

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

ВІСНИК
ФАРМАЦІЇ

NEWS
OF PHARMACY

2025 – № 2 (110)

Харків
НФаУ

Головний редактор

Л. І. Вишневська, д-р фармац. наук, професор

Головний науковий консультант

А. А. Котвіцька, д-р фармац. наук, професор

Заступник головного редактора

К. В. Семченко, д-р фармац. наук, професор

Відповідальний секретар

С. С. Зуйкіна, д-р фармац. наук, професор

Редакційна колегія:

Ю. О. Атаман, д-р мед. наук, проф.; Н. Є. Бурда, д-р фармац. наук, проф.;
І. М. Владимірова, д-р фармац. наук, проф.; І. І. Заморський, д-р фармац. наук, проф.;
І. О. Журавель, д-р хім. наук, проф.; І. В. Кіреєв, д-р мед. наук, проф.;
С. М. Коваленко, д-р хім. наук, проф.; С. В. Колісник, д-р фармац. наук, проф.;
Н. М. Кононенко, д-р мед. наук, проф.; Р. С. Коритнюк, д-р фармац. наук, проф.;
О. М. Кошовий, д-р фармац. наук, проф.; В. Ю. Кузнецова, д-р фармац. наук, проф.;
О. С. Кухтенко, д-р фармац. наук, проф.; А. С. Немченко, д-р фармац. наук, проф.;
Л. О. Перехода, д-р фармац. наук, проф.; Н. П. Половко, д-р фармац. наук, проф.;
О. А. Рубан, д-р фармац. наук, проф.; О. А. Рухмакова, д-р фармац. наук, проф.;
Р. В. Сагайдак-Нікітюк, д-р фармац. наук, проф.; Г. І. Северіна, д-р фармац. наук, проф.;
Н. І. Філімонова, д-р мед. наук, проф.; Н. В. Хохленкова, д-р фармац. наук, проф.;
О. С. Шпичак, д-р фармац. наук, проф.; С. Ю. Штриголь, д-р мед. наук, проф.;
В. П. Черних, д-р фармац. наук, д-р хім. наук, проф., акад. НАН України;
Raai Ain, PhD (м. Тарту, Естонія); Del Bubba Massimo, PhD (м. Флоренція, Італія);
Andrzej K. Gzella, д-р фармац. наук, проф. (м. Познань, Польща)

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Категорія Б. Галузь науки – фармацевтичні, медичні науки; спеціальності – 222, 226

(наказ МОН України від 15.10.2019 р. № 1301).

Журнал «Вісник фармації» індексується наукометричними базами даних: Chemical Abstracts (CAS), Index Copernicus; внесено до каталогів та пошукових систем: Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access scholarly Resources (ROAD), PKP Index, Ulrich's periodicals, Worldcat, НБУ імені В. І. Вернадського і УРЖ «Джерело».

Рекомендовано вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 9 від 03.12.2025 р.)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу «Вісник фармації». E-mail: newspharm-journal@nuph.edu.ua, publish@nuph.edu.ua. Сайт журналу: <http://npjh.nuph.edu.ua>

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 62 (протокол № 1 від 09.01.2025 р.) «Про заяву Національного фармацевтичного університету, м. Харків, щодо реєстрації суб'єкта у сфері друкованих медіа» (ідентифікатор медіа R30-05767)

Підписано до друку 08.12.2025 р. Формат 60x84 1/8.

Редактори О. Ю. Гурко, Н. І. Голубєва; комп'ютерне верстання О. М. Білінської.

ISSN 2415-8844 (Online)

© Національний фармацевтичний університет, 2025



**До 60-річчя завідувачки кафедри
фармацевтичної хімії Національного
фармацевтичного університету,
доктора фармацевтичних наук,
професора
Вікторії Акопівни ГЕОРГІЯНЦ**

Георгіянц Вікторія Акопівна народилася 12 серпня 1965 року в м. Харкові.

У 1982 р. В. А. Георгіянц вступила до Харківського фармацевтичного інституту (ХФІ). З третього курсу захопилася науковою роботою та вступила до студентського науково-товариства кафедри фармацевтичної хімії. Результати своїх наукових досліджень представляла на наукових конференціях як у стінах alma mater, так і за її межами. У 1987 р. Вікторія Акопівна з відзнакою закінчила ХФІ, на «відмінно» захистивши дипломну роботу.

Здобувши вищу освіту, В. А. Георгіянц працювала старшою лаборанткою, асистенткою кафедри фармацевтичної хімії ХФІ (1987-1999) та продовжувала свої наукові експерименти з пошуку біологічно активних речовин з-поміж похідних дикарбонових кислот під керівництвом завідувача кафедри фармацевтичної хімії професора Петра Овксентійовича Безуглого.

У 1990 р. В. А. Георгіянц захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему «Пошук нових протисудомних засобів у ряду похідних маленової кислоти». У 1994 р. Вікторія Акопівна стала викладачкою, здобувши звання доцента кафедри фармацевтичної хімії ХФІ.

З 1999 до 2003 року працювала завідувачкою науково-методичної (науково-дослідної) лабораторії з питань фармацевтичної освіти. За цей час під її керівництвом розроблено галузеві стандарти вищої освіти зі спеціальностей «Фармація», «Технологія фармацевтичних препаратів», «Клінічна фармація», «Технологія парфумерно-косметичних засобів».

У 2004 р. В. А. Георгіянц захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук на тему «Цілеспрямований синтез протисудомних засобів у ряду арил(алкіл)амідів маленової кислоти». У дисертації вчена узагальнила всі свої наукові напрацювання та результати пошуку антиконвульсантів з-поміж похідних дикарбонових кислот.

У 2005 р. здобула звання професора.

Протягом 2004-2009 рр. В. А. Георгіянц очолювала кафедру якості та стандартизації лікарських засобів Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації (ІПКСФ), де під її керівництвом почали проводитися наукові дослідження з розроблення та валідації аналітичних методик контролю якості лікарських засобів.

У період з 2005 до 2008 року обіймала посаду проректора з науково-педагогічної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ), а у 2008 р. очолювала Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»). Обравши під час роботи у ДП «ДНЦЛЗ» девіз «Українському фармацевтичному ринку потрібні українські ліки», Вікторія Акопівна почала набирати молоду, енергійну команду однодумців, поставила за мету забезпечити лабораторії новим високласним обладнанням, налагоджувала контакти з фармацевтичними підприємствами ВАТ «ФК «Здоров'я», ЗАТ «Дарниця», ВАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», ВАТ «Фармак», корпорацією «Артеріум» та багатьма іншими.

З 2010 р. професор В. А. Георгіянц обіймає посаду завідувачки кафедри фармацевтичної хімії НФаУ. За час її керівництва видано нову навчально-методичну літературу з дисциплін, що викладаються на кафедрі, розроблено комп'ютерні програми навчання і тестування студентів. Навчальні лабораторії устатковані новим сучасним обладнанням,

посудом та реактивами для проведення лабораторних робіт і вдосконалення практичних навичок.

Під керівництвом професорки Вікторії Георгіянц було захищено 25 кандидатських і 12 докторських дисертацій.

Наукові інтереси В. А. Георгіянц сьогодні зосереджені на актуальних викликах фармації: моделюванні молекул і спрямованому синтезі нейропротекторних, протисудомних, ноотропних, протизапальних та антимікробних агентів, а також на дослідженні біологічно активних сполук рослинного походження, контролі якості екстемпоральних препаратів та ідеї «зеленої хімії».

Професорка Вікторія Георгіянц є авторкою понад 1000 наукових праць, включно з 19 монографіями ДФУ, патентами на винахід України, навчальними посібниками та статтями у фахових виданнях, зокрема в журналах, що індексуються у Scopus та Web of Science (142 статей). Її праці цитуються науковцями в галузі фармації, хімії та медичних наук. Вона є співавторкою таких підручників, як «Фармацевтична хімія», «Фармацевтичний аналіз» та «Фармацевтична броматологія», Збірників тестів з фармацевтичної хімії та багато інших, що підготовлені як українською, так і англійською мовами і з успіхом використовуються здобувачами вищої освіти України.

Професорка В. А. Георгіянц є активною учасницею міжнародних фахових наукових співтовариств, зокрема International Pharmaceutical Federation (США), The Society for Chinese Natural Medicine (Тайвань), вона членкиня-спостерігачка Литовської фармацевтичної асоціації, також є представницею НФаУ в освітній європейській програмі «Pharmine». Вона є офіційною спостерігачкою конвенції Фармакопеї США від НФаУ. Брала та бере участь у реалізації наукових і освітніх проєктів із Литвою, Тайванем, Єгиптом, Німеччиною, Італією, Польщею, Великобританією тощо. Вікторія Георгіянц неодноразово читала лекції у різних країнах (Литва, Казахстан, Таджикистан, Ємен, Болгарія, Палермо).

Професорка В. А. Георгіянц входить до складу редакційних колегій українських та міжнародних журналів («Scripta Scientifica Pharmaceutica» (Болгарія), «Наука и инновация» (Таджикистан), «Вісник фармації», «Журнал органічної та фармацевтичної хімії», «Фармацевтичний часопис» тощо), а також є рецензенткою у профільних наукових виданнях, що індексуються базами даних Scopus та Web of Science. Вікторія Георгіянц є головною редакторкою наукового журналу «ScienceRise. Pharmaceutical science» (Scopus).

За вагомий внесок у розвиток фармацевтичної освіти і науки Вікторія Георгіянц була обрана академіком Академії наук вищої освіти України (2017), є заслуженим діячем науки і техніки України (2016), заслуженим професором НФаУ (2015), Відмінником освіти України (2005), нагороджена Орденом Володимира Великого від Національної академії вищої освіти України (2019), грамотами Верховної Ради України, Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Фармацевтичної асоціації України, Харківської обласної державної адміністрації, Національного фармацевтичного університету.

Вікторія Георгіянц є гарантом освітньої програми «Фармація» з підготовки фахівців на другому (магістерському) рівні вищої освіти за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація; головою підкомісії з фармації НМР «Охорона здоров'я» МОН України та вченим секретарем спеціалізованої вченої ради Д.64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті; членкинею експертної групи 10D Organic chemistry synthetic and semi-synthetic products Європейської фармакопеї; членкинею Центральної атестаційної комісії при Міністерстві охорони здоров'я України з атестації провізорів; членкинею атестаційної комісії з атестації провізорів та фармацевтів при Державній службі з лікарських засобів а контролю за наркотиками у Харківській області; керівницею наукового напрямку «Фармацевтичні препарати, виготовлені в аптеках» з аналізу і стандартизації Державної фармакопеї України, а також головою профільної комісії з хімічних дисциплін НФаУ та головою методичної профільної комісії з хімічних дисциплін НФаУ, що вкотре підтверджує її багатогранне спрямування в академічному секторі фармації.

О. О. Веретільник, М. В. Буряк

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Технологія отримання густого екстракту Ерви шерстистої (*Aerva lanata*)

Мета роботи. Обґрунтувати параметри технологічного процесу одержання густого екстракту Ерви шерстистої (*Aerva lanata*), дослідити основні стадії виробництва та розробити технологію виготовлення густого екстракту.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була висушена та подрібнена трава Ерви шерстистої, заготовлена у фазі активного цвітіння. Сировина відповідала вимогам фармакопейної статті: вологість $\leq 12\%$, домішки відсутні, запах слабкий, своєрідний, смак гіркувато-трав'яний. Перед екстракцією сировину подрібнювали до розміру частинок 1–3 мм, що забезпечує оптимальну швидкість масообміну без надмірного набухання. Для розроблення технології отримання густого екстракту був використаний метод перколяції. Фільтрація крізь нутч-фільтр. Концентрування у роторному випарнику за $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ під вакуумом. Контроль технологічних параметрів (час, температура, вологість, вміст сухого залишку). Для забезпечення достовірності результатів усі експериментальні визначення проводили у трьох паралельних повтореннях ($n = 3$). Отримані дані опрацьовували методами варіаційної статистики з визначенням середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$).

Результати та їх обговорення. Отриманий густий екстракт Ерви шерстистої мав темно-коричневий колір, характерний запах та густу консистенцію. Вихід становив у середньому 25% від маси сухої сировини, що відповідає вимогам монографії ДФУ для густих екстрактів. Згідно з даними літературних джерел у ЛРС Ерви шерстистої наявні: флавоноїди (рутин, кверцетин), сапоніни, алкалоїди, вільні калієві солі, що зумовлюють діуретичний ефект. Отриманий екстракт за органолептичними та фізико-хімічними показниками відповідає вимогам фармакопейної монографії «Екстракти густі». Опрацьовано технологічні параметри та розроблено технологічну блок-схему отримання готового продукту – екстракту густого Ерви шерстистої.

Висновки. Розроблено технологію одержання густого екстракту Ерви шерстистої (*Aerva lanata*), яка передбачає підготовку сировини, екстракцію, фільтрацію та концентрування. Результати підтверджують її перспективність для створення діуретичних і нефропротекторних препаратів у фармацевтиці.

Ключові слова: *Ерва шерстиста (Aerva lanata); густий екстракт; технологія; перколяція; флавоноїди; сапоніни; діуретик.*

О. О. Veretilnyk, M. V. Buriak

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The technology for obtaining a thick extract of mountain knotgrass (*Aerva lanata*)

Aim. To substantiate the parameters of the technological process for obtaining a thick extract of mountain knotgrass (*Aerva lanata*), study the main production stages, and develop a technology for manufacturing the thick extract.

Materials and methods. The study object was dried and crushed *Aerva lanata* herb harvested during the phase of active flowering. The raw material met the requirements of the pharmacopoeial monograph: moisture $\leq 12\%$, no impurities, a faint specific odor, and a slightly bitter herbal taste. Before the extraction, the raw material was crushed to a particle size of 1–3 mm, providing the optimal mass transfer without excessive swelling. Percolation was used as the primary extraction method. Filtration was carried out through a Nutsch filter. The extract was concentrated in a rotary evaporator at $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ under vacuum. The technological parameters were monitored throughout the process (time, temperature, moisture, dry residue content). To ensure the reliability of the results, all experimental measurements were performed in three parallel repetitions ($n = 3$). The data obtained were processed using methods of variation statistics, with the determination of the mean value and standard deviation ($M \pm SD$).

Results. The resulting thick extract of *Aerva lanata* had a dark-brown color, characteristic odor, and a dense consistency. The yield averaged 25% of the dry raw material mass meeting the requirements of the monograph for thick extracts of the State Pharmacopoeia of Ukraine. According to literature data, the raw material of *Aerva lanata* contains flavonoids (rutin, quercetin), saponins, alkaloids, and free potassium salts responsible for its diuretic activity. By its organoleptic and physicochemical characteristics, the extract obtained meets the requirements of the pharmacopoeial monograph "Thick Extracts". The technological parameters have been worked out, and the technological flowchart for obtaining the final product – a thick extract of *Aerva lanata* has been developed.

Conclusions. A technology for obtaining a thick extract of mountain knotgrass (*Aerva lanata*) has been developed; it involves the raw material preparation, extraction, filtration, and concentration. The results confirm its prospects for the development of diuretic and nephroprotective drugs in the pharmaceutical industry.

Keywords: *Aerva lanata; thick extract; technology; percolation; flavonoids; saponins; diuretic.*

Вступ. Фітотерапія посідає важливе місце у сучасній медицині, оскільки лікарські засоби рослинного походження характеризуються багатокомпонентністю, комплексною дією та доброю переносимістю. Однією з перспективних лікарських рослин є Ерва шерстиста (лат. *Aerva lanata*), яка широко використовується у традиційній медицині Індії, Шрі-Ланки та Африки для лікування захворювань нирок і сечостатевої системи [1-5]. Згідно з даними літературних джерел трава Ерви шерстистої містить алкалоїди, сапоніни, флавоноїди, фенольні кислоти та значну кількість калієвих солей [6-9]. Саме комплекс цих речовин забезпечує діуретичний, протизапальний та літолітичний ефект, що робить рослину перспективною для створення фармакологічних засобів проти сечокам'яної хвороби [10, 11].

Одержання густого екстракту є ключовим етапом у стандартизації та фармацевтичному використанні Ерви шерстистої, оскільки дозволяє отримати концентрат біологічно активних речовин у стабільній формі.

Мета роботи. Розробити та експериментально обґрунтувати технологію отримання густого екстракту Ерви шерстистої (*Aerva lanata*), визначити оптимальні технологічні параметри та розробити оптимальну технологію виробництва густого екстракту Ерви шерстистої.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була висушена та подрібнена трава Ерви шерстистої (лат. *Aerva lanata*), зібрана у фазі активного цвітіння. Рослинна сировина відповідала вимогам фармакопейної статті: вологість не перевищувала 12 %, відсутні сторонні домішки, забруднення та ураження мікроорганізмами. Подрібнення проводилося до частинок розміром 1–3 мм, що забезпечувало оптимальне співвідношення поверхні масообміну та рівномірність просочування екстрагентом без надмірного набухання частинок.

Для розроблення технології отримання густого екстракту застосовано метод перколяції, який забезпечує підтримання концентраційного градієнта та інтенсифікує процес вилучення біологічно активних речовин [12-15]. Перед початком процесу сировину зволожували невеликою кількістю відповідного екстрагента та витримували у закритому перколяторі протягом 12 год для набухання.

Перколяцію проводили у циліндричних скляних апаратах з нижнім краном для регулювання швидкості витоку. Швидкість пропускання екстрагента становила 1-3 об'єми шару на годину, температура підтримувалася в межах $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ спиртового середовища, що дозволяло уникнути руйнування термолабільних компонентів. Збирання перколятів здійснювали порціями, контролюючи прозорість, забарвлення та щільність витяжок.

Отриманий перколят піддавали фільтрації крізь нутч-фільтр із використанням паперових фільтрувальних елементів. Цей етап дозволяв видалити механічні домішки, частинки клітковини та інші завислі

речовини, забезпечуючи прозорість і стабільність екстракту.

Наступним етапом було концентрування екстракту в роторному випарнику за температури 50°C під вакуумом (до 0,08 МПа) до вмісту сухого залишку 25 %. Такий режим дозволяв видалити надлишок екстрагента без перегрівання та збереження термолабільних сполук, особливо флавоноїдів та сапонінів.

У процесі дослідження проводився постійний контроль технологічних параметрів: вологість вихідної сировини (метод висушування до сталої маси), температура процесів (перколяції, випарювання), час контакту екстрагента із сировиною, вихід екстрактивних речовин (% від маси сухої сировини), вміст сухого залишку в готовому екстракті (метод висушування), органолептичні показники (колір, запах, консистенція).

Загалом застосована методика дозволила отримати стандартизований густий екстракт Ерви шерстистої з відтворюваними характеристиками, придатний для подальшого фармацевтичного розроблення.

Результати та їхнє обговорення. У результаті проведених досліджень було розроблено оптимізовану технологію одержання густого екстракту з надземної частини *Aerva lanata* (Ерва шерстиста). На етапі підготовки сировини встановлено, що дрібне подрібнення (до частинок розміром 1-3 мм) сприяє кращому контакту біоактивних речовин з екстрагентом, що забезпечує підвищення виходу сухого залишку приблизно на 12-15 % порівняно з більшим помелом (табл. 1).

Для визначення оптимальних умов екстракції біологічно активних речовин з трави *Ерви шерстистої* було проведено серію експериментів з добору екстрагента різної полярності, зокрема 20–70 % етанолу та інших гідроетанольних сумішей, з подальшою оцінкою їхнього впливу на вихід екстрактивних речовин і вміст флавоноїдів у готовому екстракті (табл. 2).

