі хірургічне лікування подагри зводиться до операцій, які направлені на покращення функції суглобів або усунення косметичних дефектів, майже не зустрічаються роботи, які б вивчали вплив тофусів на тяжкість перебігу подагри у пацієнтів із хронічною тофусною подагрою [11-14].

Фармакотерапія хворих на подагру направлена на лікування гострого приступу болі та корекцію порушення пуринового обміну, тобто проведення комплексного профілактичного лікування. У ході лікування данної категорії хворих приділяють увагу патогенетичній терапії, тому що підвищений рівень СК у сироватці крові має можливість підтримувати та стимулювати патологічний процес, як у суглобах, так і навколосуглобних структурах.

Основною метою фармакотерапії є пригнічення запального процесу для попередження переходу стану хворого на подагру у хронічну форму, що сприяє збереженню функцій суглобів, зменшує подальший розвиток інвалідизації та в цілому сприяє покращенню якості життя хворих на подагру. Лікування здійснюють до повної або часткової клініко-лабораторної ремісії, показники якої відображають ефективність лікувального процесу. Дозування препаратів, схеми лікування, комбінації препаратів, тривалість та періодичність прийому призначають індивідуально в залежності від клінічної форми подагри, фази її активності в залежності від індивідуального сприйняття лікування. Препарати, які призначають хворим на подагру мають патогенетичну направленість, а саме: покращення метаболізму та мікроциркуляції, нормалізацію рівня СК та реологічних властивостей крові, десенсибілізуючу дію.

В ході виконаної роботи нами були вивчені етіологія та патогенез подагри. Було розглянуто поняття, класифікацію та фактори ризику подагри. Досліджено методи діагностики різних видів подагри та методи терапії згідно протоколу надання медичної допомоги хворим на подагру. Проведено аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів та добавок дієтичних, фітокомплексів, чаїв, які надходять в Україну, які використовуються для лікування та профілактики різних видів подагри. Асортимент лікарських засобів представлений, здебільшого, препаратами закордонного виробництва.

Враховуючи той факт, що підвищене виділення СК при подагрі потребує тривалої уратзнижувальної терапії, лікування вищевказаними препаратами, особливо високими дозами, супроводжується високим ризиком появи побічних ефектів, тому актуальні пошуки нових фармакологічних засобів, що мають

уратзнижувальний ефект, зокрема, враховуючи механізми синтезу та екскреції уратів в організмі людини.

В результаті проведеного наукового пошуку встановлено, що для лікування та профілактики подагри на рослинній основі використовується дієтичні добавки (ДД) у різних формах, збори та чаї з лікарських рослин. На ринку України ДД представлені засобами переважно імпортного виробництва.

Результати аналізу фармацевтичного ринку України свідчать за можливість перспективності розробки нових вітчизняних засобів для лікування подагри. На території України є різноманітна рослинна сировина, яку можна використати для створення лікарських препаратів. Більшість цих рослин є доступними для промислового використання. Саме тому для створення нового засобу для лікування подагри нами було обрано ЛРС, яка є поширеною на території України, нами були обрані квітки Бузини чорної - *flores Sambuci nigra* L, трава Звіробоя звичайного - *herba Hypericum perforatum* L, квіти Ромашки лікарської - *flores Chamomilla recutita* L., липовий цвіт липи серцелисної - *floies Tilia cordata* Mill.

У доповіді розглянуті дані щодо хімічного складу обраних лікарських рослин. Відомо, що вони містять такі групи біологічно активних речовин: флавоноїди, фенолкарбонові кислоти, ефірні олії, органічні кислоти, амінокислоти, вітаміни, мінеральні солі. Завдяки своєму хімічному складу ці лікарські рослини володіють протизапальним, антиоксидантним, живильним, стимулюючим, ранозагоювальним та антисептичним фармакологічними ефектами.

Література

1. Синяченко О. В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри. Укр. ревматологічний журнал. – 2016. – №1. – Р. 35–41.
2. Reinders M. K., van Roon E. N., Jansen T. L., et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis.* – 2019. – №68. – Р. 51–64.
3. Герасименко С. І., Полулях М. В., Дуда М. С., Бабко А. М., Герасименко А. С., Полулях Д. М., Пшеничний Т. Є., Гужевський І. В. Хірургічне лікування тофусної подагри. Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2022. – № 2. – Р. 32–46.
4. An J., Minie M., Sasaki T. Antimalarial drugs as immune modulators: new mechanisms for old drugs. *Annu Rev. Med.* – 2017. – 68. – Р. 317–330.
5. Михайлів Л. М. Сучасний стан проблеми ранньої діагностики та адекватного лікування подагри. Проблеми остеології. – 2016. – №19(2). – Р. 8–10.
6. Danve A., Sehra S. T., Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2021. – №35(4). – Р. 101–123.
7. Хиць А. Подагра та гіперурикемія: погляд з точки зору ревматолога, нефролога та ендокринолога. Український медичний часопис. – 2021. – №17(2). – Р. 11–12.
8. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Крилова А. С. Роль гіперурикемії в розвитку серцево-судинних захворювань. Український кардіологічний журнал. – 2019. – №26(3). – Р. 78–91.
9. Lorenz H. M., Froschauer S., Hanke R., Hellmich B., Krause A., Lakomek H. J., Kötter I., Strunk J., Voormann A., Zinke S. Öffentlichkeitskampagne «rheuma 2025» des

- Bündnisses für Rheumatologie [Publicity campaign rheuma2025 of the Union for Rheumatology]. Z Rheumatol. – 2022. – №81 (6). – P. 487-491.
10. Yip K., Cohen R. E., Pillinger M. H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? Curr Opin Rheumatol. – 2020. – 32(1). – P. 71-79.
 11. Коваль С. М., Снігурська І. О., Божко В. В., Милославський Д. К., Грідасова Л. М. Порушення пуринового ряду та кишкова мікробіота / Український ревматологічний журнал. – 2021. – № 86. – С. 40-45.
 12. Petreski T., Ekart R., Hojs R., Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys - to treat or not to treat? Ren Fail. – 2020. – № 42(1). – P. 978-986.
 13. Mager L. F., Burkhard R., Pett N., Cooke N. C. A., Brown K., Ramay H., Paik S., Stagg J., Groves R. A., Gallo M., Lewis I. A., Geuking M. B., McCoy K. D. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. Science. – 2020. – №18; 369(6510). – P. 1481-1489.
 14. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. – 2019. – № 1 (62). – С. 66-68.

Borysiuk I. Yu., Fizer N. S., Molodan Yu. O. Studying the problem of purine metabolism and research on the creation of a new drug for normalization of hyperuricemia.

Abstract. *Considered the problem of gout as a chronic metabolic disease associated with purine metabolism disorders and uric acid accumulation in the body. The report discussed the possibility of using herbal medicines, in particular the flowers of the black elderberry - flores Sambuci nigra L., the grass of the common St. John's wort - herba Nureicum perforatum L., the flowers of the medicinal chamomile - flores Chamomilla recutita L., the linden flower of the heart-leaved linden - floies Tilia cordata Mill for the treatment and prevention of gout.*

Keywords: *hyperuricemia, gout, tofui, uratic pharmacotherapy, herbal remedies.*

УДК: 616-053.2-07 : 378.018.556 (477.71-25)

В. Н. Кукушкін¹ Н. О. Нікіміна.²

ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ СТРАТЕГІЇ ІНТЕГРОВАНОГО ВЕДЕННЯ ХВОРОБ ДИТЯЧОГО ВІКУ В НАВЧАННІ БАКАЛАВРІВ МЕДСЕСТРИНСТВА

Анотація: *Розглянуто методичні підходи до викладання педіатрії здобувачам вищої освіти, що навчаються зі спеціальностями «Медицина» та «Медсестринство», із вивченням основ стратегії інтегрованого ведення хвороб дитячого віку.*

Ключові слова: *діти, педіатрія, медсестринство, ознаки небезпеки.*

Всесвітня організація охорони здоров'я та дитячий фонд ООН ЮНІСЕФ на протязі останніх десятиріч впроваджують систему ведення основних захворювань дитячого віку, засновану на доказовій медицині [1]. Ця стратегія

¹ Кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та педіатрії міжнародного гуманітарного університету, Одеса.

² Кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та педіатрії Міжнародного гуманітарного університету, Одеса.

інтегрованого ведення хвороб дитячого віку (ІВХДВ) базується на синдромному підході до діагностики основних нозологічних форм у дітей до 5-ти років, простому, і в той же час ефективному лікуванні найбільш загрозливих станів [1, 2]. Стратегія ІВХДВ була розроблена передусім для застосування в клінічних умовах з обмеженим діагностичним оснащенням та обмеженим набором лікарських засобів, а також недостатніми можливостями для проведення складних клінічних процедур. Таким умовам в нашій країні можуть відповідати медичні заклади першого рівня надання медичної допомоги [4].

У зв'язку з військовою агресією, розв'язаною проти нашої країни, на превеликий жаль значно почастішали випадки, коли діти знаходяться в умовах, що не дозволяють їм надавати якісну і своєчасну медичну допомогу. У цьому контексті згадуємо і заручників на «Азовсталі», і аналогічні численні випадки, коли родини з дітьми вимушено знаходились тривалий час в сховищах або підвалах, рятуючись від ворожих обстрілів. На нашу думку, ці скрутні обставини в певному сенсі дотичні випадкам, коли дитина мешкає у віддаленому від лікарні місці і не має доступу до якісної медичної допомоги.

Навчання стратегії ІВБДВ проводиться шляхом проведення семінарів або тренінгів, в ролі викладачів можуть виступати сертифіковані спеціалісти, які, в свою чергу, вже пройшли відповідні тренінги [3]. В залежності від задач, які формулює навчальний заклад, тренінги можуть займати від двох до шести тижнів учбового навантаження. Традиційно, навчання елементам ІВХДВ проводиться під час вивчення дисциплін «Пропедевтика педіатрії» та «Педіатрія» здобувачами вищої освіти, що навчаються зі спеціальністю «Медицина» (другий магістерський рівень вищої освіти). Ми вважаємо за доцільне і аргументоване включення викладання основ ІВХДВ також і для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти, що навчаються зі спеціальності «Медсестринство». Засвоєння компетенцій, що відносяться до діагностики станів, що загрожують життю, та надання невідкладної допомоги дітям входять до переліку компетенцій, якими має оволодіти майбутній бакалавр з медсестринства згідно освітньо-професійній програмі.