Отримані результати свідчать, що концентрація етанолу суттєво впливає на ефективність вилучення фенольних сполук із ЛРС. З підвищенням концентрації екстрагента від 20 до 40 % спостерігалось

Таблиця 1

Технологічні параметри процесу екстракції

Параметр	Оптимальне значення	Обґрунтування
Розмір частинок ЛРС	1–3 мм	Забезпечує рівномірне вилучення БАР
Концентрація етанолу	40 %	Забезпечує максимальне вилучення флавоноїдів із ЛРС
Температура перколяції	$25 \pm 2^\circ\text{C}$	Збереження термолабільних сполук
Температура концентрування	50°C	Запобігає руйнуванню флавоноїдів
Вміст сухого залишку	25 %	Відповідає вимогам ДФУ

Таблиця 2

Вплив концентрації етанолу на вилучення флавоноїдів

Концентрація етанолу, %	Вихід екстракту, %	Вміст флавоноїдів, мг/г (M ± SD)
20	7,2	12,1 ± 0,3
40	9,8	18,7 ± 0,4
70	9,5	17,9 ± 0,3

Таблиця 3

Визначення співвідношення сировина : екстрагент

Співвідношення сировина : екстрагент	Вихід екстрактивних речовин (M ± SD, % від маси сухої сировини)
1:5	14,2 ± 0,3
1:10	18,6 ± 0,3
1:15	18,8 ± 0,3

зростання виходу екстракту та вмісту флавоноїдів, що зумовлено поліпшенням проникності клітинних мембран і розчинності поліфенолів у гідроетанольному середовищі. Подальше збільшення концентрації спирту до 70 % не призводило до істотного підвищення показників, а навпаки, дещо зменшувало вміст вилучених БАР через зниження частки води, необхідної для розриву водневих зв'язків між фенольними сполуками та клітинною стінкою. Тобто 40 % етанол є оптимальним екстрагентом, оскільки забезпечує максимальний вихід і концентрацію флавоноїдів за збереження їхньої хімічної стабільності та мінімального вмісту супутніх домішок.

Для порівняння також було досліджено водну екстракцію за співвідношення «сировина : екстрагент» 1 : 10 та температури 65 °C. Хоча водна витяжка забезпечувала прийнятний вихід екстрактивних речовин (15,2 %), вміст флавоноїдів у ній був суттєво нижчим (11,4 ± 0,3 мг/г), ніж у 40 % гідроетанольному екстракті. Це підтверджує, що вода не забезпечує достатньої розчинності фенольних сполук, а підвищення температури до 65 °C призводить до часткової втрати термолабільних компонентів.

Отже, порівняльний аналіз екстрагентів однозначно показує перевагу 40 % етилового спирту, який забезпечує найвищий вихід біологічно активних речовин та оптимальний профіль флавоноїдів. Саме тому водні умови розглядалися лише як допоміжний контроль, тоді як основною рекомендованою технологією є екстракція 40 % етанолом.

Отримані результати свідчать, що вибір екстрагента для перколяції суттєво впливає на фармакологічний профіль майбутнього препарату. Для створення стандартизованого густого екстракту Ерви шерстистої найбільш доцільним є використання 40 % етанолу, який забезпечує достатній вихід екстрактивних речовин, широкий спектр БАР та прийнятні показники стабільності.

У процесі екстрагування досліджувалося співвідношення «сировина : екстрагент». За співвідношення 1 : 10 спостерігався максимальний вихід екстрактивних речовин (до 18,6 % від маси сухої сировини) (табл. 3).

Подальше збільшення об'єму розчинника (1 : 15) не спричиняло суттєвого зростання концентрації біоактивних речовин, що робить його економічно не доцільним.

Контроль у процесі перколяції здійснювався за такими параметрами: розмір частинок сировини, швидкість протікання розчинника крізь шар, температура процесу, колір і прозорість перколяту, а також загальний вихід сухого залишку. Оптимальними умовами для Ерви шерстистої визначено: розмір частинок 1–3 мм, швидкість перколяції 1–3 об'єми шару/год, температура не вище 25 °C.

Концентрування екстракту проводилося методом вакуумного упарювання за температури не вище 50 °C, що дозволило зберегти термолабільні компоненти, зокрема флавоноїди та деякі алкалоїди. Отриманий густий екстракт мав густину 1,28 г/см³ та рівень сухого залишку 25 %.

Для оцінки відповідності густого екстракту Ерви шерстистої (*Aerva lanata*) фармакопейним стандартам були проведені комплексні контрольні дослідження. Було визначено основні фізико-хімічні та органолептичні показники, що передбачені монографіями густих рослинних екстрактів Державної фармакопеї України (ДФУ) та Європейської фармакопеї (Ph. Eur.), зокрема: вміст сухого залишку, зовнішній вигляд, запах, розчинність та стабільність. Результати досліджень наведені в табл. 4, де показано відповідність екстракту нормативним вимогам ДФУ.

Для забезпечення відтворюваності та фармакологічної активності густого екстракту Ерви шерстистої була проведена аналітична стандартизація, яка полягала у якісному та кількісному визначенні основних груп біологічно активних речовин (БАР).

Якісний аналіз проводили методами тонкошарової хроматографії (ТШХ) та вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ/HPLC) для ідентифікації флавоноїдів, фенольних сполук, сапонінів та алкалоїдів. Спектрофотометричні методи застосовували для визначення загального вмісту фенолів та флавоноїдів (табл. 5).

Кількісний аналіз містив: флавоноїди – спектрофотометрія з AlCl₃, результат виражено у мг рутинового еквіваленту на г екстракту; феноли – метод Фоліна–Чекальтеу, результат у мг галової кислоти на г екстракту; сапоніни та алкалоїди – колориметричні та титриметричні методи. Отримані результати наведено в табл. 6.

Отже, стандартизація екстракту дозволяє визначити спектр основних БАР, їхній кількісний вміст та гарантувати стабільність складу для подальшого використання у фармакологічних дослідженнях.

Таблиця 4

Відповідність густого екстракту Ерви шерстистої вимогам ДФУ

Параметр	Фармакопейна вимога (ДФУ/ Ph. Eur.)	Метод визначення	Результат	Висновок
Вміст сухого залишку	25 % (Ph. Eur., густі екстракти)	Гравіметричний метод	25 %	Відповідає вимогам
Зовнішній вигляд	Густий, однорідний	Візуальний огляд	Густий, коричневий	Відповідає вимогам
Запах	Характерний для рослини	Органолептичний метод	Характерний	Відповідає вимогам
Розчинність	Повна розчинність у воді/ спирті	Тест розчинності	Розчиняється повністю	Відповідає вимогам
Важкі метали	Не більше 0,01 %	Атомно-абсорбційна спектроскопія (ААС)	0,008 %	Відповідає вимогам
Залишковий вміст органічних розчинників	Етанол, метанол, ацетон $\leq 0,5$ % (ДФУ, розд. 5.4)	Газова хроматографія (ГХ)	Етанол 0,12 %, метанол $< 0,05$ %	Відповідає вимогам
Стабільність	Без осаду та зміни кольору 6 міс.	Візуальний контроль та вимірювання pH	Стабільний	Відповідає вимогам
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість бактерій $\leq 10^3$ КУО/г, дріжджі/пліснява $\leq 10^2$ КУО/г	Загальна кількість бактерій; загальна кількість дріжджів і пліснявих грибів; виявлення патогенних мікроорганізмів	Бактерії 8×10^2 КУО/г, дріжджі 5×10^1 КУО/г	Відповідає вимогам

Таблиця 5

Якісний вміст БАР густого екстракту Ерви шерстистої

Група БАР	Метод визначення	Результат / Спостереження
Флавоноїди (кемпферол, ізорамнетин, тилірозид Ервітрин, нарцисин)	ТШХ + ВЕРХ/HPLC	Виявлено жовті або зелено-жовті плями на ТШХ; ідентифіковані рутин, кверцетин, кемпферол за ВЕРХ/HPLC
Фенольні кислоти (бузкова, ванілінова, галова)	ТШХ + Спектрофотометрія	Синьо-зелені плями на ТШХ після FeCl_3 ; поглинання у діапазоні 240–380 нм підтверджує наявність фенолів
Сапоніни	ТШХ + хімічні реакції	Піноутворення під час струшування з водою; рожеве забарвлення з ваніліном у кислому середовищі
Індольні алкалоїди (Ервін, метилЕрвін, Ервездид, Ерволанін)	ТШХ + хімічні реакції (реактив Драгендорфа, реактив Маєра)	Осад або забарвлення внаслідок реакції з відповідними реагентами

Таблиця 6

Кількісний вміст БАР густого екстракту Ерви шерстистої

Група БАР	Метод визначення	Вміст, % ($M \pm SD$)	Примітка
Флавоноїди (кемпферол, ізорамнетин, тилірозид Ервітрин, нарцисин)	Спектрофотометрія (AlCl_3)	$1,5 \pm 0,1$	Рутиновий еквівалент
Фенольні кислоти (бузкова, ванілінова, галова)	Фоліна–Чекальтеу	$2,3 \pm 0,2$	Галова кислота
Сапоніни	Колориметричний	$0,8 \pm 0,05$	—
Індольні алкалоїди (Ервін, метилЕрвін, Ервездид, Ерволанін)	Титриметрія	$0,6 \pm 0,05$	—

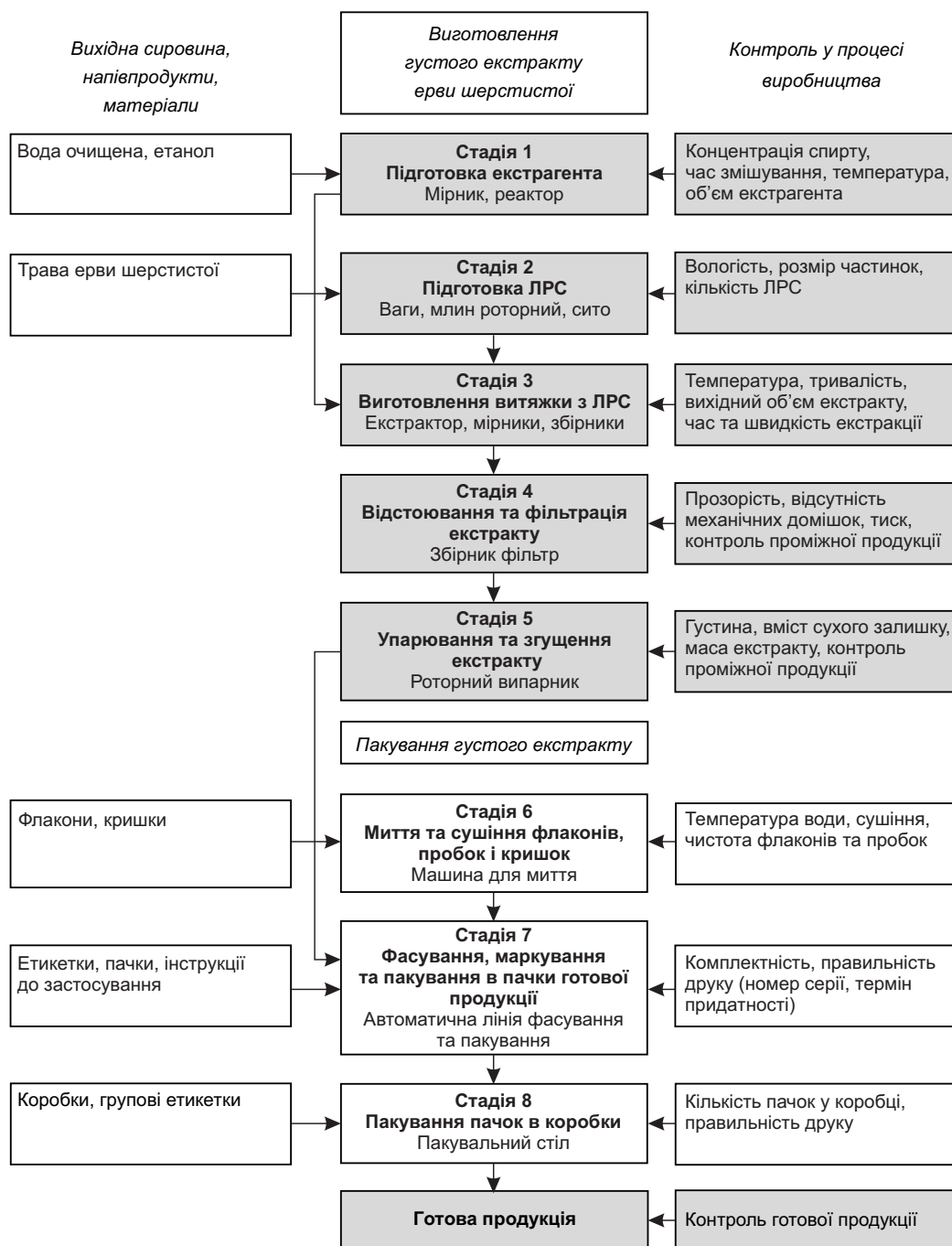


Рис. Технологічна блок-схема виготовлення густого екстракту Ерви шерстистої

Висновки та перспективи подальших досліджень. Розроблено поетапну технологію одержання густого екстракту Ерви шерстистої (*Aerva lanata*), що полягає у підготовці сировини, екстракції, фільтрації та концентруванні.

Отримані результати свідчать про перспективність використання цієї технології у фармацевтичному виробництві для створення вітчизняних препаратів з діуретичною та нефропротекторною активністю. Наявність біологічно активних сполук у ЛРС – флавоноїдів, сапонінів, алкалоїдів, що зумовлюють діуретичну та протизапальну дію.

У ході експериментальних досліджень встановлено, що оптимальним екстрагентом для одержання густого екстракту Ерви шерстистої є 40 % етиловий

спирт, який забезпечує максимальний вихід екстрактивних речовин та найбільший вміст флавоноїдів порівняно з водними та іншими гідроетанольними сумішами. Тобто фінально рекомендована технологія передбачає використання 40 % етанолу за співвідношення «сировина : екстрагент» 1 : 10 та подальшого вакуумного концентрування за 50 °С.

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні спектра аналітичних досліджень із визначення кількісного вмісту окремих груп БАР (флавоноїдів, фенольних кислот, алкалоїдів, сапонінів), дослідженні стабільності густого екстракту за різних умов зберігання, вивченні фармакологічної активності стандартизованих зразків у доклінічних моделях, оптимізації масштабних технологічних

процесів з метою підвищення виходу екстрактивних речовин та економічної доцільності виробництва.

Отже, результати роботи можуть стати підґрунтям для створення нового лікарського засобу рослинного

походження на основі екстракту Ерви шерстистої та посприяти розширенню вітчизняного асортименту фітопрепаратів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Pharmacognostic and phytochemical evaluation of *Aerva lanata* (L.) Juss. ex Schult / P. K. Patel et al. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2010. Vol. 1(1). P. 35–40.
2. Latha R. M., Daisy P. Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Aerva lanata*. *J. Pharm. Res.* 2011. Vol. 4(3). P. 741–742.
3. Dash G. K., Abdullah M. S. Pharmacological activities of *Aerva lanata*: a review. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2013. Vol. 6(3). P. 14–17.
4. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 594 с.
5. Raj M., Kumar S., Singh P. A review on *Aerva lanata*: An herbal medicine. *Journal of Herbal Medicine.* 2025. Vol. 32. P. 101–118.
6. Identification of phytochemical components from *Aerva lanata* (Linn.) medicinal plants and its in-vitro inhibitory activity against drug resistant microbial pathogens and antioxidant properties / L. A. Mysoon Al-Ansari et al. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2019. Vol. 26(6). P. 1129–1133. DOI: 10.1016/j.sjbs.2019.02.010.
7. Extraction and Processing of Bioactive Phytoconstituents from Widely Used South African Medicinal Plants for the Preparation of Effective Traditional Herbal Medicine Products: A Narrative Review / S. Hlatshwayo et al. *Plants.* 2025. Vol. 14(2). P. 206. DOI: 10.3390/plants14020206.
8. Kumar N., Reddy B. Advances in extraction techniques for bioactive compounds from medicinal plants. *Journal of Natural Products.* 2021. Vol. 84(9). P. 2401–2415. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.1c00215.
9. A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants / C. Bitwell et al. *Scientific African.* 2023. Vol. 19. P. e01585. DOI: 10.1016/j.sciaf.2023.e01585.
10. Advances in Natural Product Extraction Techniques, Electrospun Fiber Fabrication, and the Integration of Experimental Design: A Comprehensive Review / J. Ponphaiboon et al. *Molecules.* 2023. Vol. 28. P. 5163. DOI: 10.3390/molecules28135163.
11. Chauhan P., Sharma V. Fe₂O₃-type iron oxide nanoparticles from *Aerva lanata* leaf extract: Synthesis and bioactivity. *Materials Today Chemistry.* 2025. Vol. 28. P. 101783. DOI: 10.1016/j.mtchem.2025.101783.
12. Петрова Л. В., Коваленко М. І. Фармакологічні аспекти застосування ерви шерстистої у лікуванні урологічних захворювань. *Сучасні досягнення фармації.* 2021. № 5. С. 28–37.
13. Bhadange Y. A., Carpenter J., Saharanet, V. K. A comprehensive review on advanced extraction techniques for bioactive components. *ACS Omega.* 2024. Vol. 9(29). P. 25115–25130.
14. Шикітка І. М. Способи одержання густих, сухих та масляних екстрактів з лікарських рослин. *Scientia Pharmaceutica.* 2024. № 2. P. 45–58. DOI: 10.1234/sp.2024.02.0045.
15. Tita B. Plant extracts in pharmaceutical technology: extraction processes and formulation strategies. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2020. Vol. 109(4). P. 1185–1201.

REFERENCES

1. Patel, P. K., Patel, M. A., & Vyas, B. A. (2010). Pharmacognostic and phytochemical evaluation of *Aerva lanata* (L.) Juss. ex Schult. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 1(1), 35–40.
2. Latha, R. M., & Daisy, P. (2011). Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Aerva lanata*. *J. Pharm. Res.*, 4(3), 741–742.
3. Dash, G. K., & Abdullah, M. S. (2013). Pharmacological activities of *Aerva lanata*: a review. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 6(3), 14–17.
4. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2*. Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv.
5. Raj, M., Kumar, S., & Singh, P. (2025). A review on *Aerva lanata*: An herbal medicine. *Journal of Herbal Medicine*, 32, 101–118.
6. Al-Ansari, M., Al-Humaid, L. A., Vijayaraghavan, P., Ravindran, B., Chang, S. W., Agastian, P., Rathi, M. A., & Balamuralikrishnan, B. (2019). Identification of phytochemical components from *Aerva lanata* (Linn.) medicinal plants and its in-vitro inhibitory activity against drug resistant microbial pathogens and antioxidant properties. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(6), 1129–1133. <http://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.02.010>
7. Hlatshwayo, S., Thembane, N., Krishna, S. B. N., Gqaleni, N., & Ngcobo, M. (2025). Extraction and Processing of Bioactive Phytoconstituents from Widely Used South African Medicinal Plants for the Preparation of Effective Traditional Herbal Medicine Products: A Narrative Review. *Plants*, 14(2), 206. <http://doi.org/10.3390/plants14020206>
8. Kumar, N., & Reddy, B. (2021). Advances in extraction techniques for bioactive compounds from medicinal plants. *Journal of Natural Products*, 84(9), 2401–2415. <http://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00215>
9. Bitwell, C., Indra, S. S., Luke, C., & Kakoma, M. K. (2023). A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*, 19, e01585. <http://doi.org/10.1016/j.sciaf.2023.e01585>
10. Ponphaiboon, J., Krongrawa, W., Aung, W. W., Chinatangkul, N., Limmatvapirat, S., & Limmatvapirat, C. (2023). Advances in Natural Product Extraction Techniques, Electrospun Fiber Fabrication, and the Integration of Experimental Design: A Comprehensive Review. *Molecules*, 28, 5163. <http://doi.org/10.3390/molecules28135163>
11. Chauhan, P., & Sharma, V. (2025). Fe₂O₃-type iron oxide nanoparticles from *Aerva lanata* leaf extract: Synthesis and bioactivity. *Materials Today Chemistry*, 28, 101783. <http://doi.org/10.1016/j.mtchem.2025.101783>
12. Petrova, L. V., & Kovalenko, M. I. (2021). Farmakologichni aspekty zastosuvannia ervy sherstystoi u likuvanni urolozhichnykh zakhvoriuvan. *Suchasni dosiahnennia farmatsii*, (5), 28–37.