На нашій кафедрі під час вивчення дисципліни «Медсестринство в педіатрії» викладачі, які попередньо проходили навчання по стратегії ІВХДВ, імплементували в навчальний процес найбільш важливі теми з даного модуля. Ці теми включали вивчення алгоритму дій та підхід до ведення при наступних синдромах: кашель або утруднене дихання, діарея, лихоманка, порушення харчування і анемія. Акцент також був зроблений на діагностиці «загальних ознак небезпеки», які в англomовній літературі позначаються як «red flags» («червоні прапорці») [3]. Оцінка даних симптомів є вкрай важливою для своєчасного прийняття рішення про подальше скерування пацієнта або про план медикаментозного втручання.

Дані навички були опрацьовані у формі «рольових ігор» та презентацій кейсів, коли здобувачі виконували роль як медичних працівників, так і батьків

хворої дитини. Навчання основам ІВХДВ на 3-му та 4-му курсах викликало у студентів високу зацікавленість та було практично орієнтованим.

Література

1. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ведення найбільш поширених станів у дітей віком до 5-ти років у контексті інтегрованого ведення хвороб дитячого віку», 2021.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку», затверджений Наказом МОЗ України № 1945 від 14.09.2021 р.
3. Інтегроване ведення хвороб дитячого віку. Особливості лікування лихоманки у дітей (матеріали щодо підготовки до семінарських та практичних занять) / Т. В. Марушко, В. В. Корнева, Н. П. Гляделова, В. В. Козачук // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2018. - Вип. 30. - С. 296-308.
4. Державний експертний центр МОЗ України. Інтегроване ведення хвороб дитячого віку. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/mtd/integrovane-vedennya-hvorob-dytyachogo-viku/>

Kukushkin V. N., Nikitina N. O. Implementation of the strategy of integrated management of childhood illness to education of bachelors of nursery.

Abstract. *The methodical principles of teaching the students studying for Medicine and Nursery programs using the basis of Integrated Management of Childhood Illness were discussed.*

Key words: *children, pediatrics, nursery, danger signs*

УДК 338.2

Г. В. Смірнова,¹ Т. М. Зубилевич.²

ТРАНСФОРМАЦІЯ ПРОГРАМИ «ДОСТУПНІ ЛІКИ» В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ: СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ

Анотація. З моменту запровадження в Україні воєнного стану знизилася важливість поняття “квінтили населення”, особливо якщо йдеться про прямих бенефіціарів програми “Доступні ліки”, адже серед них всі, незалежно від особистого та фінансового благополуччя, страждали від першострокової нестачі ліків; були підвергнуті страху, що ці ліки не повернуться взагалі через знищену інфраструктуру багатьох міст, отже відбувся так званий *force majeure*, при якому жодна людина не могла бути впевнена у власному забезпеченні навіть базових потреб і особливо ті, хто протягом тривалого часу вже був активним користувачем ДЛ. Система охорони здоров’я в інших країнах і, головне, доступу до неї діаметрально відрізняється від тієї, яка функціонує в Україні і, через довгий період очікування доступу до безкоштовних медичних послуг та велику бюрократизацію процедури, велика кількість українців наразі не може отримати необхідну допомогу в повному обсязі, або отримати її взагалі.

¹ старший викладач кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету (м. Одеса)

² старший викладач кафедри загально-наукових дисциплін Міжнародного гуманітарного університету (м. Одеса)

Ключові слова: воєнний стан, аптека, фармацевтичний ринок, соціальна місія, реімбурсація, “Доступні ліки”, гуманітарна криза.

Українська система охорони здоров'я наразі переживає важкі часи, які обумовлені впливом негативних факторів зовнішнього середовища. Початок повномасштабної агресії з боку сусідньої держави, соціальні потрясіння, фінансово-економічна криза поставили майже всі сфери життєдіяльності України на межу виживання. Слід зазначити, що забезпечення доступності фармацевтичної допомоги є однією з найважливіших проблем сучасної системи охорони здоров'я населення в нашій державі. Якщо раніше більшість людей могла легко отримати необхідні ліки та медичні послуги, то в даний час ситуація змінилася. В Україні, як і в багатьох інших країнах світу, ця проблема набуває особливого значення через складну економічну ситуацію та зниження рівня життя. У цьому контексті розвиток соціально-ефективних механізмів забезпечення доступності фармацевтичної допомоги населенню стає важливою та актуальною проблемою [5].

Не дивлячись на вищезгадану зруйновану інфраструктуру, загальні страх і небезпеку, які приносить із собою війна, програма ДЛ не припинила свою роботу, навпаки, стала навіть більш прогресивною і успішною. Необхідність стрімко реагувати на обставини, які мали місце з погляду на війну, змусили пришвидшити довготривалі плани творців ДЛ та здійснитися за дуже короткий термін. Таким чином, пілотна програма остаточно вписалась в загальну канву системи життєзабезпечення та охорони здоров'я України і стала чи не найбільш прогресивною в цілій Європі.

Програма реімбурсації є важливим інструментом для забезпечення фінансової і фізичної доступності пацієнтів до якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів. Питання державного фінансування за програмою «Доступні ліки» є актуальним, особливо зважаючи на важкі соціально-економічні умови, в яких українці перебувають сьогодні. З 2017 року, а отже від моменту заснування програми Доступні ліки (ДЛ), один з найбільш важливих соціальних проєктів здолав планку випробувального терміну та подолав усі випробування, які стали на його шляху. Більш того, на момент початку 2022 року програма стала однією із найуспішніших в Європі програм життєзабезпечення та суттєво підвищила рівень якісної охорони здоров'я українців.

Соціально-економічна функція, якою передбачено організацію ефективного надання населенню фармацевтичної допомоги на пільгових або безоплатних умовах, забезпечується нормативно-правовими актами (НПА) різних рівнів ієрархії [2, 3, 4].

Також слід зазначити, що на даний момент за даними Міністерства Закордонних Справ та ООН кордони України покинули від 6 до 8 мільйонів людей, це не враховуючи людей, які не отримували за кордоном статус біженця,

або тих, то проживав на території країн ЄС ще до повномасштабного вторгнення.

Слід зауважити, що надалі головним напрямком розвитку програми Доступні ліки у 2023 році має стати довготривала співпраця між Міністерством Охорони Здоров'я України та Міністерством Цифрової Трансформації України у сфері створення мобільних додатків “Доступні ліки” та “Доступні ліки за кордоном”. Так, звісно, на сьогодні на території України функцію першого з них успішно виконує додаток “ДІЯ”, але, впроваджуючи окреме цифрове рішення стало можливим досягти розширення спектру дії даного нового додатку. А саме:

1. Всі рецепти на медичні препарати, які видаються з 2023 року виписуються одночасно на кількох мовах: пропонується українська, англійська, німецька, іспанська, італійська та французька. Таким чином, виїжджаючи за кордон, людина, яка так чи інакше є бенефіціаром програми ДЛ, зможе скористатись власним рецептом, без необхідності чекати в черзі додаткового обстеження на території тієї чи іншої країни, тому що це обстеження було вже успішно пройдено на території України. Також, якщо прийняття певних медичних препаратів передбачає можливість продовження строку лікування (продовження терміну їх прийняття), тоді людина може подати заявку-онлайн (кількість заявок має бути обмежена сімейним лікарем, в залежності від того, наскільки лікування дійсно може бути продовжене, аби запобігти зловживанням даної функції), і цей рецепт буде, таким чином, оновлено без необхідності додаткового відвідування лікаря.

2. Другою необхідною опцією даного мобільного додатку має бути прорахунок (у валюті відповідної країни, адже це буде актуально власне для зовнішньопереміщених осіб) відповідної ціни та знижки на препарат або генерик, які постачаються в рамках програми ДЛ. Однією з опцій програми, що роблять її безумовним лідером серед програм життєзабезпечення населення є те, що бенефіціари ДЛ мають доступ до безкоштовних або майже безкоштовних ліків, які вимагають від 10 до 30% доплати за препарати різного типу, стаючи таким чином бюджетними для населення та не вимагаючи жертвовності від українців щодо власного здоров'я. Звісно, на території ДЛ дані можливості можуть застосовуватись не тільки до препаратів, які людина отримує або купує на території України, але до відповідників, тобто ліків такого самого спектру дії. Це вимагає також безумовної співпраці між Міністерствами Охорони Здоров'я країн, адже варто провести спільну роботу у сфері порівняння найменувань лікарських засобів, що є доступними в рамках програми ДЛ в Україні і підібрати відповідні лікарські препарати, які є їхніми відповідниками в країнах ЄС. Звісно також релевантною є можливість та шлях до узгодження специфіки дофінансування та фінансування ліків, які будуть надаватись аптечними мережами країн ЄС українцям за кордоном. З іншого боку це є тільки питанням об'єднання практики співпраці Міністерств в даній сфері, яке має стати планом для найближчої реалізації, адже система дофінансування і фінансування медичних препаратів існує в багатьох країнах ЄС, існує різниця

тільки в кількості найменувань та відсотку дофінансування, адже в цій сфері Україна є безумовним лідером щодо власних громадян. Таким чином, можливо або забезпечити доставку українських препаратів до певних аптечних пунктів в країнах ЄС, якщо такого препарату немає в наявності або він не дофінансовується взагалі, або узгодити відсоток дофінансування (щоб в рамках співпраці даний відсоток співпадав з тим, який бенефіціар програми ДЛ мав би на території України). Ця опція є надзвичайно важливою на сьогоднішній день, адже навіть за можливості отримання певних препаратів із державним дофінансуванням, відсоток дофінансування в рамках економічної ситуації, яка загострилась для 95% наших громадян, особливо тих, хто знаходиться за кордоном і не має роботи, передусім через недостатні мовні компетенції за такий короткий проміжок часу, будь-який відсоток у бік пониження ціни на препарат може стати поштовхом до “не занедбання” власного здоров’я і додатковим кроком в бік кожного з громадян, навіть тих, хто не є бенефіціаром програми ДЛ, адже це вагомий важіль на користь політики дбання про всіх громадян, навіть тих, хто виїхав за кордон, адже ці зовнішньопереміщені особи переживають теж критичний період їхньої самоідентифікації в новому суспільстві.