13. Bhadange, Y. A., Carpenter, J., & Saharanet, V. K. (2024). A comprehensive review on advanced extraction techniques for bioactive components. *ACS Omega*, 9(29), 25115–25130.
14. Shykitka, I. M. (2024). Sposoby oderzhannia hustykh, sukhyykh ta maslianykh ekstraktiv z likarskykh rosllyn. *Scientia Pharmaceutica*, (2), 45–58. <http://doi.org/10.1234/sp.2024.02.0045>
15. Tita, B. (2020). Plant extracts in pharmaceutical technology: extraction processes and formulation strategies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(4), 1185–1201.

Відомості про авторів:

О. О. Веретільник, здобувач третього освітнього рівня (PhD), Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: veretilnykoleg@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6074-9883>

М. В. Буряк, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Information about the authors:

O. O. Veretilnyk, applicant of the third educational level (PhD), National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.

E-mail: veretilnykoleg@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6074-9883>

M. V. Buriak, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: marinaburjak@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6671-9662>

Надійшла до редакції 10.10.2025 р.

Н. В. Двінських, Н. В. Хохленкова, О. С. Калюжная, О. В. Філіпцова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом: аналіз ринку, використання та перспектив створення вітчизняних дієтичних добавок

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (branched-chain amino acids, BCAA) є ключовими для м'язового метаболізму, відновлення та енергозабезпечення, що робить їх затребуваними у спортивному харчуванні та медицині. Інкапсуляція BCAA підвищує їхню стабільність і біодоступність. Актуальність створення вітчизняних конкурентоспроможних дієтичних добавок з BCAA зумовлена зростаючим попитом і перспективністю використання для медичної та спортивної практики.

Метою роботи було дослідити сучасний стан використання амінокислот з розгалуженим ланцюгом у світі та Україні, проаналізувати ринкові тенденції, сегментацію ринку за типом та формою продуктів на основі BCAA і технології інкапсуляції з метою обґрунтування перспектив створення вітчизняних конкурентоспроможних дієтичних добавок для спортивної, медичної практики та підтримки здоров'я.

Матеріали та методи. У дослідженні використано бібліосемантичний метод аналізу інформації з наукових публікацій, який комбіновано з іншими методами дослідження, такими, як порівняльний, логічний, маркетинговий та контент-аналіз. Огляд ринку BCAA проводили за даними з аналітичних звітів та досліджень, доступних онлайн. Асортиментний аналіз продуктів на основі BCAA проводився за даними відкритих джерел, зокрема офіційних сайтів виробників та маркет-плейсів. Пошук інформації здійснювався за ключовими словами: амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, BCAA, вплив на здоров'я, дієтична добавка, добавки до раціону спортсменів, біодоступність, інкапсуляція тощо у пошуковій системі Google.

Результати та їхнє обговорення. Аналіз даних наукової літератури виявив, що BCAA є важливими біологічно активними речовинами, які широко використовуються у спортивній практиці, медицині і фармації. Лейцин, ізолейцин та валін впливають на метаболізм глюкози, імунітет, ліполіз, кардіометаболічне здоров'я та онкопроцеси. Ефективні у спортивному харчуванні, відновленні м'язів, профілактиці діабету, серцево-судинних захворювань, підтримці імунітету. Проаналізовані фізіологічні та метаболічні властивості BCAA, які доводять їхню перспективність для застосування як дієтичних добавок. З'ясовано, що ринок BCAA у світі має стабільний ріст з прогнозованим загальним річним темпом збільшення не менш ніж на 3,5 %. Наведено дані про структуру ринку продуктів за видом та співвідношенням амінокислот, за часткою продуктів для спортивної практики. Виявлено основні тенденції ринку продуктів з BCAA в Україні та у світі. Проаналізовано форми випуску продуктів з BCAA для спортивної практики. Виявлено, що найбільшою часткою є лікарські форми у вигляді порошків. Розглянуто аспекти технології інкапсуляції та обґрунтовано її перспективність для створення дієтичної добавки з BCAA.

Висновки. Наведені дослідження відкривають перспективи для розширення асортименту продуктів, що містять BCAA, зокрема за рахунок створення дієтичних добавок, призначених для використання у спортивній практиці та для підтримки здоров'я широкого кола споживачів.

Ключові слова: амінокислоти з розгалуженим ланцюгом; BCAA; дієтична добавка; добавки до раціону спортсменів; біодоступність; інкапсуляція.

N. V. Dvinskykh, N. V. Khokhlenkova, O. S. Kaliuzhnaia, O. V. Filiptsova

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Branched-chain amino acids: market analysis, use and prospects for creating domestic dietary supplements

Branched-chain amino acids (BCAA) are key to the muscle metabolism, recovery, and energy supply, making them in demand in sports nutrition and medicine. The BCAA encapsulation increases their stability and bioavailability. The relevance of creating domestic competitive dietary supplements with BCAA is due to the growing demand and promising use for medical and sports practice.

Aim. To study the current state of the use of branched-chain amino acids in the world and Ukraine, analyze market trends, market segmentation by type and form of BCAA-based products and the encapsulation technology in order to substantiate the prospects for creating domestic competitive dietary supplements for sports, medical practice and health maintenance.

Materials and methods. The study used the bibliosemantic method of analyzing information from scientific publications, which is combined with other research methods, such as the comparative, logical, marketing and content analysis. The BCAA market review was conducted using data from analytical reports and research available online. The assortment analysis of BCAA-based products was conducted using data from open sources, in particular, official websites of manufacturers and market places. The information was searched using the following keywords: branched-chain amino acids, BCAA, health effects, dietary supplement, supplements to the diet of athletes, bioavailability, encapsulation, etc. in the Google search engine.

Results. The analysis of scientific literature data has shown that BCAAs are important biologically active substances that are widely used in sports practice, medicine and pharmacy. Leucine, isoleucine and valine affect glucose metabolism, immunity, lipolysis, cardiometabolic health and cancer processes. They are effective in sports nutrition, muscle recovery, prevention of diabetes, cardiovascular diseases, and immune support. The physiological and metabolic properties of BCAAs have been analyzed, which prove their prospects for use as dietary supplements. It has been found that the BCAA market in the world has stable growth with a projected total annual growth rate of at least 3.5 %. Data on the structure of the product market by type and ratio of amino acids, by the share of products for sports practice are presented. The main trends of the BCAA product market in Ukraine and the world have been identified. The release forms of BCAA products for sports practice have been analyzed. It has been found that the largest share is represented by dosage forms in the form of powders. Aspects of the encapsulation technology have been considered, and its prospects for creating a dietary supplement with BCAAs have been substantiated.

Conclusions. These studies open up prospects for expanding the range of products containing BCAAs, in particular by creating dietary supplements intended for use in sports practice and maintaining the health of a wide range of consumers.

Keywords: *branched-chain amino acids; BCAAs; dietary supplement; supplements to athletes' diets; bioavailability; encapsulation.*

Вступ. Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (branched-chain amino acids, BCAA) – лейцин (Leu), ізолейцин (Ile) і валін (Val) – є важливими поживними речовинами, які широко використовуються в харчовій, фармацевтичній, косметичній галузях та виробництві кормів для тварин [1-3].

BCAA є незамінними компонентами білкового обміну в організмі людини. Вони становлять близько 35 % білка м'язової тканини і виконують низку життєво важливих функцій, включаючи підтримку анаболізму, антикатаболічну дію та енергозабезпечення. BCAA активно метаболізуються саме в м'язах, а не в печінці, що робить їх особливо цінними для спортсменів, людей з підвищеними фізичними навантаженнями, а також у медичній практиці для прискорення відновлення після травм і хірургічних втручань.

Сучасні дослідження звертають увагу не лише на роль BCAAs у синтезі білка, але й на їхній вплив на регуляцію метаболізму, зокрема глюкози, а також потенційний вплив на імунну систему і стан центральної нервової системи. Останнім часом вивчається їхня роль у профілактиці та лікуванні різних метаболічних і хронічних захворювань, включаючи ожиріння, цукровий діабет та серцево-судинні хвороби.

Комплексна роль BCAAs в біологічних системах обумовлює стабільний попит на продукти з BCAAs, що, зі свого боку, сприяє росту та розвитку ринку BCAAs у світі [2-8]. За обсягами продажів лідерами є продукти для спортивного харчування та фітнесу, а також функціональні продукти харчування та напої [1-3].

Сучасний ринок спортивного харчування активно розвивається, попит на продукти з BCAAs зростає, що вимагає вдосконалення технологій виробництва та поліпшення якості кінцевих продуктів. Одним із перспективних напрямів є інкапсуляція BCAAs, що дозволяє підвищити їхню стабільність, біодоступність та забезпечити контрольоване вивільнення, а також покращує споживчі властивості продуктів.

Зважаючи на широкий спектр біологічних ефектів, зростаючий ринок та розвиток сучасних технологій щодо систем доставки біологічно активних речовин, створення конкурентоспроможних дієтичних

добавок на основі BCAAs є надзвичайно актуальним завданням як для науки, так і для практики.

Метою роботи було дослідити сучасний стан використання амінокислот з розгалуженим ланцюгом у світі та Україні, проаналізувати ринкові тенденції, сегментацію ринку за типом та формою продуктів на основі BCAAs і технології інкапсуляції з метою обґрунтування перспектив створення вітчизняних конкурентоспроможних дієтичних добавок для спортивно-медичної практики та підтримки здоров'я.

Матеріали та методи. У дослідженні використано бібліосемантичний метод аналізу інформації з наукових публікацій, який комбіновано з іншими методами дослідження, такими, як порівняльний, логічний, маркетинговий та контент-аналіз. Огляд ринку BCAAs проводили за даними з аналітичних звітів та досліджень, доступних онлайн [2, 9-15]. Асортиментний аналіз продуктів на основі BCAAs проводився за даними відкритих джерел, зокрема офіційних сайтів виробників та маркет-плейсів [16-20]. Пошук інформації здійснювався за ключовими словами: амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, BCAAs, вплив на здоров'я, дієтична добавка, добавки до раціону спортсменів, біодоступність, інкапсуляція тощо у пошуковій системі Google.

Результати та їхнє обговорення. Незамінні амінокислоти з розгалуженим ланцюгом Leu, Ile і Val (всі в L-формі) складають близько 35 % всіх амінокислот м'язової тканини, беруть участь в анаболізмі та відновленні, мають антикатаболічну дію, забезпечують пластичним матеріалом і служать енергетичним субстратом, метаболізуючись у м'язах [4, 21, 22].

Складові комплексу BCAAs мають схожу будову молекул та подібні фізіологічні властивості, але вони мають і певні індивідуальні особливості.

Leu сприяє підтримці азотистої рівноваги в організмі, за низькокалорійної дієти забезпечує до 10 % енергії, що утворюється у разі інтенсивних фізичних навантажень, прискорює відновлення сполучних тканин та шкіри у разі спортивних травм, знижує масу жирових відкладень, підвищує витривалість організму, сприяє зміцненню центральної нервової системи, посилює секрецію інсуліну, який стимулює додатковий синтез білків і гальмує їхнє

побічне розщеплення. Leu причетний до утворення білка колагену, що забезпечує пружність шкіри, еластичність судин і зв'язок [4, 5, 7].

Ile бере участь у синтезі міофібрил м'язів, забезпечує біохімічні процеси утворення гемоглобіну та глікогену, сприяє розщепленню холестерину та полегшує почуття втоми м'язів у разі перенавантажень. Стан дефіциту Ile схожий на гіпоглікемію [4, 5, 7].

Val також є учасником процесів росту м'язових тканин, але, окрім цього, покращує координацію м'язів та знижує чутливість до болю, холоду та спеки. Він може бути джерелом енергії в м'язових клітинах і впливати на психічний стан людини. Це обумовлено тим, що Val перешкоджає зниженню рівня серотоніну в головному мозку [4, 5, 7].

Тобто, окрім участі у синтезі білків, кислоти ВСАА виконують й інші важливі функції, які відображені у табл. 1 [4-8, 16].

Останнім часом зростає кількість наукових досліджень, присвячених фізіологічним і метаболічним функціям ВСАА, та впливу на ці функції не лише їхньої кількості в організмі, а й співвідношення між Leu, Ile і Val.

Установлено, що як дефіцит, так і надлишок ВСАА в дієті впливають на ліполіз та ліпогенез. ВСАА, особливо Ile, є важливим для покращання метаболізму глюкози через стимуляцію її транспорту в кишечнику і м'язах. ВСАА збільшують секрецію інсуліну, але надмірні рівні амінокислот можуть спричинити інсулінорезистентність через порушення роботи мітохондрій або дисфункцію інсулінових рецепторів.

ВСАА сприяють амінокислотному транспорту в кишечнику, підтримують вироблення муцину і регулюють імунні реакції. Надмірний рівень ВСАА у крові може слугувати біомаркером для ранньої діагностики ожиріння, діабету та інших метаболічних захворювань [4, 5, 16, 21, 22].

ВСАА відіграють суперечливу роль за онкозахворювань: вони можуть як пригнічувати, так і стимулювати ріст пухлин залежно від умов і дозування.

Катаболізм ВСАА впливає на ріст пухлини, тому керований вплив на ферменти цього катаболізму для підтримки дієт, багатих на Leu, Ile і Val розглядають як потенційний терапевтичний підхід, який потребує додаткових досліджень [6].

Імунна система активно використовує ферменти катаболізму ВСАА для проліферації лімфоцитів і активації Т-клітин. Дефіцит ВСАА знижує імунітет, а їхнє додавання до раціону покращує функції нейтрофілів і клітин-кіллерів, підвищуючи опірність до інфекцій. ВСАА також забезпечують імунні клітини енергією і підтримують утворення прозапальних цитокінів [6, 7].

ВСАА можуть слугувати маркером кардіометаболічного ризику незалежно від ваги і статури. Підвищений рівень ВСАА, особливо Leu і Val, пов'язаний із ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету 2 типу. Водночас раціон, збагачений ВСАА, має позитивний вплив на метаболізм. Вивчення впливу ВСАА на організм допомагає краще розуміти механізми атеросклерозу і може сприяти прогнозуванню та профілактиці ССЗ. Це відкриває нові можливості для підтримки здоров'я серця [8].

Отже, катаболізм і баланс ВСАА тісно пов'язані як зі здоров'ям, так і захворюваннями, що відображено на рис. 1.

Було встановлено, що ВСАА мають комплексний вплив на метаболізм, імунітет та розвиток низки захворювань, що робить їх перспективними для подальших досліджень і застосувань у медицині та спортивній практиці [4-7].

Стан ринку та галузі застосування ВСАА. У світі існує потужна індустрія виробництва продуктів з ВСАА, спрямованих на задоволення потреб спортсменів та інших стейкхолдерів. Це пояснюється тим, що люди в усьому світі, зокрема і в Україні, все більше прагнуть здорового способу життя, збільшується кількість оздоровчих клубів та фітнес-центрів, що призводить до появи нових споживачів та збільшення обсягів ринку [21-24].

Таблиця 1

Фізіологічна роль амінокислот ВСАА (Leu, Ile та Val)

Фізіологічна роль	Амінокислоти
Нормалізація обміну речовин	Leu, Ile, Val
Підвищення витривалості, працездатності	Leu, Ile, Val
Стимуляція процесів регенерації	Leu, Ile, Val
Участь у синтезі гемоглобіну	Leu, Ile
Участь в енергетичному обміні	Leu, Ile
Регуляція рівня цукру	Leu, Ile
Попередження утворення жирових відкладень і участь в їхньому розщепленні	Leu, Ile
Зміцнення імунітету	Leu, Ile
Регуляція рівня холестерину	Ile
Поліпшення секреції інсуліну	Leu
Стимуляція вироблення гормону росту (соматотропіну)	Val
Стабілізація психоемоційної сфери, профілактика депресій	Val
Зниження апетиту	Val

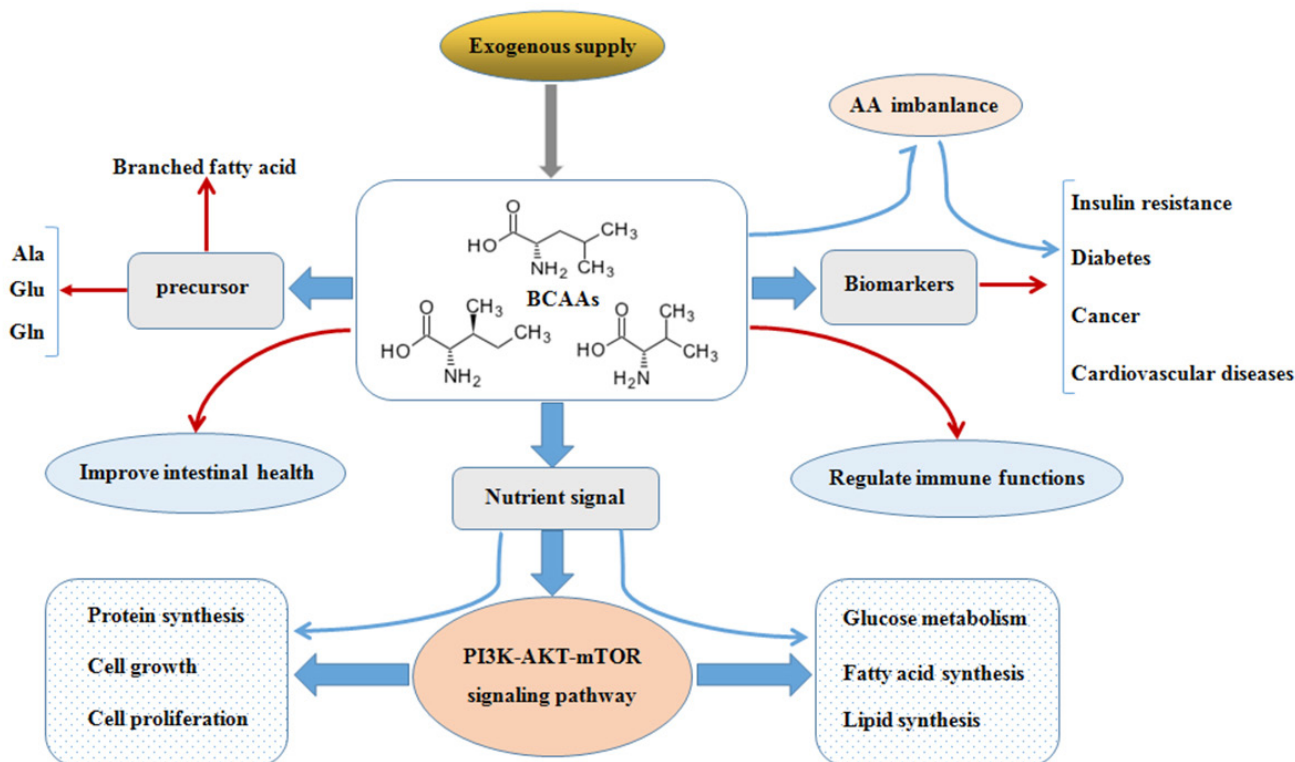


Рис. 1. Фізіологічна та метаболічна роль амінокислот BCAA [7]

Розмір світового ринку BCAA за аналітичними звітами на різних платформах стабільно зростає через збільшення обсягу продажів, кількості гравців галузі та користувачів, частки онлайн-торгівлі в загальному обсязі роздрібної торгівлі, еволюціонує під впливом трендів персоналізації добавок, інтеграції в косметичку та фармацію тощо. У табл. 2 наведено дані кількох аналітичних звітів щодо розмірів ринку BCAA та прогнозів його зростання за сукупним середньорічним темпом зростання (CAGR). Варіації в оцінках пов'язані з охопленням категорій товарів: спортивне харчування та фітнес, продукти харчування та напої, корми для тварин, фармацевтичні препарати та косметика, а також засоби особистої гігієни [2, 3, 9-15].