Таким чином, найважливішою перспективою розвитку наших подальших досліджень вбачається розробка можливих шляхів розвитку програми ДЛ на міжнародній арені, а отже планується дослідити можливе просування співпраці між фармацевтичними концернами Європи, а також аптечними мережами країн ЄС і України, задля забезпечення дії програми ДЛ на міжнародному рівні. Успішна розробка цієї стратегії виведе підтримку рівня життєзабезпечення українців, особливо вимушено переселених у зв’язку із війною 2022 року за кордон України, навіть на території країн ЄС, на якісно новий рівень. У подальшому також це суттєво збільшить підтримку бенефіціарів програми і стане феноменом серед державних програм охорони здоров’я в Європі.

Література

1. Деякі питання реімбурсації лікарських засобів: Постанова Кабінету Міністрів України від 27.02.2019 р. № 135. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/135-2019-%D0%BF#Text> (дата звернення 05.04.2023)
2. Деякі питання реімбурсації лікарських засобів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення: Постанова Кабінету Міністрів України від 28.07.2021 р. № 854. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/854-2021-%D0%BF#Text> (дата звернення 05.04.2023)
3. Про впорядкування безоплатного та пільгового відпуску лікарських засобів за рецептами лікарів у разі амбулаторного лікування окремих груп населення та за певними категоріями захворювань: Постанова Кабінету Міністрів України від 17.08.1998 р. №1303. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1303-98-%D0%BF#Text> (дата звернення 05.04.2023)
9. Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення: Закон України від 19.10.2017 р. №2168-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text> (дата звернення 05.04.2023).
4. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробів медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного

призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків: Наказ Міністерства охорони здоров'я Україна від 19.07.2005 р. № 360. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05#Text> (дата звернення 05.04.2023).

5. Дядюн Т. В. Перспективи та розвиток соціально-ефективних механізмів забезпечення доступності фармацевтичної допомоги населенню// VIII Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи», X, 2023, С. 292.
6. Smirnova Hanna. Prospects for the digital transformation of the "Affordable medicines" program and cooperation with the European union market of medical products. Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(12):374-390. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.053>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/44460> <https://zenodo.org/record/8024401>

Smirnova G. V., Zubylevych T. M. Transformation of the "Available medicines" program under the conditions of martial state: socio-economic aspects.

Abstract. Since the introduction of martial law in Ukraine, the importance of the concept of "population quintiles" has decreased, especially when it comes to the direct beneficiaries of the "Affordable Medicines" program, because among them all, regardless of personal and financial well-being, suffered from a primary shortage of medicines; were subjected to fear that these medicines would not return at all due to the destroyed infrastructure of many cities, so it happened the so-called force majeure, in which no person could be sure of their own provision of even basic needs, and especially those who had already been an active user of DL for a long time. The health care system in other countries and, most importantly, access to it is diametrically different from the one that functions in Ukraine and, due to the long waiting period for access to free medical services and the large bureaucracy of the procedure, a large number of Ukrainians currently cannot receive the necessary help in full, or get it at all.

Key words: martial law, pharmacy, pharmaceutical market, social mission, reimbursement, "Available Medicines", humanitarian crisis.

УДК 615.2:615:3

І. Ю. Борисюк¹, Л. В. Еберле², А. О. Цісак²

РЕПАРАТИВНА АКТИВНІСТЬ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ *STYRHNOLOBIUM JAPONICUM* L.

Анотація. Розроблено м'який лікарський засіб на основі екстракту з плодів *Styrhynolobium japonicum* L., для зовнішнього застосування. Дослідний зразок фітопрепарату проявляє виражені репаративні властивості при щоденному нанесенні піддослідним тваринам, пришвидшуючи процес загоєння ран та регенерації шкіри.

¹ Доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Міжнародного гуманітарного університету.

² Кандидат біологічних наук, доцент кафедри фармакології та технології ліків Одеський національний університет імені І. І. Мечникова (м. Одеса)

Ключові слова: фітопрепарат, різана рана, *Styphnolobium japonicum* L, репаративна активність.

На фармацевтичному ринку України є цілий арсенал лікарських засобів з репаративними, протизапальними та анальгезуючими властивостями. Проте більшість препаратів мають синтетичне походження, що звужує коло споживача серед вікових груп населення та тривалість застосування.

Останнім часом великим попитом користуються лікарські засоби рослинного походження, а особливо засоби до складу яких входять лікарські рослини, які проростають саме на території України, оскільки вони є доступними та екологічно чистою сировиною для виготовлення фітопрепаратів. До переліку таких рослин можна віднести софору японську *Styphnolobium japonicum* L., яка багато віків використовується в народній медицині нашої країни як протизапальний та репаративний засобу для перорального та трансдермального застосування.

З літературних джерел відомо, що *Styphnolobium japonicum* L. містить цілий арсенал біологічно активних речовин, такі як флаваноїди, органічні кислоти, рутин, кверцетин, кемпферол, софорабіозид, геністеїн, мінерали Ca, Fe, K, I, Mg, Zn та ін., що забезпечують широкий спектр фармакологічних властивостей [1, 2].

Метою роботи була розробка м'якої лікарської форми з репаративними властивостями на основі екстракту *Styphnolobium japonicum* L. для трансдермального введення.

Матеріали та методи дослідження. Репаративну активність вивчали на 30 білих щурах лінії Вістар масою 190 – 210 г, які знаходились на загальному раціоні харчування і утримувались в однакових умовах з вільним доступом до води та їжі в віварію ОНУ імені І. І. Мечникова. Усі тварини були поділені на три групи по 10 особин в кожній. Перша група була контрольною (без базисного лікування), друга – отримувала м'який лікарський засіб з екстрактом софори японської (5% мазь), третя – отримувала препарат порівняння «Левомеколь» (виробник : ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола»).

Для відтворення лінійної різаної рани усім тваринам під наркозом в асептичних умовах на депільованій ділянці шкіри спини площею $5 \times 3 \text{ см}^2$ робили розріз довжиною 15 мм до власної фасції [3].

Вимірювання довжини рани проводили щоденно, візуально оцінюючи зовнішній вигляд ран (наявність почервоніння, припухлості), наявність і характер виділень, термін утворення та відшарування струпу та визначали термін повного загоєння ран. Про темпи загоєння судили за коефіцієнтом швидкості зменшення рани, який вираховували за щоденними показниками за формулою (1):

$$V = \frac{l_{\max} - l(t)}{l(t)} \quad (1)$$

де, V – коефіцієнт швидкості загоєння ран;

$l_{\max}$ – максимальна довжина ран (на 1 день), мм;

l(t) – довжина рани в день вимірювання, мм.

М'який лікарський засіб на основі екстракту *Styphnolobium japonicum* L був виготовлений на кафедрі фармакології та технології ліків у вигляді 5% мазі. Мазева основа була виготовлена з поліетиленгліколю-1500, поліетиленоксиду-400 і 1,2-пропіленгліколю в співвідношенні 3:4:2 відповідно.

Комісією з біоетики ОНУ імені І. І. Мечникова встановлено, що проведені наукові дослідження на експериментальних тваринах відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2005 року. Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000 р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997 р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.) [4].

Результати дослідження.

Згідно результатів дослідження було показано, що дослідний зразок мазі з екстрактом *Styphnolobium japonicum* L. впливає на пришвидшення загоєння різаної рани у піддослідних тварин не поступаючись дії препарату порівняння.

Позитивна тенденція загоєння поверхневих тканин порізу відзначалась на третю добу дослідження та зберігалась впродовж наступних замірів. Струпи шкіри тварин при змазуванні 5% маззю з екстрактом софори японської не відокремлювались від країв та були щільно зрослені з зовнішнім епітелієм, а рана була у вигляді вузької полоси без розходження країв шкіри.

Таблиця 1. Дослідження часу загоєння лінійної рани у піддослідних групах тварин

Дні дослідження	1 група		2 група		3 група	
	M±m	V	M±m	V	M±m	V
1	15±0,42	-	15±0,57	-	15±0,63	-
3	14,3±0,81	0,05	12,7±1,33	0,18	13±0,78	0,15
6	12,8±0,74	0,17	9,3±0,78*	0,61	9,6±0,49	0,56
9	9,2±0,65	0,63	6,5±0,69	1,31	6,7±0,76	1,24
12	7,0±0,58	1,14	4,1±0,39*	2,65	4,6±0,35*	2,26
15	5,4±0,73	1,77	1,7±0,15*	7,82	2,2±0,20*	5,82

Примітки: * – статистично значуща різниця у порівнянні з контрольною групою (p≤0,05). M±m – середній лінійний розмір рани, мм; V – коефіцієнт швидкості зменшення рани.

Коефіцієнт швидкості зменшення рани в контрольній групі тварин був в межах від 0,05 до 1,77 впродовж 15 діб дослідження, а в групі тварин, які отримували лікування м'яким лікарським засобом з екстрактом *Styphnolobium*

japonicum L. даний показник був в межах від 0,18 до 7,82. У тварин, які отримували препарат порівняння коефіцієнт швидкості зменшення рани становив 0,15 на добу 3 та 5,82 на день 15 заміру (Табл. 1).

Слід відмітити, що в контрольній групі тварин лінійні рани мали почервоніння та незначний набряк навколо ранової ділянки, а струпи шкіри були у вигляді широкої полоси, які легко руйнувались при огляді.

Таким чином, згідно проведеного дослідження було встановлено, що м'який лікарський засіб з екстрактом *Styphnolobium japonicum* L., сприяє інтенсивному дозріванню епітеліальної тканини у щурів та пришвидшує процес регенерації шкіри. Дослідний зразок мазі є перспективним фітопрепаратом для подальших досліджень та впровадження в терапію ранових поверхонь.