Наведені в табл. 2 фактичні та прогнозовані дані про розміри світового ринку BCAA, про сукупний середньорічний темп зростання (від 3,5 до 7,79 %) свідчать про стабільне розширення ринку, а отже, про його перспективність.

Навіть під час пандемії COVID-19 інтерес споживачів до дієтичних добавок з BCAA зростає через підвищення уваги до здоров'я та імунітету, незважаючи на такі проблеми для виробників, як нестабільність у постачаннях сировини і транспортуванні продуктів [2].

Однак загальна стійкість індустрії здоров'я та фітнесу й адаптивність до перешкод, які виникають, дозволили ринку їх витримати, тому що здоров'я є пріоритетом для споживачів у всьому світі.

Таблиця 2

Аналіз розмірів світового ринку BCAA та прогнозів його зростання

Джерело	Розмір за фактом, млрд USD (рік)	Прогноз на 2025 р., млрд USD	Довгостроковий прогноз, млрд USD (рік)	CAGR, %
Global Market Insights [2]	1,45 (2022)	1,79*	2,60 (2032)	5,8 (2023-2032)
Business Research Insights [9]	0,28* (2024)	0,292	0,415 (2034)	4,49 (2025-2034)
SkyQuest [10]	9,1 (2023)	10,48*	17,16 (2032)	7,3 (2025-2032)
Market Data Forecast [11]	1,61 (2024)	1,7	2,63 (2033)	5,6 (2025-2033)
DataIntel [12]	1,32 (2023)	1,49*	2,26 (2032)	6,1 (2024-2032)
Custom Market Insights [13]	1,79 (2024)	1,88	3,16 (2034)	5,94 (2025-2034)
Valuates Reports [14]	0,264 (2024)	0,273*	0,335 (2031)	3,5 (2025-2031)
Orion Market Research (openPR) [15]	1,8 (2023)	2,1*	3,49 (2030)	7,79 (2024-2032)

Примітка. * – лінійно екстрапольовані дані.

Стосовно ринкових часток Val, Leu та Ile, вони становлять 48, 34 та 18 % відповідно [1]. За іншими даними, сегмент Leu домінував у проаналізованому сегменті світового ринку з обсягом продаж 652,7 млн доларів США. Лейцин вважається найважливішим із ВСАА через його основну роль у стимулюванні процесів відновлення та росту м'язів [2].

Здебільшого для ініціації синтезу м'язового білка, збільшення енергії та зменшення втоми переважає споживання Leu, Ile і Val у співвідношенні 2:1:1 (87,1 % світового ринку) [1, 2, 14]. В аналітичних звітах ринок ВСАА сегментують за типом на 2:1:1 та інші – 4:1:1, 8:1:1 тощо [9, 14].

Сегмент ринку ВСАА за застосуванням здебільшого позначають як спортивне харчування, фармацевтичні препарати тощо. Інші, за різними джерелами, містять продукти харчування та напої, харчові добавки, корми для тварин, нутрицевтики, косметику та засоби особистої гігієни. Спортивне харчування є основним застосуванням ВСАА з часткою ринку від 65 до 93 % за обсягом споживання [9-15].

Структуру ринку ВСАА за типом та застосуванням зображено на рис. 2.

Основні тенденції ринку продуктів з додаванням ВСАА містять:

- зростання популярності дієтичних добавок з цими амінокислотами для веганів і вегетаріанців;
- збільшення частки збагачених Leu, Ile, Val дієтичних добавок у вигляді функціональних продуктів харчування та напоїв (наприклад, протеїнові батончики та спортивні напої);
- збільшення частки інноваційних дієтичних добавок на нетрадиційних видах сировини (рослинні ферментовані напої, продукти на основі висушеної молочної сироватки тощо);
- розширення смакової палітри відомих продуктів з ВСАА;
- розширення кола споживачів шляхом підвищення обізнаності про ВСАА для спортивного відновлення та збереження м'язової маси людей похилого віку;

- постійне розширення ринку у відповідь на зміну споживчих уподобань і ріст кількості прихильників здорового способу життя [1, 2, 4, 8, 21, 22].

Використання ВСАА у спортивній практиці.

Дослідженнями фахівців-фізіологів було виявлено, а тренерами на практиці підтверджено позитивний вплив на організм спортсменів додаткового споживання продуктів з ВСАА, які прискорювали відновлення у періоди інтенсивних тренувань та постанавтажувальних травм за рахунок зниження руйнування м'язового білка [16, 21, 22].

У цілому найголовнішими для спортсменів є три функції Leu, Ile, Val: анаболічна, антикатаболічна, енергозабезпечувальна.

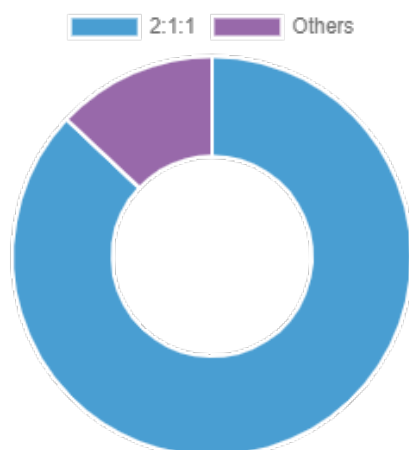
ВСАА потрібні організму для нормального функціонування тому, що з них на третину (до 35 %) складається білок м'язів. Leu бере участь у синтезі колагену, необхідного для здоров'я опорно-рухового апарату, Val відіграє роль у виробленні гормонів соматотропіну і тестостерону, які потрібні для нарощування м'язів.

Підвищені фізичні та емоційні навантаження, і не лише у професійному спорті, провокують утворення гормонів стресу: вдень виробляється у великих кількостях адреналін, концентрація кортизолу збільшується під час сну, а до ранку стає піковою. У такій ситуації м'язи починають руйнуватися, щоб забезпечити організм вуглеводами і амінокислотами, а саме ВСАА, за рахунок власних ресурсів. ВСАА допомагають швидко заповнити дефіцит найважливіших для м'язів речовин і попереджають м'язовий катаболізм.

ВСАА сприяють виробленню інсуліну, що сприяє швидкому засвоєнню амінокислот [16, 21, 22].

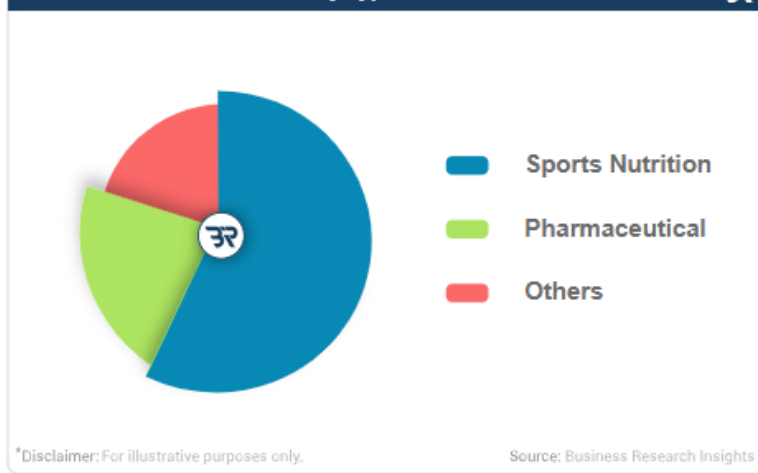
Є ще один істотний аспект: катаболізм більшості амінокислот та виділення при цьому енергії відбуваються в печінці, а Leu, Ile, Val розщеплюються здебільшого в м'язах. Це і є основою того, що саме вони забезпечують «цеглинками» для синтезу білка та енергією ті органи, які найбільше цього потребують у разі фізичних навантажень, недостатнього

BCAA Market share by segment type



А

Global BCAA Market Share, By Type, 2034



Б

Рис. 2. Структура ринку ВСАА за типом (А) [14] та за застосуванням (Б) [9]

харчування та стресів. Тому ВСАА і позиціонують як цільові амінокислоти для м'язів [16, 23, 24].

Вітчизняний ринок продуктів спортивного харчування представлений переважно продуктами закордонного виробництва. Згідно з дослідженням Euro-monitor International найбільшу частку займає продукція американської компанії «Optimum Nutrition», на другому місці – польська компанія «Olimp Labs Sport Nutrition» [25].

Лідерами з-поміж виробників на світовому ринку продуктів для спортивної практики та оздоровлення є Китай (34 % світового ринку) та Японія (25 %), за ними – США, Європа. А споживання ВСАА зосереджено здебільшого у США та Європі (разом 57 % ринку). Такі транснаціональні корпорації, як «Ajinomoto», «Kyowa Hakko», «Evonik», «Fufeng Group» та «Luzhou» займають близько 73 % світового ринку виробництва. А виробництво «Ajinomoto» займає близько 37 %, постачаючи сировину для добавок ВСАА десяткам компаній у США та Європі. З-поміж інших відомих компаній – «Glanbia Plc» (Ірландія), «MusclePharm Corp» (США), «The Hut Group Ltd» (Великобританія), «The Nature's Bounty Co» (США), «Clif Bar&Co» (США), «Hormel Foods Corp» (США), «General Nutrition Centers Inc» (США) та ін. [9-15, 25].

Розповсюдженість імпортової продукції на світовому та вітчизняному ринках пояснюється тим, що вітчизняне виробництво цієї категорії продуктів майже не розвивається, незважаючи на досить значні обсяги сировини та технологічну базу.

Із вітчизняних виробників на ринку присутні компанії «Вітапак» (ТМ «Power Pro»), «ДелМас» (ТМ «Вансітон»), «EXTREMAL» та «Інтерхім» (ТМ «SMARTPIT») [16, 23, 25].

У табл. 3 наведено аналіз продуктів з ВСАА, що присутні на ринку України.

Аналіз показав присутність на ринку широкого асортименту продуктів з різним співвідношенням Leu, Ile, Val, розміром порції на 1 прийом, наявністю інших компонентів тощо. Як активні додають в основному вітаміни та інші амінокислоти та їхні похідні, доцільні для комбінування з ВСАА. Склад та кількість допоміжних компонентів обумовлені різноманіттям споживчих форм продукту, потребою у маскуванні неприємного смаку ВСАА, сприянні біодоступності активних речовин, покращанні споживчих властивостей, подовженні терміну придатності тощо.

З даних, наведених у табл. 3, видно, що з-поміж форм продуктів з ВСАА наявні такі: порошки, капсули, таблетки, рідкі форми, жувальні пастилки або цукерки. Переважно значну частину з-поміж форм, представлених на ринку, займають порошки. Це обумовлено тим, що порошок забезпечує більшу гнучкість у дозуванні, зазвичай швидше засвоюється організмом порівняно з капсулами або таблетками, що є особливою перевагою для тих, хто споживає амінокислоти до, під час або після тренувань для підтримки відновлення м'язів і продуктивності [2, 4].

Для визначення статусу цих продуктів нами розглянуто нові вимоги до дієтичних добавок, які оприлюднено в новому Законі України від 05.12.2024 р. № 4122-IX «Про внесення змін до деяких законів України щодо удосконалення регулювання виробництва та обігу дієтичних добавок, врегулювання інших питань у сфері охорони здоров'я» (набув чинності 27.09.2025 р.) [26]. У документі визначено чіткі механізми введення дієтичних добавок в обіг, встановлено спеціальні вимоги до них та посилено відповідальність за порушення законодавства щодо безпечності харчових продуктів.

Новим законом встановлено нове визначення дієтичної добавки, яке повністю відповідає визначенню в європейському законодавстві:

Дієтична добавка – харчовий продукт, що:

- призначений для споживання в невеликих визначених кількостях як доповнення до звичайного раціону, окремо або в комбінації з іншими харчовими продуктами;
- є концентрованим джерелом вітамінів, мінеральних речовин або інших речовин із поживним чи фізіологічним ефектом;
- реалізується дозовано як фасований харчовий продукт у формі капсул, пастилок, пігулок, саше, ампул з рідинками, пляшок для крапельного дозування чи в інших схожих формах рідин та/або порошків.

Державна фармакопея України [27] містить загальну монографію «Дієтичні добавки^N», в якій наведено визначення для цього харчового продукту, що не має суттєвих відмінностей від оприлюдненого в законі [26].

Згідно з Гігієнічними вимогами до дієтичних добавок, затвердженими Наказом МОЗ України 19.12.2013 р. № 1114, які не втратили чинність, та з монографією ДФУ дієтичні добавки можуть містити широкий спектр поживних речовин та інших інгредієнтів, зокрема вітаміни, мінерали, амінокислоти, клітковину, рослинну сировину, лікарську рослинну сировину, екстракти з рослинних і тваринних матеріалів, рослинні олії, живі мікроорганізми тощо [28].

Отже, зазначені продукти для спортивної практики та оздоровлення з вмістом ВСАА можна віднести до «дієтичних добавок».

Перспективи створення дієтичної добавки на основі ВСАА. Ціла низка спеціалізованих продуктів спортивного харчування із вмістом ВСАА можна повною мірою віднести до високотехнологічних об'єктів. Вони створюються з урахуванням багаторічних досліджень та досягнень фахівців різного профілю, здебільшого біотехнологів.

Сучасні виробники функціональних продуктів, дієтичних добавок, лікарських препаратів постійно запроваджують нові технології виробництва, основним завданням яких є забезпечення безпеки, підвищення ефективності та споживчих характеристик продуктів. Одним зі способів підвищення ефективності та біодоступності є застосування інноваційних способів доставляння.

Таблиця 3

Аналіз продуктів з BCAA на ринку України [16-19, 22, 25]

Назва	Склад	Leu:Ile:Val / форма випуску	Виробник
EXTRA PURE BCAA 2:1:1	Leu, Ile, Val	2:1:1 / порошки	OstroVit, Польща
Gold Standard BCAA Train Sustain	Leu, Ile, Val, соєвий лецитин, кислоти: лимонна, яблучна, винна; ароматизатор, дріжджі, бета-глюкан (Wellmune®), екстракт <i>Rhodiola Rosea</i> , агенти проти злежування (діоксид кремнію, силікат кальцію), хлориди натрію та калію, оксид магнію, підсолоджувач (сукралоза), аскорбінова кислота	2:1:1 / порошки	Optimum Nutrition, США
BCAA 4:1:1	Leu, Ile, Val, смакові добавки / без добавок	4:1:1 / порошки	GymBeam, Німеччина
BCAA Xtend	Leu, Ile, Val, глютамін, цитрулін малат, суміш електролітів, вітамін B ₆ , лимонна кислота, натуральні і штучні ароматизатори, ацесульфам калію, сукралоза	2:1:1 / порошки	Xtend, Нідерланди
Амінокислоти BCAA 1000 XXL	Leu, Ile, Val, мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль, желатин, діоксид кремнію	2:1:1 / таблетки	ActivLab, Польща
BCAA Ethyl Ester	Stacker BCAA-EE3 Complex (Leu етиловий ефір HCl, Ile етиловий ефір HCl, Val етиловий ефір HCl), капсула Softgel (целюлоза, чорний оксид заліза)	2:1:1 / капсули	Stacker2, США
BCAA MEGA CAPS 1100	1 порція (3 капс.): Leu 1,650 г (43 %), Val 0,83 г (21,5 %), Ile 0,83 г (21,5 %), емульгатор соєвий лецитин, регулятор кислотності лимонна кислота; загусник ксантанова камедь; 0,02 % вітаміну B ₆ (піридоксин гідрохлорид), капсула (желатин, колір: E 171)	2:1:1 / капсули	Olimp Labs Sport Nutrition
BCAA Liquid	Leu, Ile, Val, вода, регулятор кислотності лимонна кислота, апельсинова емульсія (аромат, барвники E 104, E 110), консерванти сорбінова кислота і бензоат натрію, підсолоджувачі неогесперидин DC, цикламат натрію, ацесульфам K, сахароза, вітамін B ₆	1:1,4:3,3 / напій	Nutrend, Чехія
BCAA 8:1:1 ZERO	Leu 59 %, по 7,4 % Ile та Val, кислота лимонна, тартрат калію, підсолоджувач, сіль, барвник, піногасники	8:1:1 / порошки	Bio Tech, USA
BCAA 2-1-1	В 100 г: Leu 50 г, Ile 25 г, Val 24,95 г, сукралоза, барвник натурального походження, вітаміни, мг: PP – 5,4, C – 18, E – 3, B ₅ – 1,8, B ₁ – 0,42, B ₆ – 0,6; мкг: B ₇ – 45, B ₁₂ – 0,3, B ₉ – 0,6	2:1:1 / порошки	POWER PRO, Україна
Juiced Aminos Universal Nutrition Animal	В 1 цукерці: Leu, Ile, Val (500 мг), L-Глютамін – 22,75 мг, L-таурин – 250 мг, морська сіль – 25 мг, допоміжні: цукор, мальтодекстрин, лимонна кислота, стеаринова кислота, магнію стеарат, барвник натуральний, сукралоза, ацесульфам K	2:1:1 / жувальні цукерки	ANIMAL OT UNIVERSAL, США

Одним з найбільш перспективних способів доставляння біологічно активних речовин є інкапсуляція в оболонку. Технології інкапсуляції мають багату історію і широко застосовуються у фармацевтичній, хімічній, харчовій промисловості, сільському господарстві та інших галузях. Деякі з цих технологій можна використовувати для отримання твердих порошкоподібних форм лікарських засобів, дієтичних добавок та функціональних харчових продуктів [20, 29-32].

Інкапсуляція (від лат. *Capsula* – коробка) – це технологія, за якої активна речовина поміщається всередину захисної речовини. Активну речовину називають ядром або корисним навантаженням, а захисну – носієм, оболонкою, матрицею, інкапсулянтотом тощо [31].

Інкапсуляція активних речовин проводиться з метою:

- захисту нестабільних сполук (вітамінів, антибіотиків, ферментів, вакцин, сироваток тощо) від впливу шкідливих факторів навколишнього середовища;
- поєднання речовин, несумісних між собою, в одному засобі;
- маскування смаку гірких речовин;
- підвищення біодоступності нерозчинних речовин через збільшення дисперсності часток, забезпечення більшої площі поверхні, що сприяє їхньому розчиненню у середовищах організму;
- переведення рідин і газів у псевдотвердий стан, тобто у сипку масу, що складається з мікрокапсул, наповнених рідкими або газоподібними лікарськими речовинами;

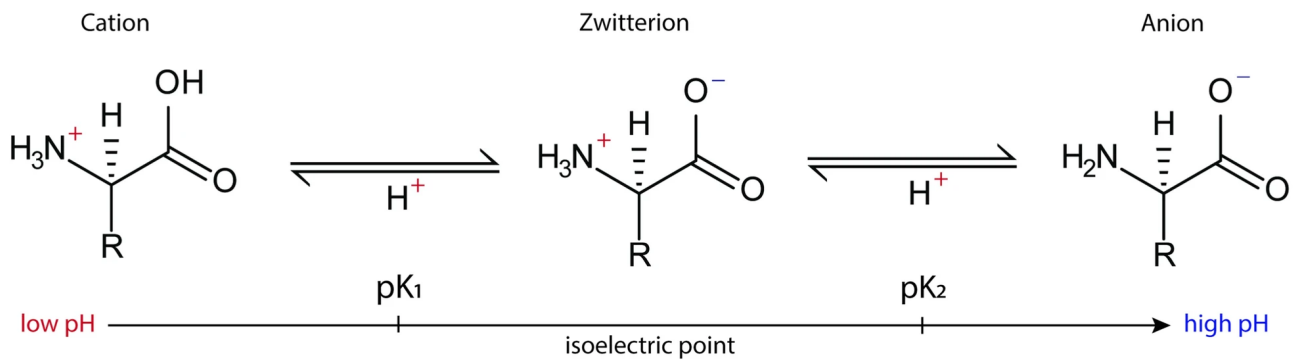


Рис. 3. Іонні форми амінокислот та їхні перетворення залежно від pH [4]

- забезпечення вивільнення активної речовини на певній ділянці шлунково-кишкового тракту (кишкові мікрокапсули);

- забезпечення тривалої дії препарату, а саме підтримання певного рівня активного компонента в організмі та його ефективний профілактичний, функціональний або терапевтичний ефект протягом тривалого часу завдяки повільному вивільненню малих доз активного компонента;

- полегшення ковтання тощо [20, 29-32].

У фармацевтичній промисловості відомі процеси інкапсуляції у великі желатинові капсули та процеси нано/мікрокапсуляції, які дозволяють отримати капсули, розміри яких вимірюють у нано- та мікрометрах. Нанокapsули переважають завдяки більшій площі поверхні, що сприяє кращій біодоступності та розчинності біоактивних компонентів.

Матриця повинна мати певні характеристики залежно від мети інкапсулювання, технології завантаження активної речовини та її фізико-хімічних властивостей. Загальні характеристики компонентів матриці зазвичай полягають у тому, що вони не реагують з активною речовиною, розчиняються в певному відділі ШКТ, стійкі до впливу pH середовища, підвищеної температури, до інших речовин середовища, в яке вони потрапляють під час приготування та споживання форми лікарського засобу або дієтичної добавки [20, 29-32].

Як складові компоненти матриці використовують вуглеводні полімери, білки, ліпіди та інші органічні та неорганічні матеріали. Переважно це декстрини, камеді, крохмаль, похідні целюлози, полісахариди з такими вільними карбоксильними групами, як альгінова кислота. Перспективним є використання сироваткових білків та казеїну в комбінації з ліпідними та вуглеводними біополімерами. Деякі дослідники як компоненти матриці позиціонують тверді ліпідні наночастинки та наноструктуровані ліпідні носії [29, 31, 32].

На користь використання технології інкапсулювання для отримання дієтичних добавок з ВСАА може слугувати те, що амінокислоти Ile та Leu мають помірну розчинність у воді. Як і в інших амінокислотах, їхня розчинність залежить від pH і є мінімальною у воді поблизу їхньої ізоелектричної точки, коли молекула є електронейтральною або цвіттер-іоном

і максимальною за кислих або лужних значень pH через утворення катіонної або аніонної форми амінокислоти (рис. 3) [4].

Розуміння такої залежності розчинності амінокислот від pH є важливим для розробки технологічного процесу отримання дієтичної добавки з ВСАА та визначення форми готового продукту, оскільки помірні розчинності двох амінокислот комплексу ускладнює отримання таких продуктів у рідких формах. Тому більшу частину продуктів з ВСАА випускають у порошкоподібних формах, капсулах та таблетках.

Але біодоступність амінокислот у нерозчинному стані менша, ніж в розчинному, тому багато досліджень спрямовані на розроблення наносуспензій, комплексів з біополімерами для покращання сольобілізації ВСАА, синтез водорозчинних похідних Ile, Leu і Val для підвищення біодоступності [4, 5, 17-19].

Біотехнологічною компанією «Xi'an Healthful Biotechnology Co., Ltd» (Китай) запатентовано інноваційну технологію мікроінкапсулювання, за якою виробляють низку інкапсульованих біологічно активних речовин, зокрема комплекс ВСАА з повільним вивільненням. Дослідження фармакокінетики продукту виявили, що 40 % ВСАА виділяється в шлунковий сік за 4 години, а 40 % виділяється в кишковий сік ще через 4 години, загалом за 8 годин вивільнюється до 80,2 % інкапсульованих амінокислот [20].

Отже, на підставі проведеного аналізу даних наукової літератури нами запропоновано використання технології інкапсулювання для отримання дієтичної добавки з ВСАА, що забезпечить їхнє повільне вивільнення, однорідність розміру частинок, задовільну плинність, маскування гіркої смаку ВСАА.

Висновки та перспективи подальших досліджень. З'ясовано, що ВСАА є важливими біологічно активними речовинами, які широко використовуються у спортивній практиці, медицині та фармації. Проаналізовані фізіологічні та метаболічні функції ВСАА доводять їхню перспективність для подальших досліджень. Проведений аналіз стану ринку ВСАА виявив стабільне зростання його розміру у світі та невикористаний потенціал на вітчизняному ринку. Сформульовано тенденції розвитку для продуктів з додаванням ВСАА. Проаналізовано форми випуску добавок дієтичних з ВСАА для спортивної практики, обґрунтовано перспективність технології

інкапсуляції для створення вітчизняної дієтичної добавки з ВСАА.

Наведені дослідження відкривають перспективи для розширення асортименту продуктів, що містять

ВСАА, на ринку України за рахунок створення вітчизняних конкурентоспроможних дієтичних добавок, доступних для широкого кола зацікавлених споживачів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for producing branched chain amino acids / S. Yu et al. *Microbial. Cell. Factories*. 2021. Vol. 20(1). P. 230. DOI: 10.1186/s12934-021-01721-0.
2. Branched Chain Amino Acids Market Size, Forecasts Report 2032. *Global Market Insights Inc.* URL: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/branched-chain-amino-acids-market> (Date of access: 15.10.2025).
3. Microbial production of branched chain amino acids: Advances and perspectives / Y. Hao et al. *Bioresource Technology*. 2024. Vol. 397. P. 130502. DOI: 10.1016/j.biortech.2024.130502.
4. Reifenberg P., Zimmer A. Branched-chain amino acids: physico-chemical properties, industrial synthesis and role in signaling, metabolism and energy production. *Amino Acids*. 2024. Vol. 56(51). P. 1–27. DOI: 10.1007/s00726-024-03417-2.
5. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review / S. Zhang et al. *J. Animal Sci. Biotechnol.* 2017. Vol. 23(8). P. 10. DOI: 10.1186/s40104-016-0139-z.
6. Branched-chain amino acids catabolism and cancer progression: focus on therapeutic interventions / E. Xu et al. *Frontiers in Oncology*. 2023. Vol. 10(13). P. 1220638. DOI: 10.3389/fonc.2023.1220638.
7. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism / C. Nie et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19(4). P. 954. DOI: 10.3390/ijms19040954.
8. Microbial Production of Amino Acids and Their Applications in Health and Nutrition Sectors / A. Agrawal et al. *Microbial Products for Health and Nutrition*. Singapore : Springer, 2024. P. 305–313. DOI: 10.1007/978-981-97-4235-6_13.
9. BCAA market size, share, growth, and industry analysis, by type (2:1:1 and others), by application (sports nutrition, pharmaceutical, and others), regional insights and forecast from 2025 to 2034. *Business Research Insights*. 2025, October 13. URL: <https://www.businessresearchinsights.com/market-reports/bcaa-market-100303> (Date of access: 15.10.2025).
10. Branch chain amino acid (BCAA) market size, share, and growth analysis. *SkyQuest*. 2024, December. URL: <https://www.skyquestt.com/report/branch-chain-amino-acid-market> (Date of access: 15.10.2025).
11. Global branched-chain amino acids market size, share, trends growth forecast report by type, application, and region (North America, Europe, Asia-Pacific, Latin America, Middle East and Africa), industry analysis from 2025 to 2033. *Market Data Forecast*. 2025, March. URL: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/branched-chain-amino-acids-market> (Date of access: 15.10.2025).
12. BCAA market: Segments – by product form (powder, capsule, tablet, liquid), application (sports nutrition, dietary supplements, pharmaceuticals, animal feed, and others), distribution channel (online stores, supermarkets/hypermarkets, specialty stores, and others), end-user (athletes, bodybuilders, general population, and others), and region (Asia Pacific, North America, Latin America, Europe, and Middle East & Africa) – global industry analysis, growth, share, size, trends, and forecast 2025–2033. *DataIntel*. 2024, September 23. URL: <https://dataintel.com/report/global-bcaa-market> (Date of access: 15.10.2025).
13. Branched Chain Amino Acid (BCAA) Market Overview. *Custom Market Insights*. October 29, 2025. URL: <https://www.custommarketinsights.com/report/branched-chain-amino-acid-bcaa-market/> (Date of access: 15.10.2025).
14. Global BCAA market size, manufacturers, supply chain, sales channel and clients, 2025-2031. *Valuates Reports*. 2025, May. URL: <https://reports.valuates.com/market-reports/QYRE-Auto-23P11858/global-bcaa> (Date of access: 15.10.2025).
15. BCAA supplements market 2025–2032 revolutionary insights into trends, dynamics, growth, future challenges, strategies. *Orion Market Research*. 2025, March 6. URL: <https://www.openpr.com/news/3901533/bcaa-supplements-market-2025-2032-revolutionary-insights-into> (Date of access: 15.10.2025).
16. ВСАА. Що це за амінокислоти, для чого ВСАА і як їх приймати. *Belok*. URL: <https://belok.ua/ua/blog/bcaa-cto-eto-za-aminokisloty-dlya-chego-bcaa-i-kak-ih-prinimat/> (дата звернення: 15.10.2025).
17. ВСАА. *ГутБіат для кожного виду спорту*. URL: <http://surl.li/ullule> (дата звернення: 15.10.2025).
18. Спортивне харчування. *Mordex. Все для Фітнесу та Бодібілдингу*. URL: <https://mordex.net.ua/sportivnoe-pitanie/> (дата звернення: 15.10.2025).
19. ВСАА. *Sport Havka*. URL: <http://surl.li/wrewvp> (дата звернення: 15.10.2025).
20. Slow Release BCAA. Natural Vitamin E, Micro-Encapsulated Powders, Phytosterol Ester, Fat Soluble Vitamins, Omega-3. Powder Factory, Supplier and Producer – Xi'an Healthful Biotechnology. URL: <https://www.hsfbiochem.com/solipro-micro-encapsulated-solid-powder/sustained-release-bcaa.html> (Date of access: 15.10.2025).
21. Основи спортивного харчування : навч.-метод. посіб. / уклад.: П. І. Горюк, А. В. Гакман. Чернівці : Чернівецький нац. ун-т, 2018. 74 с.
22. Чхайло М. Б. Перспективи використання дієтичних добавок у спортивній практиці. *Олімпійський та паралімпійський спорт*. 2023. № 1. С. 33–37.
23. Питульська Н. В., Кошельник А. В. Аналіз асортименту дієтичних добавок для відновлення спортсменів. *Мережевий бізнес: становлення, проблеми, інновації* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Полтава, 27-28 квіт. 2017 р. Полтава : ПУЕТ, 2017. С. 48–51.
24. Пономарьов В. О., Царенко К. В., Булах С. М. Спортивно-педагогічне вдосконалення : метод. рек. до самостійної роботи для здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра спец. «Фізична культура і спорт» освітньо-професійної програми «Спорт». Запоріжжя : Запорізький нац. ун-т, 2024. 86 с.
25. Питульська Н. В., Кошельник А. В. Асортиментна політика виробників спортивного харчування в Україні та світі. *Вісник ЛТЕУ. Технічні науки*. 2018. № 20. С. 41–47.

26. Про внесення змін до деяких законів України щодо удосконалення регулювання виробництва та обігу дієтичних добавок, врегулювання інших питань у сфері охорони здоров'я : Закон України від 05.12.2024 р. № 4122-IX. *Відомості Верховної Ради України*. 2025. № 19. Ст. 64. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4122-20#Text> (дата звернення: 15.10.2025).
27. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
28. Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок : Наказ МОЗ України від 19.12.2013 р. № 1114. *Офіційний вебпортал парламенту України*. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13#Text> (дата звернення: 15.10.2025).
29. Сахно Т. В., Іргібаєва І. С., Барашков М. М. Дослідження біорозкладних полімерів для використання в молочній та харчовій промисловості. *Інноваційні аспекти систем безпеки праці, захисту інтелектуальної власності* : зб. матеріалів VII Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф., м. Полтава, 24-25 берез. 2022 р. Полтава : ПДАУ, 2022. С. 98–101. URL: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/20166> (дата звернення: 15.10.2025).
30. Інкапсулятори. *Donau Lab Ukraine*. URL: <https://dlu.com.ua/Інкапсулятори> (дата звернення: 15.10.2025).
31. Gruskiene R., Bockuviene A., Sereikaite J. Microencapsulation of Bioactive Ingredients for Their Delivery into Fermented Milk Products: A Review. *Molecules*. 2021. Vol. 26(15). P. 4601. DOI: 10.3390/molecules26154601.
32. Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters / M. R. I. Shishir et al. *Trends in Food Science Technology*. 2018. Vol. 78. P. 34–60. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.05.018.

REFERENCES

1. Yu, S., Zheng, B., Chen, Z., & Huo, Yi-Xin. (2021). Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for producing branched chain amino acids. *Microbial Cell Factories*, 20(1), 230. <http://doi.org/10.1186/s12934-021-01721-0>
2. *Branched Chain Amino Acids Market Size, Forecasts Report 2032*. Global Market Insights Inc. <https://www.gminsights.com/industry-analysis/branched-chain-amino-acids-market>
3. Hao, Y., Pan, X., You, J., Li, G., Xu, M., & Rao, Z. (2024). Microbial production of branched chain amino acids: Advances and perspectives. *Bioresource Technology*, 397, 130502. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2024.130502>
4. Reifenberg, P., & Zimmer, A. (2024). Branched-chain amino acids: physico-chemical properties, industrial synthesis and role in signaling, metabolism and energy production. *Amino Acids*, 56(51), 1–27. <https://doi.org/10.1007/s00726-024-03417-2>
5. Zhang, S., Zeng, X., Ren, M., Mao, X., & Qiao, S. (2017). Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J. Animal Sci. Biotechnol.*, 23(8), 10. <https://doi.org/10.1186/s40104-016-0139-z>
6. Xu, E., Ji, B., Jin, K., & Chen, Y. (2023). Branched-chain amino acids catabolism and cancer progression: focus on therapeutic interventions. *Frontiers in Oncology*, 10(13), 1220638. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1220638>
7. Nie, C., He, T., Zhang, W., Zhang, G., & Ma, X. (2018). Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(4), 954. <http://doi.org/10.3390/ijms19040954>
8. Agrawal, A., Maharana, J. K., Mohanty, A., & Patel, A. K. (2024). Microbial Production of Amino Acids and Their Applications in Health and Nutrition Sectors. In V. Kothari, S. Ray, & P. Kumar (Eds.), *Microbial Products for Health and Nutrition* (p. 305–313). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4235-6_13
9. *BCAA market size, share, growth, and industry analysis, by type (2:1:1 and others), by application (sports nutrition, pharmaceutical, and others), regional insights and forecast from 2025 to 2034*. (2025, October 13). Business Research Insights. <https://www.business-researchinsights.com/market-reports/bcaa-market-100303>
10. *Branch chain amino acid (BCAA) market size, share, and growth analysis*. (2024, December). SkyQuest Technology <https://www.skyquestt.com/report/branch-chain-amino-acid-market>
11. *Global branched-chain amino acids market size, share, trends growth forecast report by type, application, and region (North America, Europe, Asia-Pacific, Latin America, Middle East and Africa), industry analysis from 2025 to 2033*. (2025, March). Market Data Forecast. <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/branched-chain-amino-acids-market>
12. *BCAA market: Segments – by product form (powder, capsule, tablet, liquid), application (sports nutrition, dietary supplements, pharmaceuticals, animal feed, and others), distribution channel (online stores, supermarkets/hypermarkets, specialty stores, and others), end-user (athletes, bodybuilders, general population, and others), and region (Asia Pacific, North America, Latin America, Europe, and Middle East & Africa) – global industry analysis, growth, share, size, trends, and forecast 2025–2033*. (2024, September 23). DataIntel. <https://dataintel.com/report/global-bcaa-market>
13. *Branched chain amino acid (BCAA) market*. (2025, October 29). Custom Market Insights. <https://www.custommarketinsights.com/report/branched-chain-amino-acid-bcaa-market/>
14. *Global BCAA market size, manufacturers, supply chain, sales channel and clients, 2025–2031*. (2025, May). Valuates Reports. <https://reports.valuates.com/market-reports/QYRE-Auto-23P11858/global-bcaa>
15. *BCAA supplements market 2025–2032 revolutionary insights into trends, dynamics, growth, future challenges, strategies*. (2025, March 6). Orion Market Research. <https://www.openpr.com/news/3901533/bcaa-supplements-market-2025-2032-revolutionary-insights-into>
16. *BCAA. Shcho tse za aminokysloty, dlia choho BCAA i yak yikh pryimaty*. Belok. <https://belok.ua/ua/blog/bcaa-cto-eto-za-aminokisloty-dlya-chego-bcaa-i-kak-ih-prynimat/>
17. *BCAA. GymBeam dlia kozhnoho vydu sporta*. <http://surl.li/ullule>
18. *Sportyvne kharchuvannia*. Mordex. Vse dlia Fitnesu ta Bodybuildynhu. <https://mordex.net/ua/sportivnoe-pitanie/>
19. *BCAA. Sport Havka*. <http://surl.li/wrewvp>
20. *Slow Release BCAA. Natural Vitamin E, Micro-Encapsulated Powders, Phytosterol Ester, Fat Soluble Vitamins, Omega-3. Powder Factory, Supplier and Producer – Xi'an Healthful Biotechnology*. <https://www.hsfbiotech.com/solipro-micro-encaplated-solid-powder/sustained-release-bcaa.html>
21. Horiuk, P. I., & Hakman, A. V. (2018). *Osnovy sportyvnoho kharchuvannia: navch.-metod. posib*. Chernivetskyi natsionalnyi universytet.