Література

1. Lo Y. H., Lin R. D., Lin Y. P. et al. Active constituents from *Sophora japonica* exhibiting cellular tyrosinase inhibition in human epidermal melanocytes. J. Ethnopharmacol. 2009. V. 124. P. 625–629.
2. Park S. J., Tae-Shik Hahm. Effects of fl os *Sophora japonica* L. on the regional cerebral blood flow and blood pressure in rats. J. Faseb. 2007. V. 21. P. 345–347
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. А. В. Стефанова. Київ: Авіценна, 2001 - 528 с.
4. Западнюк І. П., Западнюк В. І, Захарія Е. А., та ін. Лабораторні тварини, розведення, утримання, використання в експериментах. К: «Вища школа». 2003. 383 р.

Borysyuk I. Yu., Eberle L. V., Tsysak A. O. Remedial activity of a mild medicinal product based on extract of *Styphnolobium Japonicum* L.

Abstract. A soft medicine based on an extract from the fruits of *Styphnolobium japonicum* L. has been developed for external use. The experimental sample of the herbal preparation shows pronounced reparative properties when applied daily to experimental animals, accelerating the process of wound healing and skin regeneration.

Key words: phytopreparation, cut wound, *Styphnolobium japonicum* L, reparative activity.

УДК: 330.3.004.615.12

Ю. О. Максимова,¹ О. С. Максимов.²

ВИКОРИСТАННЯ СОЦІАЛЬНИХ МЕРЕЖ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Анотація. У статті проаналізовано вплив сучасних інформаційних технологій та соціальних мереж на ефективність проведення фармакоекономічних досліджень. Визначено важливість використання сучасних засобів комунікації для визначення зміни в обізнаності про захворювання, а також настрої щодо лікування та профілактики серед населення.

¹ старший викладач кафедри економіки та підприємництва Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова.

² старший викладач кафедри математичного забезпечення комп'ютерних систем Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова.

Ключові слова: соціальні мережі, фармакоекономіка, інформація, охорона здоров'я.

Розвиток інформаційних технологій дає можливість покращувати якості досліджень у царині фармації та прискорювати швидкість надходження та обробки інформації. Сучасна система соціальних мереж зближує виробників фармацевтичної продукції та споживачів, надає можливості вдосконалення якості обслуговування та консультування хворих. Соціальні мережі та охорона здоров'я є потужним поєднанням, з кожним роком по всьому світі вони стають важливим засобом комунікації не тільки молоді але і людей похилого віку. Відповідно до даних досліджень майже 90% споживачів використовують соціальні мережі для пошуку та обміну інформацією про здоров'я та ліки [1].

Метою дослідження є визначення впливу сучасних соціальних мереж на ефективність проведення фармакоекономічних досліджень.

Сучасні фармацевтичні підприємства використовують соціальні мережі для підвищення обізнаності громадськості про нові ліки, та новини у сфері охорони здоров'я. Лікарні активно використовують Twitter і Facebook, для розміщення новин та різноманітних опитувань, використовують чат-боти для підтримки та консультування хворих [2].

Дуже важливо пам'ятати про те, що соціальні мережі ніколи не повинні замінювати традиційні джерела надання допомоги та спостереження за хворобами, перш за все вони мають потенціал для надання додаткової інформації. Соціальні мережі дають можливість отримати дані запитів, що стосуються випадків застуди, корелюючи їх з даними про сезонні хвороби, зібраними з більш традиційних джерел. Такі тенденції в соціальних мережах допомагають дослідникам, епідеміологам і медичним працівникам кількісно визначити зміни в обізнаності про захворювання, а також настрої щодо лікування та профілактики серед населення. Дуже важливим є те, що дані соціальних мереж можуть оцінювати реакцію на повідомлення про пандемію та винахід нових ліків.

Слід звертати увагу на те, що люди почали використовувати Інтернет та соціальні мережі як засіб для самодіагностики та лікування. Доступна інформація не завжди може бути достовірною, але більша її частина все ж дає інформацію про проблеми зі здоров'ям, через які люди поспішають звертатися за лікуванням, поки не пізно. Соціальні мережі надають організаціям охорони здоров'я чудову можливість підвищити обізнаність про найбільш затребувані проблеми зі здоров'ям, такі як діабет, серцеві захворювання, алергія та гериатрична медицина. Пацієнти можуть шукати в соціальних мережах інформацію про лікарів, ліки, лікарні та фахівців.

Соціальні мережі при проведенні досліджень надають інструменти для обміну інформацією, обговорення питань політики та практики охорони здоров'я, пропаганди здорового способу життя, взаємодії з громадськістю,

проведення різноманітних опитувань, а також взаємодії з пацієнтами та особами, які доглядають за ними.

Створення групи у Facebook, дає можливість охопити соціальну мережу, яку відвідує 4 мільярди людей по всьому світі. Станом на 2021 рік у світі налічувалося близько 4,48 мільярдів користувачів соціальних мереж, і ця кількість навряд чи зменшиться в найближчі роки. За даними досліджень близько 80 % пацієнтів використовують Інтернет, щоб зробити один пошук, пов'язаний з охороною здоров'я [3].