22. Chkhailo, M. B. (2023). Perspektyvy vykorystannia diietychnykh dobavok u sportyvni praktytisi. *Olimpiyskiy ta paralimpiyskiy sport*, (1), 33–37.
23. Prytulska, N. V., & Koshelnik, A. V. (2017). Analiz asortymentu diietychnykh dobavok dlia vidnovlennia sportsmeniv. In *Merezhevyi biznes: stanovlennia, problemy, innovatsii* (p. 48–51). Poltavskiy universytet ekonomiky i torhivli.
24. Ponomarov, V. O., Tsarenko, K. V., & Bulakh, S. M. (2024). *Sportyvno-pedahohichne vdoskonalennia: metod. rek. do samostiinoi roboty dlia zdobuvachiv stupenia vyshchoi osvity bakalavra spets. «Fizychna kultura i sport» osvitho-profesiinoi prohramy «Sport»*. Zaporizkyi natsionalnyi universytet.
25. Prytulska, N. V., & Koshelnik, A. V. (2018). Asortymentna polityka vyrobnykiv sportyvnoho kharchuvannia v Ukraini ta sviti. *Visnyk LTEU. Tekhnichni nauky*, (20), 41–47.
26. Zakon Ukrainy «Pro vnesennia zmin do deiakykh zakoniv Ukrainy shchodo udoskonalennia rehuliuвання vyrobnytstva ta obihu diietychnykh dobavok, vrehuliuвання inshykh pytan u sferi okhorony zdorovia» № 4122-IX (2024, Hruden 5). *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy*, (19), 64. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4122-20#Text>
27. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2020). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 4* (2-he vyd.). Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».
28. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia Hihienichnykh vymoh do diietychnykh dobavok» № 1114 (2013, Hruden 19). *Ofitsiinyi vebportal prlamentu Ukrainy*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13#Text>
29. Sakhno, T. V., Irhibaieva, I. S., & Barashkov, M. M. (2022). Doslidzhennia biorozkladnykh polimeriv dlia vykorystannia v molochnii ta kharchovii promyslovosti. In *Innovatsiini aspekty system bezpeky pratsi, zakhystu intelektualnoi vlasnosti* (p. 98–101). Poltavskiy derzhavnyi ahraryi universytet. <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/20166>
30. *Inkapsuliatory*. Donau Lab Ukraine. <https://dlu.com.ua/Інкапсулятори>
31. Gruskiene, R., Bockuviene, A., & Sereikaite, J. (2021). Microencapsulation of Bioactive Ingredients for Their Delivery into Fermented Milk Products: A Review. *Molecules*, 26(15), 4601. <https://doi.org/10.3390/molecules26154601>
32. Shishir, M. R. I., Xie, L., Sun, Ch., Zheng, X., & Chen, W. (2018). Advances in micro and nano-encapsulation of bioactive compounds using biopolymer and lipid-based transporters. *Trends in Food Science Technology*, 78, 34–60. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.05.018>

Відомості про авторів:

Н. В. Двінських, кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: begunova1203@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

Н. В. Хохленкова, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

О. С. Калюжная, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kalyuzhnayao.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

О. В. Філіпцова, доктор біологічних наук, професор кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: philiptsova@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1297-1651>

Information about the authors:

N. V. Dvinskykh, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Senior Researcher, Associate Professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: begunova1203@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

N. V. Khokhlenkova, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

O. S. Kaliuzhnaia, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kalyuzhnayao.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

O. V. Filiptsova, Doctor of Biology (Dr. habil.), Professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: philiptsova@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1297-1651>

Надійшла до редакції 03.10.2025 р.

O. O. Dobrovolnyi, L. L. Davtian

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Determination of the composition of a combination of active pharmaceutical ingredients of the herbal medicinal product with the hepatoprotective action

Aim. To study the recommended doses and calculate the component composition of a combination of the amorphous solid dispersion of silymarin, the dry artichoke leaf extract and the dry peppermint leaf extract for its further use as part of medicinal products for the treatment of diseases of the hepatobiliary system.

Materials and methods. The study object was the combination of the amorphous solid dispersion of silymarin, the artichoke leaf dry extract and the peppermint leaf dry extract. To determine the recommended doses of individual components of the combination, the bibliosemantic method was used. To calculate the component composition of the combination, data from monographs of the European Medicines Agency and the Commission E were used.

Results. Based on the pharmacological properties and recommended doses of the individual components, the composition of the combination of active pharmaceutical ingredients of plant origin was developed. The content of the solid dispersion of silymarin in one dosage of the combined product was set at the equivalent of 35 mg of silymarin calculated with reference to silibinin corresponding to 162.2-191.7 mg of the substance. The content of the artichoke leaf dry extract in one dosage of the combined product was 100 mg. The content of the dry peppermint leaf extract in one dosage of the combined product was set at 125 mg. The total content of active pharmaceutical ingredients in one dosage unit of the medicinal product was within 387.2-416.7 mg. The daily dose was set within 6 single doses. Considering the pharmaco-technological properties of the components of the combination, as well as taking into account the properties of Syloid® XDP 3150 as a carrier of the solid dispersion of silymarin, the optimal dosage form for the combination developed is hard gelatin capsules. The composition of the combination of active pharmaceutical ingredients determined in this study will provide a wide range of the pharmacological activity of the herbal medicinal product, namely: hepatoprotective, hepatoregenerative, anticholestatic, lipid-lowering and antispasmodic effects.

Conclusions. It has been determined that the active ingredients of the API combination of the hepatoprotective herbal medicinal product are the amorphous solid dispersion of silymarin, the artichoke leaf dry extract and the peppermint leaf dry extract. It has been calculated that the component composition of the individual ingredients of the combination in one dosage unit of the medicinal product should be: the equivalent of 35 mg of silymarin in the form of an amorphous solid dispersion, 100 mg of the artichoke leaf dry extract and 125 mg of the peppermint leaf dry extract. It has been found that, considering the pharmaco-technological properties of the components of the combination, the optimal dosage form for the combination developed is hard gelatin capsules.

Keywords: *technology; technological process; combination; medicinal product; polyphenols; active pharmaceutical ingredient; herbal substance, extract.*

О. О. Добровольний, Л. Л. Давтян

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Визначення складу комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів рослинного лікарського засобу гепатопротекторної дії

Мета – дослідити рекомендовані дози та розрахувати компонентний склад комбінації аморфної твердої дисперсії силімарину, сухого екстракту листя артишоку та сухого екстракту листя м'яти перцевої з метою її подальшого застосування у складі лікарських засобів для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була комбінація аморфної твердої дисперсії силімарину, сухого екстракту листя артишоку та сухого екстракту листя м'яти перцевої. Для визначення рекомендованих доз індивідуальних компонентів комбінації було використано бібліосемантичний метод. Для розрахунку компонентного складу комбінації було використано дані монографій Європейського агентства лікарських засобів та Комісії Е.

Результати та їхнє обговорення. На основі фармакологічних властивостей і рекомендованих доз індивідуальних компонентів було розроблено склад комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів рослинного походження. Вміст твердої дисперсії силімарину в одному дозуванні комбінованого засобу було встановлено в еквіваленті 35 мг силімарину в перерахунку на силібінін, що відповідає 162,2-191,7 мг субстанції. Вміст сухого екстракту листя артишоку в одному дозуванні комбінованого засобу було встановлено як 100 мг. Вміст сухого екстракту м'яти в одному дозуванні комбінованого засобу було встановлено як 125 мг. Загальний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів в одній дозованій формі лікарського засобу лежить у межах 387,2-416,7 мг. Добова доза була встановлена в межах 6 прийомів разових доз. З огляду фармакотехнологічних властивостей складових комбінації, а також беручи до уваги властивості Syloid® XDP 3150, як носія твердої дисперсії силімарину, оптимальною лікарською формою для розробленої комбінації є тверді желатинові капсули. Установлений у дослідженні склад комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів дозволить забезпечити широкий спектр фармакологічної активності рослинного лікарського засобу, а саме: гепатопротекторну, гепаторегенерувальну, антихолестатичну, ліпідознижувальну та спазмолітичну дію.

Висновки. Визначено, що компонентами комбінації АФІ лікарського засобу гепатопротекторної дії є аморфна тверда дисперсія силімарину, сухий екстракт листя артишоку та сухий екстракт листя м'яти перцевої. Розраховано, що компонентний склад індивідуальних складових комбінації в одній дозованій одиниці лікарського засобу має становити: еквівалент 35 мг силімарину у вигляді аморфної твердої дисперсії, 100 мг сухого екстракту листя артишоку та 125 мг сухого екстракту листя м'яти перцевої. Установлено, що з погляду фармакотехнологічних властивостей складових комбінації оптимальною лікарською формою для розробленої комбінації є тверді желатинові капсули.

Ключові слова: технологія; технологічний процес; комбінація; препарат; поліфенольні сполуки; активний фармацевтичний інгредієнт; рослинна сировина; екстракт.

Introduction. The growing dynamics of liver and hepatobiliary system diseases in Ukraine requires the development of effective and safe medicinal products (MP). A feature of this type of therapy is the long-term use of drugs by the patient, mostly without the doctor's supervision. Given the above, combined herbal medicinal products (HMPs) can be an effective tool in solving this problem. Their advantage is a relative safety with the long-term use, no need for doctor's supervision during the therapy and a wide spectrum of action, depending on the active pharmaceutical ingredients (APIs) in the combination [1-3].

Silymarin, a mixture of flavolignans from Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaerth.), is one of the most studied active ingredients of herbal origin with the hepatoprotective activity. Due to its anti-inflammatory, antioxidant and antifibrotic effects, silibinin as the main flavolignan of silymarin is used to treat a wide range of liver diseases, including such chronic diseases as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The effective use of silymarin and silibinin is limited by their low oral bioavailability. However, studies of amorphous solid dispersions on porous carriers demonstrated a significant improvement in the release rate of silymarin. Compared with crystalline silymarin, solid dispersions based on Syloid® XDP 3150 and Avicel® PH-102 showed an approximately 16- and 7-fold increase in the amount of APIs released in 1 hour, respectively. The addition of Tween® 80 increased the release rate of the active substance from solid dispersions based on Avicel® PH-102 and had a minor effect on the release of silymarin from dispersions based on Syloid® XDP 3150. However, the ability of Tween® 80 to inhibit the gut wall efflux opens up the possibility of modulating the bioavailability of silymarin without changing the drug release profile [4, 5].

The hepatoprotective, hepatoregenerative and anticholestatic effects of the Artichoke leaf extracts (*Cynara Scolymus* L.), which are associated with phenolic compounds, allow to consider extracts of this herbal substance as promising components in combination with silymarin. In addition to hepatoprotective effects of silymarin, this API is able to supplement the spectrum of pharmacological properties of the combination with a choleretic effect and expand the therapeutic range of the combined MP use [6-8].

In case of spastic disorders of the gallbladder and bile ducts, there is a need to remove secreted bile. Therefore, it is advisable to introduce antispasmodic APIs into the composition of the combination. Such a component can be the Peppermint leaf extract (*Mentha*

piperita L.) since the extracts of this plant are known for their antispasmodic and choleretic properties [9].

Thus, to develop a combination based on bioavailable silymarin, the artichoke leaf extract and the peppermint leaf extract is a promising task when creating a combined HMP for the comprehensive treatment and prevention of hepatobiliary system diseases.

The **aim of the work** was to study the recommended doses and calculate the component composition of the combination of the amorphous solid dispersion of silymarin, the artichoke leaf dry extract and the peppermint leaf dry extract for its further use as part of MP for the treatment of diseases of the hepatobiliary system.

Materials and methods. Silymarin in the form of the amorphous solid dispersion, the dry artichoke leaf extract and the dry peppermint leaf extract were components of the combination of HMP.

The amorphous solid dispersion of silymarin was obtained using the organic solvent evaporation method, which consisted in dissolving a standardized milk thistle dry extract (*Silybum marianum fructus*, the drug extract ratio – 20-50:1, the extraction solvent – acetone) in acetone, followed by the sequential addition of Tween® 80 and the mesoporous carrier Syloid® XDP 3150 and subsequent removal of the solvent by evaporation. The acceptance criteria of the silymarin content in the solid dispersion calculated with reference to silibinin (a dry substance) was set within 18.26-21.58 %. The component composition of the amorphous solid dispersion of silymarin is shown in Table 1 [5].

The values of the artichoke leaf dry extract (*Cynarae folium*) were the drug extract ratio – 10:1, the extraction solvent – water. The acceptance criteria of the quantitative characteristics of the dry extract were determined: the content of polyphenols calculated with reference to cynarin was not less than 5.0 %, and the

Table 1

The composition of the amorphous solid dispersion of silymarin

Component	Component content, %
A standardized milk thistle fruit dry extract (<i>Silybum marianum fructus</i> , DER 20-50:1, the extraction solvent – acetone), the silymarin content calculated with reference to silibinin (a dry substance) 55-65 %	33.2
Mesoporous silica Syloid® XDP 3150	66.5
Tween® 80	0.3
Total, %	100

content of chlorogenic acid was not less than 0.6 % (a dry substance).

The values of the peppermint leaf dry extract (*Menthae piperitae folium*) were the drug extract ratio – 4-8:1, the extraction solvent – ethanol 26-66 % vol. The acceptance criteria of the quantitative characteristics of the dry extract were determined: the content of rosmarinic acid was not less than 0.5 %, and the content of flavonoids calculated with reference to hesperidin was 7.0 % (a dry substance).

The calculation of the daily dose of APIs without constituents with the known therapeutic activity or active markers was carried out using the formula:

$$D.D_{\text{extract}} = \frac{D.D_{\text{herbal substance}}}{DER}$$

where: D.D – is the daily dose of the extract as an API in the composition of HMP, mg; D.D_{herbal substance} – is the recommended daily dose of the herbal substance, mg; DER – is the drug extract ratio.

Results and discussion. *Amorphous solid dispersion of silymarin.* According to the monograph of the European Medicines Agency (EMA), the traditional use of the milk thistle dry extract (*Silybum marianum fructus*, DER 20-70:1, the extraction solvent – acetone) in the HMP in a single dose of 82-239 mg 2-3 times daily with a maximum daily dose up to 478 mg contributes to support of the liver function, symptomatic relief of digestive disorders, sensation of fullness and indigestion [10, 11].

The above-mentioned EMA recommendations characterize the extract only by DER and do not link the dosage of the product with its quantitative characteristics, particularly silymarin. From the perspective of using the milk thistle extract standardized by silymarin it is justified to refer to the recommendations of the Commission E. According to the relevant monograph, the average daily dose of silymarin calculated as silibinin is 200-400 mg. Such preparation is recommended for use in the toxic liver damage, supportive treatment in chronic inflammatory liver diseases and hepatic cirrhosis [12].

Considering the composition of the solid dispersion of silymarin (18.26-21.58 mg silibinin/100 mg) and taking into account the recommendations of the Committee

on Herbal Medicinal Products (HMPC) of the EMA and the Commission E on single and daily doses of milk thistle preparations, the content of the solid dispersion of silymarin in one dosage unit of the combined HMP was set at the equivalent of 35 mg of silymarin calculated with reference to silibinin. This content, according to the quantitative characteristics, corresponds to 162.2-191.7 mg of the substance (Tab. 2), which is an expedient amount in terms of the total mass of one dosage unit of the finished product and the dosage of silibinin in competitors. Accordingly, the daily dose was set within 6 single doses per day, corresponding to 210 mg of silymarin calculated with reference to silibinin.

Artichoke leaf dry extract. According to the EMA monograph, the traditional use of extracts obtained with the aqueous extraction solvent is recommended in the composition of HMPs in a single dose of 200-640 mg and a daily dose of 400-1320 mg for the extract of dried leaves (DER 2-7.5:1, the extraction solvent – water) and in a single dose of 200-900 mg and a daily dose of 600-2700 mg for the extract of fresh leaves (DER 15-35:1, the extraction solvent – water). According to the monograph, these herbal products are indicated for traditional use in HMP for the symptomatic relief of digestive disorders, such as dyspepsia with a feeling of fullness, bloating and flatulence [13, 14].

The artichoke leaf dry extract is not a standardized or quantified extract, therefore, its content in a single dose of the combined MP and, accordingly, its daily dose was calculated based on the DER. The calculation of the daily dose of this API was carried out according to the formula.

Considering the recommendations of the Commission E and HMPC EMA on a single and daily dose of artichoke preparations, namely 6.0 g of fresh or dried leaves of *Cynara Scolymus* L., the daily dose of the API planned to use in the combined composition was calculated. According to the calculation, the daily dose of such artichoke leaf dry extract (*Cynarae folium*, DER 10:1, the extraction solvent – water) is 600 mg.

Considering that the planned frequency of taking a single dose was 6 units per day, the content of the dry extract in one dosage of the combined HMP was set as 100 mg (Tab. 2).

Table 2

Characteristics of the API combination in a single dose of the herbal medicinal product

API	The content in a dosage unit of the medicinal product, mg
The amorphous solid dispersion of silymarin (standardized milk thistle fruit dry extract <i>Silybum marianum fructus</i> , DER 20-50:1, the extraction solvent – acetone; Syloid® XDP 3150; Tween® 80) that corresponds to 35 mg silymarin calculated with reference to silibinin	162.2-191.7
The artichoke leaf dry extract (<i>Cynarae folium</i> , DER 10:1, the extraction solvent – water)	100.0
The peppermint leaf dry extract (<i>Menthae piperitae folium</i> , DER 4-8:1, the extraction solvent – ethanol 26-66 % vol.)	125.0
Total, mg	387.2-416.7

Peppermint leaf dry extract. According to the EMA monograph, the traditional use of peppermint preparations is described for comminuted herbal substances for the tea preparation, tincture (1:5; ethanol 45 % vol.) and tincture (1:5; ethanol 70 % vol.). The recommended daily doses of such peppermint preparations in tea should be equivalent to 4.5-9 g of leaves and 6-9 ml of tincture [15].

The above-mentioned EMA recommendations are difficult to implement for the peppermint dry extract (DER 4-8:1, ethanol 26-66 % vol.), which is intended to be used as part of the API combination. Along with this, the recommendations of the Commission E are more convenient for calculating the content of the dry extract in a dosage unit and the corresponding daily dose of the MP. According to this monograph, the daily dose of the peppermint preparation for use in spastic complaints of the gastrointestinal tract, as well as a gallbladder and bile ducts should be equivalent to 3-6 g of dried leaves of *Mentha piperita* L [12].

The peppermint leaf dry extract is not a standardized or quantified extract, therefore, the calculation of its content in a single dose of the combined MP and, accordingly, its daily dose was calculated similarly to the artichoke extract, namely based on the DER. The calculation of the daily dose of the peppermint extract was carried out according to the formula.

Considering the recommendations of the Commission E and HMPC EMA on a single and daily dose of peppermint preparations, namely 3-6 g of dried leaves of *Mentha piperita* L., the daily dose of the API was calculated. The average values of DER and the amount of the herbal substance were used for the calculation. According to the calculation, the daily dose of the peppermint leaf dry extract (*Menthae piperitae folium*, DER 4-8:1, the extraction solvent – ethanol 26-66 % vol.) is 750 mg.

Considering that the planned frequency of taking a single dose was 6 units per day, the content of the dry

extract in one dosage of the combined HMP was set as 125 mg. The composition of the combination of HMPs as API in one dosage unit of the HMP is shown in Table 2.

Thus, based on the pharmacological properties and recommended doses of the individual components, the composition of the combination of APIs of plant origin was developed. The total content of APIs in one dosage unit of the HMP is within 387.2-416.7 mg. Considering the pharmaco-technological properties of the components of the combination, as well as taking into account the properties of Syloid® XDP 3150 as a carrier of the solid dispersion of silymarin, the optimal dosage form for the combination developed is hard gelatin capsules. The composition of the API combination determined in this study will provide a wide range of the pharmacological activity of the HMP, namely: hepatoprotective, hepatoregenerative, anticholestatic, lipid-lowering and antispasmodic effects.

Conclusions and prospects for further research.

It has been determined that the active ingredients of the API combination of the hepatoprotective HMP are the amorphous solid dispersion of silymarin, the artichoke leaf dry extract and the peppermint leaf dry extract.

It has been calculated that the component composition of the individual ingredients of the combination in one dosage unit of the medicinal product should be: the equivalent of 35 mg of silymarin in the form of an amorphous solid dispersion, 100 mg of the artichoke leaf dry extract and 125 mg of the peppermint leaf dry extract.

It has been found that, considering the pharmaco-technological properties of the components of the combination, the optimal dosage form for the combination developed is hard gelatin capsules.

The further stage of research will be development of the finished medicinal product in the form of hard gelatin capsules based on the combination of APIs determined.

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

REFERENCES

1. Global burden of liver disease: 2023 update / H. Devarbavi et al. *J. Hepatol.* 2023. Vol. 79, № 2. P. 516–537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
2. Аналітичний звіт за результатами оцінки «Покращення показників з неінфекційних захворювань: бар'єри та можливості системи охорони здоров'я України». Україно-швейцарський проект «Діємо для здоров'я». URL: https://idss.org.ua/arhiv/%D0%90%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%96%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D0%B7%D0%B2%D1%96%D1%82%20%D0%B7%20%D0%9D%D0%86%D0%97-web_Kurylo.pdf (дата звернення: 15.10.2025).
3. Review of the pharmacological properties of herbal preparations as potential ingredients of combined medication for hepatobiliary disorders treatment among servicemen / O. O. Dobrovolnyi et al. *Ukrainian journal of military medicine.* 2025. Vol. 6, №. 1. P. 186–193. DOI: 10.46847/ujmm.2025.1(6)-186.
4. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules.* 2017. Vol. 22, № 2. P. 191. DOI: 10.3390/molecules22020191.
5. Effect of carrier type and Tween® 80 concentration on the release of silymarin from amorphous solid dispersions / V. Mohylyuk et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2021. Vol. 63. P. 102416. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102416.
6. Artichoke (*Cynara scolymus* L.): a review of its health-promoting properties / A. Di Napoli et al. *Authorea.* 2023. September 19. DOI: 10.22541/au.169516741.12075156/v1.
7. Characterization of secondary metabolites from the rhizome of *Cynara scolymus* and their antioxidant properties / C. L. Lee et al. *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35, №. 12. P. 2051–2055. DOI: 10.1080/14786419.2019.1645664.
8. Chemicals compositions, antioxidant and anti-inflammatory activity of *Cynara scolymus* leaves extracts, and analysis of major bioactive polyphenols by HPLC / M. B. Salem et al. *Evidence-based complementary and alternative medicine.* 2017. P. 4951937. DOI: 10.1155/2017/4951937.
9. Assessment report on *Mentha x piperita* L., folium and aetheroleum. 15 January 2020. URL: https://www.fitoterapia.net/archivos/202007/assessment-report-mentha-x-piperita-l-folium-aetheroleum-revision-1_en.pdf?1 (Date of access: 15.10.2025).

10. Assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. 5 June 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf (Date of access: 15.10.2025).
11. European Union herbal monograph on *Silybum marianum* (L.) Gaertn., fructus. 5 June 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf (Date of access: 15.10.2025).
12. The complete German Commission E monographs / ed. M. Blumenthal. Boston : American Botanical Council, 1998. 685 p.
13. Assessment report on *Cynara cardunculus* L. (syn. *Cynara scolymus* L.), folium. 27 March 2018. URL: https://www.fitoterapia.net/archivos/201903/final-assessment-report-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf?1 (Date of access: 15.10.2025).
14. European Union herbal monograph on *Cynara cardunculus* L. (syn. *Cynara scolymus* L.), folium. 27 March 2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf (Date of access: 15.10.2025).
15. European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium. 15 January 2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-folium-revision-1_en.pdf (Date of access: 15.10.2025).

REFERENCES

1. Devarbhavi, H., Asrani, S. K., Arab, J. P., Nartey, Y. A., Pose, E., & Kamath, P. S. (2023). Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol*, 79(2), 516–537. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
2. *Analitichnyi zvit za rezultatsy otsinky «Pokrashchennia pokaznykiv z neinfektsiynykh zakhvoriuvan: bariery ta mozhlyvosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy»*. Ukraino-shveitsarskyi proekt «Diemo dlia zdorovia». https://idss.org.ua/arhiv/%D0%90%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D1%96%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9%20%D0%B7%D0%B2%D1%96%D1%82%20%D0%B7%20%D0%9D%D0%86%D0%97-web_Kurylo.pdf
3. Dobrovolnyi, O. O., Davtian, L. L., Solomenniy, A. M., & Davydenko, O. O. (2025). Review of the pharmacological properties of herbal preparations as potential ingredients of combined medication for hepatobiliary disorders treatment among servicemen. *Ukrainian journal of military medicine*, 6(1), 186–193. [http://doi.org/10.46847/ujmm.2025.1\(6\)-186](http://doi.org/10.46847/ujmm.2025.1(6)-186)
4. Federico, A., Dallio, M., & Loguercio, C. (2017). Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*, 22(2), 191. <http://doi.org/10.3390/molecules22020191>
5. Mohylyuk, V., Pauly, T., Dobrovolnyi, O., Scott, N., Jones, D. S., & Andrews, G. P. (2021). Effect of carrier type and Tween® 80 concentration on the release of silymarin from amorphous solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63, 102416. <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102416>
6. Di Napoli, A., Germani, F., Domingues da Silva, S., Senatori, L., Parisi, F., & Zucchetti, P. (2023). Artichoke (*Cynara scolymus* L.): a review of its health-promoting properties. *Authorea*. (19). <http://doi.org/10.22541/au.169516741.12075156/v1>.
7. Lee, C. L., Liao, K. C., Chen, C. C., Lin, Y. A., Wu, T. Y., Jhan, Y. L., Chen, C. J., Yang, J. C., & Wu, Y. C. (2021). Characterization of secondary metabolites from the rhizome of *Cynara scolymus* and their antioxidant properties. *Nat. Prod. Res*, 35(12), 2051–2055. <http://doi.org/10.1080/14786419.2019.1645664>
8. Salem, M. B., Affes, H., Athmouni, K., Ksouda, K., Dhoubi, R., Sahnoun, Z., & Zeghal, K. M. (2017). Chemicals compositions, antioxidant and anti-inflammatory activity of *Cynara scolymus* leaves extracts, and analysis of major bioactive polyphenols by HPLC. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 4951937. <http://doi.org/10.1155/2017/4951937>
9. *Assessment report on Mentha x piperita L., folium and aetheroleum*. (2020, January 15). https://www.fitoterapia.net/archivos/202007/assessment-report-mentha-x-piperita-l-folium-aetheroleum-revision-1_en.pdf?1
10. *Assessment report on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructus*. (2018, June 5). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf
11. *European Union herbal monograph on Silybum marianum (L.) Gaertn., fructus*. (2018, June 5). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf
12. Blumenthal, M. (Ed.). (1998). *The complete German Commission E monographs*. American Botanical Council.
13. *Assessment report on Cynara cardunculus L. (syn. Cynara scolymus L.), folium*. (2018, March 27). https://www.fitoterapia.net/archivos/201903/final-assessment-report-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf?1
14. *European Union herbal monograph on Cynara cardunculus L. (syn. Cynara scolymus L.), folium*. (2018, March 27). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cynara-cardunculus-l-syn-cynara-scolymus-l-folium_en.pdf
15. *European Union herbal monograph on Mentha x piperita L., folium*. (2020, January 15). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-folium-revision-1_en.pdf

Відомості про авторів:

О. О. Добровольний, кандидат фармацевтичних наук, докторант кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1640-4813>.

Л. Л. Давтян, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: ldavtian@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Information about the authors:

O. O. Dobrovolnyi, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), postdoctoral student of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: dobrovolnyi.oleksandr@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1640-4813>
L. L. Davtian, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: ldavtian@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Надійшла до редакції 13.10.2025 р.

I. О. Федяк, I. В. Октисюк

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Аналіз роздрібного фармацевтичного ринку знеболювальних лікарських засобів Meloxicam і Nalbuphine, що входили до аптечок військовослужбовців від початку бойових дій в Україні

Метою дослідження був аналіз асортименту, фізичної та соціально-економічної доступності для відвідувачів аптек знеболювальних лікарських препаратів (ЛП) на основі міжнародних непатентованих найменувань (МНН) Meloxicam (M01AC06) та Nalbuphine (N02AF02), які входили або входять до складу аптечок для військовослужбовців від початку воєнних дій в Україні.

Матеріали та методи. Для дослідження були використані дані Державного реєстру лікарських засобів України і онлайн сервісу пошуку та бронювання ліків Tabletki.ua за травень 2025 року. Було застосовано методи порівняння, систематизації та статистичний аналіз цін і пропозицій в аптеках міста Івано-Франківська з використанням коефіцієнтів кореляції Пірсона (ККП) та міжквартильного розмаху (МКР).

Результати та їхнє обговорення. ЛП МНН Meloxicam, що використовуються у формі таблеток чи ампул в індивідуальній аптечці військового (ІАВ) чи інших аптечках для військових потреб, були представлені ширшим асортиментом на локальному роздрібному ринку і виявилися доступнішими за ціною, ніж ЛП МНН Nalbuphine. Так, за результатами аналізу, на фармацевтичному ринку м. Івано-Франківська у травні 2025 року були наявні 29 торгових найменувань (ТН) Meloxicam і 7 ТН Nalbuphine. За розрахунком ККП не встановлено лінійного зв'язку між ціною та кількістю аптек, які пропонували досліджувані ЛП, а обчислення коефіцієнта МКР вказало на стабільний ринок для обох МНН препаратів. Загалом найдоступнішими були ЛП українських виробників.

Висновки. Асортимент знеболювальних засобів на основі Meloxicam є ширшим, ніж на основі Nalbuphine. Економічна доцільність застосування саме МНН Meloxicam поряд із вищим ступенем безпеки підтверджена ціновою стабільністю та більшою кількістю пропозицій на фармацевтичному ринку.

Ключові слова: фармацевтичний ринок; знеболювальний лікарський препарат; Meloxicam; Nalbuphine; фармацевтичне забезпечення; аптека; фізична доступність; індивідуальна аптечка військового; домедична допомога.

I. O. Fediak, I. V. Ohtysiuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Analysis of the retail pharmaceutical market of analgesic drugs Meloxicam and Nalbuphine included in military first aid kits since the beginning of hostilities in Ukraine

Aim. To analyze the range and physical and socio-economic availability of analgesic drugs (ADs) based on the international nonproprietary names (INN) Meloxicam (M01AC06) and Nalbuphine (N02AF02), which have been or are currently included in military first aid kits since the beginning of hostilities in Ukraine.

Materials and methods. The study used data from the State Register of Medicinal Products of Ukraine and the online drug search and reservation service Tabletki.ua for May 2025. Methods of comparison, systematization, and statistical analysis of prices and availability in pharmacies in Ivano-Frankivsk were applied, using the Pearson's correlation coefficient (PCC) and the interquartile range (IQR).

Results. Analgesic drugs with INN "Meloxicam" used in the form of tablets or ampoules in the individual military first aid kit (IMFAK) or other first-aid kits for military needs were represented by a wider range in the local retail market and were more affordable than INN "Nalbuphine". Thus, according to the analysis, as of May 2025, the pharmaceutical market of Ivano-Frankivsk offered 29 trade names (TNs) of Meloxicam and 7 TNs of Nalbuphine. The PCC calculation showed no linear relationship between the price and the number of pharmacies offering the drugs studied, while the IQR coefficient indicated the market stability for both INNs. In general, drugs produced by Ukrainian manufacturers were found to be the most affordable.

Conclusions. The range of analgesic drugs based on Meloxicam is broader than that of Nalbuphine. The economic feasibility of using Meloxicam, along with its higher safety applications, has been confirmed by price stability and a greater number of the market offers in the pharmaceutical sector.

Keywords: pharmaceutical market; analgesic drug; "Meloxicam"; "Nalbuphine"; pharmaceutical supply; pharmacy; physical availability; military first aid kit.

Вступ. Збройний конфлікт між Україною та російською федерацією триває понад десять років. Фармацевтичне забезпечення для військовослужбовців є пріоритетним завданням системи охорони здоров'я України в умовах воєнного стану. Матеріали літературних джерел свідчать [1, 2], що своєчасне надання домедичної допомоги рятує до 90 % поранених на полі бою. Надання першої допомоги в межах «золотої години» після отримання травми, навіть за умови відсутності повноцінної медичної допомоги упродовж наступних 24 годин, зменшує летальність бійця майже утричі, а затримка хоча б на дві години знижує шанси на виживання до 10 % [3].

Надання належної домедичної допомоги в умовах воєнних дій можливе завдяки раціональному вмісту індивідуальної аптечки військового (ІАВ) з якісними, ефективними та безпечними лікарськими препаратами (ЛП). На відміну від звичайних аптечок, які мають широкий спектр медикаментів, ІАВ, комплектація якої відповідає сучасним стандартам тактичної медицини, містить обмежений перелік ЛП для надання екстреної допомоги у разі бойових поранень: антибіотик, жарознижувальний та знеболювальний. Фізичні характеристики аптечки також повинні відповідати умовам бойових дій: вона виготовляється з водонепроникних матеріалів, має маскувальне забарвлення, економічну комплектацію [4].

Одним із найпоширеніших симптомів бойової травми є біль, усунення якого сприяє підвищенню якості життя військовослужбовців. Згідно з опитуванням, проведеним Р. Л. Тобліном і співавт. з-поміж американських військових через 3 місяці після їхнього повернення з бойових операцій в Іраку та Афганістані, 18,2 % респондентів повідомили про сильний біль, 37,7 % – помірний, 38,5 % – слабкий і лише 5,6 % – про відсутність больових відчуттів [5].

До початку активних бойових дій на сході України як знеболювальний ЛП в ІАВ застосовувався шприц-тюбик із промедолом – наркотичним опіоїдним анальгетиком [6]. А відповідно до наказу Міністерства оборони України від 19 серпня 2014 року № 1087 було офіційно затверджено 4 типи військових медичних аптечок: індивідуальна; для підрозділів спеціального призначення; універсальна; аптечка загального призначення [7]. У 3-х перших із переліченого списку аптечок як знеболювальний ЛП використовувався налбуфін у формі шприц-тюбика. Налбуфін є ефективним засобом для усунення сильного гострого болю, але має суттєві недоліки: потенційну загрозу передозування, включно з летальним кінцем; фізичну і психічну залежності; парентеральну форму введення; седативний ефект, що призводить до зниження концентрації уваги під час виконання бойових завдань.

Зважаючи на перелічені фактори, з 2017 року Налбуфін офіційно вилучили з військових аптечок. Натомість до них був доданий Мелоксикам з групи селективних нестероїдних протизапальних препаратів у формі таблеток і ампул як анальгетик

у разі слабкого та помірного болю та для зменшення запалення у поранених, що перебувають на догоспітальному етапі.

На сьогодні, відповідно до наказу Міністерства оборони України від 24 липня 2024 року № 506, до аптечок медичних загальновійськових індивідуальних (АМЗІ), сумок / наплічників медичного стрільця-санітара (СМСС) та наплічників медичного бойового медика / старшого бойового медика (НМБМ), якими забезпечується особовий склад сил безпеки і оборони України, увійшли ЛЗ мелоксикаму [8]. АМЗІ повинна містити 2 таблетки мелоксикаму в дозі 7,5 мг.

У табл. 1 наведено основні відмінності міжнародних непатентованих найменувань (МНН) Nalbuphine і Meloxicam.

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що більш безпечним МНН для використання під час надання домедичної допомоги військовослужбовцям, постраждалим на полі бою, є Мелоксикам. Водночас він має менш виражену знеболювальну дію, яка настає пізніше, ніж у Налбуфіну. Але використання Налбуфіну в польових умовах не лікарем є загрозою, на яку відреагували нормативно-правові документи з надання тактичної бойової допомоги пораненим як в Україні, так у США.

Матеріали та методи. Під час проведення дослідження були проаналізовані дані Державного реєстру лікарських засобів України (ДРЛЗ) [12] й онлайн сервісу пошуку та бронювання ліків Tabletki.ua [13]. Була зібрана й опрацьована інформація про реєстраційний статус ЛП з МНН Meloxicam і Nalbuphine в Україні; їхня наявність, асортимент, роздрібні ціни в аптеках м. Івано-Франківська за травень 2025 року. Були використані методи порівняння, систематизації, узагальнення отриманих даних; визначення коефіцієнта кореляції Пірсона (ККП); метод міжквартильного розмаху (МКР).

ККП дозволяє визначити лінійний зв'язок між двома змінними (у нашому випадку між роздрібною ціною одиниці ЛП і кількістю аптек з пропозицією цього ЛП). Його обчислювали за формулою:

$$r = \Sigma((x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})) / \sqrt{(\Sigma(x_i - \bar{x})^2 \times \Sigma(y_i - \bar{y})^2)},$$

де r – коефіцієнт кореляції Пірсона; Σ – знак суми; x_i – індивідуальне значення ціни за одиницю ЛП; y_i – індивідуальне значення кількості пропозицій на роздрібному фармацевтичному ринку; $\bar{x}$ – середнє арифметичне змінних x_i ; $\bar{y}$ – середнє арифметичне змінних y_i .

Значення ККП +1.0 свідчить про ідеальний прямий зв'язок, тобто зростання ціни лінійно супроводжується зростанням пропозиції; 0 – відсутність кореляції; -1.0 – ідеальний обернений зв'язок (зростання ціни супроводжується зменшенням пропозиції); 0...±0.3 – слабкий зв'язок; ±0.3...±0.7 – середній зв'язок; ±0.7...±1.0 – сильний зв'язок [14, 15].

Проведення аналізу методом МКР дозволило виявити ступінь розсіювання цін на локальному

Таблиця 1

Порівняльна характеристика МНН Nalbuphine і Meloxicam,
що використовувався/ється в аптечках військових [9, 10, 11]

Характеристика МНН	Nalbuphine	Meloxicam
Використання в ІАВ в Україні	2014–2017 рр.	З 2017 року і дотепер
Фармакотерапевтична група	Анальгетики, опіоїди, похідні морфіану	Нестероїдні протизапальні препарати та протиревматичні засоби
Фармакологічна дія	Знеболювальна	Знеболювальна, жарознижувальна, анагетична
Ступінь болю	Помірний, високий	Слабкий, помірний
Швидкість і тривалість знеболення	Ефект настає упродовж 15–30 хв після введення і триває в середньому 3–6 год	Ефект настає упродовж 1–2 год після введення і триває до 24 год
Викликає залежність	Так	Ні
Знижує концентрацію уваги	Так	Ні
Усі форми випуску	Шприц-тюбик, ампули	Таблетки, ампули, супозиторії
Форми випуску для ІАВ	Шприц-тюбик, ампули	Таблетки, ампули
Введення не медиком згідно з американським протоколом тактичної бойової допомоги пораненим	Заборонено	Дозволено
Перелік аптечок, де присутні препарати МНН	Аптечка медична військова індивідуальна; аптечка медична військова для підрозділів спеціального призначення; аптечка медична військова універсальна	Аптечка медична загальновійськова індивідуальна (АМЗІ); сумка / наплічник медичного стрільця-санітара (СМСС) наплічник медичного бойового медика або старшого бойового медика (НМБМ)

фармацевтичному ринку та зробити висновок про наявність чи відсутність суттєвого завищення чи заниження цін. Його обчислювали за формулою:

$$IQR = Q_3 - Q_1,$$

де IQR – міжквартильний розмах; Q_1 – медіана нижньої половини вибірки; Q_3 – медіана верхньої половини вибірки.

Визначення меж викидів: нижня межа викиду = $Q_1 - 1.5 \cdot IQR$; верхня межа викиду = $Q_3 + 1.5 \cdot IQR$.

Коефіцієнт варіації на основі міжквартильного розмаху (K) обчислювали за формулою:

$$K = IQR / Q_2,$$

де Q_2 – загальна медіана вибірки.