Можна зробити висновок, що комунікація у сучасних умовах, має вирішальне значення в індустрії охорони здоров'я, і соціальні мережі є чудовим місцем для пацієнтів, щоб публікувати інформацію, яка заслуговує на обговорення. Соціальні мережі, такі як Twitter або Facebook, є найкращим вибором, для проведення опитувань та збору інформації для фармакоекономічних досліджень оскільки дають можливість швидко охоплювати велику кількість споживачів.

Література

1. Barnhart B. Social media demographics to inform your brand's strategy in 2023. *Sprout Social*. URL: <http://surl.li/lclip> (date of access: 14.09.2023).
2. Multifaceted Role of Social Media in Healthcare: Opportunities, Challenges, and the Need for Quality Control / M. Jeyaraman et al. *Cureus*. 2023. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.39111> (date of access: 14.09.2023).
3. Social Media and Mental Health: Benefits, Risks, and Opportunities for Research and Practice / J. A. Naslund et al. *Journal of Technology in Behavioral Science*. 2020. Vol. 5, no. 3. P. 245–257. URL: <https://doi.org/10.1007/s41347-020-00134-x> (date of access: 14.09.2023).

Maksymova Yu. O., Maksymov O. S. Use of social networks for the conducting of pharmaceconomic research.

Abstract: *The article analyzes the influence of modern information technologies and social networks on the effectiveness of pharmaco-economic research. The importance of using modern communication technologies to determine changes in awareness of the disease, as well as attitudes towards treatment and prevention among the population, has been determined.*

Keywords: *social networks, pharmaco-economics, information, health care.*

CONTENTS

Yefremenkova L. N., Kovalevska L. A., Vrublevska S. V.. The life and career of Professor Ludmila Aleynikova. To the 100 th anniversary of the birth.	4
Bykova Y. E., Malinovskii V. A. Drugs for the treatment of peptic ulcer of the stomach and duodenum and reflux esophagitis.	6
Zhukatynska G. I., Kovalevska L. A. Treatment of chronic heart failure: what is inertia?	11
Bacherikov V. A., Zlatov Y. V., Derkach L. G. Biological activities of dehydroacetic acid derivatives.	17
Valivodz I. P., Larionov V. B., Golovenko M. Ya. Assessment of <i>in vitro</i> metabolic stability and plasma protein binding of propoxazepam in rat.	22
Peklina G. P., Peklina S. B., Khomenko T. V., Kudarenko V. I. New approaches to antibiotic treatment.	26
Hnida N. I., Hnidoi I. M. Dietary fiber as an alternative to pharmacological chelators for children exposed to low doses of lead.	29
Kalko K. O., Borysyuk I. Yu., Kovpak A. V. A year of life with an electronic prescription for vacation of antibiotics: study of opinions of pharmacy employees.	32
Borysiuk I. Yu., Larionov V. B., Valivodz I. P., Molodan Yu. O., Akisheva A. S. Docking analysis of the interaction of propoxazepam with voltage-gated potassium channels.	35
Borysiuk I. Yu., Fizor N. S., Molodan Yu. O. Research on the creation of drugs for the prevention and treatment of inflammatory periodontal processes.	40
Myerzhan A. V., Aleksandrova O. I. The peculiarity of organomagnesium compounds in the human body: current problems.	43
Molodan Yu. O., Akisheva A. S., Makarenko O. A., Valivodz I. P., Larionov V. B. <i>In-vivo</i> models for investigating the anti-inflammatory properties of potential compounds.	46
Borysiuk I. Yu., Fizor N. S., Molodan Yu. O. Current aspects of dental caries and aging elixir for the care of the oral cavity based on medicinal substances of motherwort (<i>Origanum Vulgare</i> L.)	49
Borysiuk I. Yu., Fizor N. S., Molodan Yu. O. Treatment and prevention of stomatitis with the use of biologically active substances of the plant of common bistorta (<i>Persicaria Bistorta</i> L.) and St. John's wort (<i>Hypericum Perforatum</i> L.)	52
Kisil S. M., Peklina G. P., Shilina V. A. Modeling of the procedure of manufacturing and control according to the main indicator of standardization of the drug Aloe vera polysaccharides.	56
Borysiuk I. Yu., Fizor N. S., Molodan Yu. O. The study of the problem of purine metabolism disorders and research on the creation of a new drug to normalize hyperuricemia.	61
Kukushkin V. N., Nikitina N. O. Implementation of the strategy of integrated management of childhood diseases in the education of nursing bachelors.	64
Smirnova H. V., Zubylevych T. M. Transformation of the "Affordable Medicines" program under martial law: socio-economic aspects.	66
Borysiuk I. Yu., Eberle L. V., Tsysak A. O. Reparative activity of a mild medicinal product based on <i>Styphnolobium Japonicum</i> L. extract.	70
Maksymova Yu. O., Maksymov O. S. Use of social networks for the conducting of pharmaceconomic research.	73