Інтерпретація результатів: якщо $K < 0.15$ – малий розкид, ціни однорідні; якщо K лежить у межах 0,15–0,25 – помірний розкид; якщо $K > 0.25$ – високий розкид, ціни значно відрізняються [16].

Результати та їхнє обговорення. Аналіз реєстраційного статусу ЛП з МНН ЛП з МНН Meloxicam і Nalbuphine за даними ДРЛЗ [12] дозволив встановити, що станом на 15.05.2025 р. в Україні було зареєстровано 35 торгових найменувань (ТН) препаратів мелоксикаму (M01AC06) і 11 ТН – налбуфіну (N02AF0). Далі визначено стан наявності цих ЛП в аптеках м. Івано-Франківська за допомогою ресурсу пошуку і бронювання ліків Tabletki.ua [13].

Асортиментний аналіз даних дозволив встановити, що станом на травень 2025 року роздрібний фармацевтичний ринок м. Івано-Франківська пропонував 29 ТН із МНН Meloxicam, що становило 83 % від зареєстрованих ЛП; їх постачали 24 заводи-виробники (рис.).

Як свідчать дані маркетингового аналізу, наведені на рис., найбільшу частку ЛП мелоксикаму (47,6 %) становили вітчизняні препарати, на другому місці – турецькі (14,28 %), а на третьому – грецькі (9,52) ліки. Загалом з урахуванням дозування, лікарської форми (ЛФ), кількості одиниць ЛФ в упакованні на ринку були присутні 50 ЛП з МНН Meloxicam, які були систематизовані залежно від форми випуску та дозування діючої речовини:

- ЛП у формі таблеток по 7,5 мг діючої речовини (16 %);
- ЛП у формі таблеток по 15 мг діючої речовини (30 %);
- ЛП у формі ампул по 10 мг/1 мл діючої речовини (54 %).

У табл. 2 проілюстровано маркетингову характеристику наявних в аптеках ЛП мелоксикаму в дозуванні 7,5 мг діючої речовини у формі таблеток. Для уніфікації маркетингової інформації було обчислено ціну за одиницю ЛФ.

Аналіз даних табл. 2 вказує, що найдешевший ЛП мелоксикаму таблетованої форми по 7,5 мг був українського виробництва (Мелоксикам КВ, таблетки по 7,5 мг № 20, АТ «Київський вітамінний завод»)

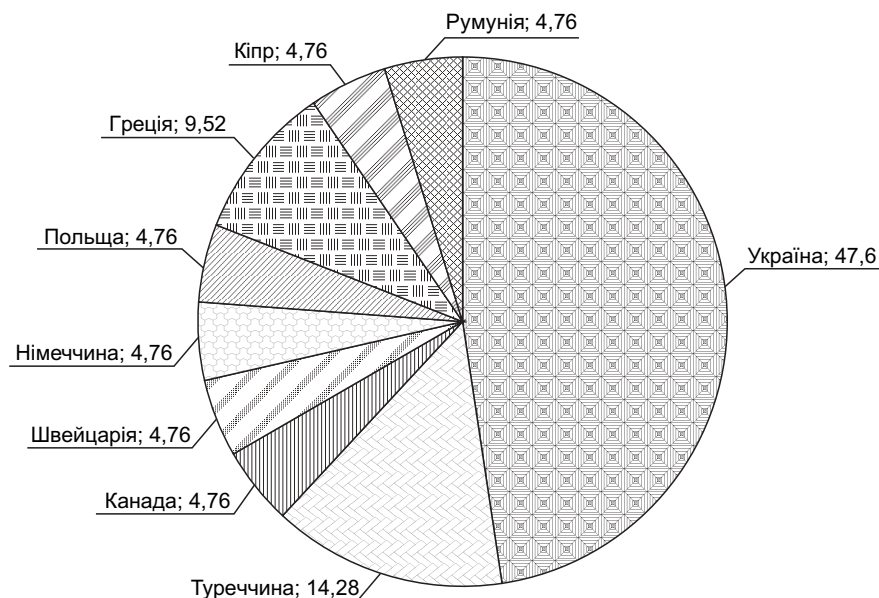


Рис. Співвідношення країн-виробників препаратів M01AC06 Мелоксикам в аптеках м. Івано-Франківська (травень 2025 р.)

Таблиця 2

Стан наявності, роздрібна ціна та фізична доступність ЛП з МНН Meloxicam у таб. по 7,5 мг в аптеках м. Івано-Франківська (травень 2025 р.)

Назва ЛП із МНН Meloxicam	Форма випуску	Виробник	Діапазон роздрібних цін, грн	К-сть аптек, які пропонували ЛП	Середня ціна за упаковання, грн	Середня ціна за одиницю ЛФ, грн
Мелоксикам-КВ	таб. по 7.5 мг № 20	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	92.05-126.60	196	109.3	5.47
Ревмоксикам	таб. по 7.5 мг № 20	АТ «Фармак», Україна	154.38-189.2	205	171.8	8.59
Моваліс	таб. по 7.5 мг № 20	Берінгер Інгельхайм Фарма, Німеччина	405.31-529.34	189	467.3	23.37
Мовіксикам ОДТ	таб., дисп. в рот. пор. по 7.5 мг № 20	Алпекс Фарма СА, Швейцарія	288.99-388.9	178	338.9	16.95
Мелбек	таб. по 7.5 мг № 30	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАІ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина	297.4-380.10	154	338.75	11.29
Мелсі	таб. по 7.5 мг № 20	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	77-173	114	125	6.25
Мелоксикам	таб. по 0.0075 г № 20	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	95-128.9	128	111.95	5.60
Мелоксикам-Дарниця	таб. по 7.5 мг № 20	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	165.65-222.7	129	194.17	9.71

за ціною за 1 таблетку 5,47 грн, а найдорожчий – німецького виробництва (Моваліс, таблетки по 7.5 мг № 20 Берінгер Інгельхайм Фарма) – 23,37 грн. Кількість аптек з пропозиціями цього дозування була у діапазоні від 114 до 205.

Обчислюючи ККП, отримали значення 0.38, що доводить помірний вплив ціни на кількість аптек із пропозицією ЛП. Методом МКР визначено високу різницю у цінах (коефіцієнт варіації на основі міжквартильного розмаху становив 0,89), але завищених чи занижених цін не спостерігали.

У табл. 3 наведено аналогічну інформацію з ЛП мелоксикаму в дозуванні 15 мг на 1 таблетку.

Маркетинговий аналіз таблетованої форми мелоксикаму по 15 мг, що показаний у табл. 3, вказав на найдоступніший ЛП у цьому дозуванні, яким виявився засіб українського виробництва Мелоксикам, таб. по 0.015 г № 20 (ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна) з ціною 7,90 грн за 1 таблетку. Найдорожчим ЛП був Моваліс, таб. по 15 мг № 20 (Берінгер Інгельхайм Фарма, Німеччина) – 31,03 грн за 1 таблетку. Тобто співвідношення ціни найдоступнішого

Таблиця 3

Стан наявності, роздрібна ціна та фізична доступність ЛП з МНН Meloxicam
у таб. по 15 мг в аптеках м. Івано-Франківська (травень 2025 р.)

Назва ЛП із МНН Meloxicam	Форма випуску	Виробник	Діапазон роздрібних цін, грн	К-сть аптек, які пропонували ЛП	Середня ціна за упаковання, грн	Середня ціна за одиницю ЛФ, грн
Мелоксикам-КВ	таб. по 15 мг № 20	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	157.50-180.00	204	168.75	8.44
Ревмоксикам	таб. по 15 мг № 20	АТ «Фармак», Україна	242.10-293.2	196	267.65	13.38
Моваліс	таб. по 15 мг № 20	Берінгер Інгельхайм Фарма, Німеччина	542.8-698.48	204	620.6	31.03
Мовіксикам ОДТ	таб., дисп. в рот. пор. по 15 мг № 10	Алпекс Фарма СА, Швейцарія	229.96-288.6	144	259.2	25.92
Мелбек	таб. по 15 мг № 30	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина	539.8-699.7	174	619.75	20.66
Мелсі	таб. по 15 мг № 20	ТОВ «Астрафарм», Україна	209-249	114	229	11.45
Мелоксикам	таб. по 0.015 г № 20	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	136-180	146	158	7.90
Локсидол	таб. по 15 мг № 10 (10x1)	Давутпаша Джад. № 145 Зейтінбурну Стамбул, Туреччина	160.92-203.98	97	182.45	18.25
Мелокс	таб. по 15 мг № 10	Медокемі Лімітед/ Medochemie Limited, Кіпр	127.51-169.32	166	148.41	14.84
Ревмоксикам	таб. по 15 мг № 10	АТ «Фармак», Україна	131.5-151.6	142	141.55	14.16
Мовіксикам ОДТ	таб., дисп. в рот. пор. по 15 мг № 20	Алпекс Фарма СА, Швейцарія	425-519	173	472	23.6
Ексистен- Сановель	таб. по 15 мг № 30	Циханер Сокагі, Туреччина	371.37-523.7	130	447.53	14.92
Мовалгін	таб. по 15 мг № 10	Роялмаунт Авеню, Монреаль, Канада	187.84-234.10	128	210.9	21.09
Мелоксикам- Дарниця	таб. по 15 мг № 10	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	129.94-161.8	130	145.8	14.58
Мелоксикам- Дарниця	таб. по 15 мг № 20	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	258.9-348.2	53	303.55	15.18

і найдорожчого ЛП склало 1 : 4. Кількість аптек з пропозиціями коливалася від 53 до 204. Зв'язок ціни та кількості пропозицій за ККП становив 0.17, що вказує на відсутність впливу ціни ЛП на кількість аптек. Коефіцієнт варіації міжквартильного розмаху для цього дозування був у межах помірного розкиду € 0,50 і свідчив, що як дорогі, так і дешеві ЛП таблеток мелоксикаму по 15 мг однаково за кількістю представлені на ринку в широкому діапазоні. Аномально занижених/завищених цін не виявлено.

Ще однією ЛФ мелоксикаму був розчин для ін'єкцій в ампулах. Його маркетингові характеристики наведено у табл. 4.

Як свідчать результати маркетингового дослідження, наведеного у табл. 4, співвідношення найдешевшого українського (Мелоксикам-Фармакс, ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП») і найдорожчого німецького (Моваліс,

Берінгер Інгельхайм Фарма) ін'єкційного мелоксикаму приблизно становило 1 : 2 – 35,99 і 79,78 грн відповідно за 1 ампулу. Кількість аптек з пропозиціями цього ЛП була в межах [4–207]. За обчисленням ККП виявлено, що зв'язок між ціною та кількістю пропозицій був незначний (0.24). Загалом ціни на ін'єкційні мелоксиками за МКР лежать у спектрі помірного розкиду цін з коефіцієнтом варіації, що дорівнює 0,25, і без представлених пропозицій з аномально низькими цінами.

У табл. 5 узагальнено проміжні висновки за результатами дослідження для ЛП мелоксикаму.

Отже, усі ЛП мелоксикаму з мінімальною ціною були різних українських виробників, а з максимальною – лише німецького виробника (ТН Моваліс, Берінгер Інгельхайм Фарма). Найширший ціновий діапазон був в ін'єкційній ЛФ.

Таблиця 4

Стан наявності, роздрібна ціна та фізична доступність ЛП з МНН Meloxicam
в ампулах по 15 мг/мл в аптеках м. Івано-Франківська (травень 2025 р.)

Назва ЛП із МНН Meloxicam	Форма випуску	Виробник	Діапазон роздрібних цін, грн	К-сть аптек, які пропонували ЛП	Середня ціна за упаковання, грн	Середня ціна за одиницю ЛФ, грн
1	2	3	4	5	6	7
Моваліс	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 5 в амп.	Берінгер Інгельхайм Фарма, Німеччина	356.30-441.50	207	398.9	79.78
Мелоксикам- Тева	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 5 в амп.	Педіні Іоаннінон, Іоанніна, Греція	249.78-312.40	206	281.1	56.22
Ревмоксикам	р-н д/ін. 1 % по 1.5 мл № 5 в амп.	АТ «Фармак», Україна	310-375.5	206	342.75	68.55
Алсокам	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп.	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	315.25-378.8	187	347.02	69.40
Локсидол	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 3 в амп.	К.О. Ромфарм Компані С.РЛ., Румунія	200-253.00	199	226.5	75.50
Мовіксикам	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 5 в амп.	Блегіштрассе 25, 6340 Баар, Швейцарія	215.76-287.9	199	251.83	50.37
Фармаксикам	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 у фл.	ТОВ фірма «Новофарм- Біосинтез», Україна	309.72-368.8	190	339.3	67.86
Міліксол	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 5 в амп.	Педіні Іоаннінон, Іоанніна, Греція	250.3-422.88	185	336.6	67.32
Мелбек	р-н д/ін. 15 мг по 1.5 мл № 3 в амп.	НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина	150.08-214.7	70	182.4	60.80
Мелоксикам	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп	ПрАТ «Лекхім-Харків», ТОВ «Беркана+», Україна	223.80 - 319.40	136	271.6	54.32
Інфламін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	261.29-359.7	160	310.5	62.10
Мелокс	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 5 в амп.	Медокемі Лімітед/ Medochemie Limited, Кіпр	209.5-292.94	164	251.2	50.24
Мелоксик	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 5 в амп.	Старогард Гданьски, Польща	221.83-326.49	187	274.2	54.84
Мелоктам	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл (15 мг) № 5 в амп.	ХЕЛП С.А., Великобританія	266.2-336.06	148	301.1	60.22
Ревмастоп	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп.	ТОВ «Фармасел», Україна	292.9-336.4	54	314.65	62.93
Мелсі	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 у фл.	ТОВ «Астрафарм», Україна	218.11-306	117	262.05	52.41
Новоксикам	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 у фл.	ТОВ фірма «Новофарм- Біосинтез», Україна	201.3-209.93	8	205.61	41.12
Мелоксикам- Фармекс	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп.	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна	177.45-182.5	127	179.95	35.99
Санаком	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп.	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	240-376	142	308	61.60
Мелолган	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл (15 мг) № 5 в амп.	Педіні Йоннінон, Йонніна, Греція	299.9-335.09	133	317.5	63.50
Ревмалгін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп.	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна	159.71-204.9	132	182.3	36.46
Алгезикам	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп.	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	310-358.27	131	334.1	66.82
Мелоксикам- Віста	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл (15 мг) № 5	Педіні Йоннінон, Йонніна, Греція	312.6	130	312.6	62.52

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
Локсидол	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 3 в амп.	Давутпаша Джад. Зейтін-бурну Стамбул, Туреччина	202.42-234	4	218.2	72.73
Мелоксикам	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп.	ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна	260.9	127	260.9	52.18
Медиксикам	р-н д/ін. 15 мг/1.5 мл по 1.5 мл № 5 в амп.	Гледстоун Хауз, Велика Британія	273.00 - 280.30	129	276.65	55.33
Мелоксикам-Дарниця	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1.5 мл № 5 в амп	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	272-321	53	296.5	59.30

Таблиця 5

Підсумкові результати цінового дослідження ЛП із МНН Meloxicam

Форма випуску	Мінімальна ціна за одиницю ЛФ, грн	Максимальна ціна за одиницю ЛФ, грн	Діапазон різниці цін / Середня ціна, грн	Коментар
Таблетки 7.5 мг	5.47 (Мелоксикам-КВ, КВЗ, Україна)	23.37 (Моваліс, Берінгер Інгельхайм Фарма, Німеччина)	17.9/~10.0	Високий ціновий діапазон, зумовлений імпортом
Таблетки 15 мг	7.90 (Мелоксикам, Лекхім-Харків, Україна)	31.03 (Моваліс, Берінгер Інгельхайм Фарма, Німеччина)	23.13/~14.0	Високий ціновий діапазон, зумовлений імпортом
Ампули 15 мг	35.99 (Мелоксикам-Фармекс, Фармекс, Україна)	79.78 (Моваліс, Берінгер Інгельхайм Фарма, Німеччина)	43.79/~60.0	Дуже високий ціновий діапазон, зумовлений імпортом, але є широкий вибір

За аналогічною методикою були опрацьовані маркетингові показники ЛП з МНН Nalbuphine, які пропонували аптеки м. Івано-Франківська у травні 2025 року. Виявлено 7 ТН 10-ти виробників (8 – українські, 2 – індійські), які з урахуванням дозування і форми випуску були представлені 21 ЛП. Усі досліджувані засоби цього МНН були розчинами для ін'єкцій, які випускалися в ампулах:

- ЛП у формі ампул по 10 мг/мл діючої речовини в 1 мл (57 %);
- ЛП у формі ампул по 10 мг/мл діючої речовини в 2 мл (43 %).

Зважаючи на різну кількість ампул в упаковці, було обчислено ціну за 1 ампулу.

У табл. 6 показано результат маркетингового дослідження ЛП з МНН Nalbuphine в ампулах по 1 мл.

Отже, як свідчать дані табл. 6, з-поміж ЛП налбуфіну в ампулах по 1 мл найдешевшим і найдорожчим були вітчизняні ЛП: Налбуфін (АТ «Лубнифарм») з ціною 1 ампули 33,97 грн і Налбуфін-Дарниця (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») – 46,00 грн відповідно. Кількість аптек, які пропонували ці ЛП, була у межах від 14 до 151; ККП дорівнював -0.036, що свідчить про відсутність кореляції між кількістю

Таблиця 6

Стан наявності, роздрібна ціна та фізична доступність ЛП з МНН Nalbuphine в ампулах по 10 мг/мл по 1 мл в аптеках м. Івано-Франківська (травень 2025 р.)

Назва ЛП із МНН Nalbuphine	Форма випуску	Виробник	Діапазон роздрібних цін, грн	К-сть аптек, які пропонували ЛП	Середня ціна за упаковання, грн	Середня ціна за одиницю ЛФ, грн
1	2	3	4	5	6	7
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 5 в амп.	АТ «Фармак», Україна	190,80–238,30	151	214,55	42.91
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	АТ «Фармак», Україна	438,44–460,4	118	449,42	44.94
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	382.38–523.60	61	452,99	45.29

Продовження табл. 6

1	2	3	4	5	6	7
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	АТ «Лубнифарм», Україна	299,50–379,95	132	339.73	33.97
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	362,98–366,20	128	364,59	36.45
Налбуфін-Дарниця	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	413.12–462.20	131	437,66	43.76
Налбуфін-Дарниця	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 5 в амп.	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	230,10	123	230.00	46.00
Налбен	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 5 в амп.	Стерил-Джен Лайф Сайєнсиз (П) Лтд, Індія	183,80–247,10	123	215,45	43.09
Налбуфін-Здрово	р-нд/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	407,46–437,79	14	422,62	42.26
Налбуфін-Мікрохім	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна	378.3	123	378.30	37.83
Нопаїн-Н	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	Фармасел, ТОВ, Україна	457.4	123	457.40	45.74
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 1 мл № 10 в амп.	ТОВ «Русан Фарма», Індія	325.08–456.71	25	390,89	39.08

пропозицій в аптеках м. Івано-Франківська та середньою ціною ЛП. Коефіцієнт варіації МКР становив 0,15 і вказував на стабільність локального фармацевтичного ринку; не виявлено жодної нетипової ціни, які лежали у вузькому діапазоні.

У табл. 7 наведено маркетингове дослідження іншої форми випуску ЛП налбуфіну – ампул по 2 мл.

За даними табл. 7, у формі випуску ЛП налбуфіну по 2 мл найдешевший і найдорожчий препарати були вітчизняного походження: Налбуфін (АТ «Фармак») – 42,50 грн за 1 ампулу); Нопаїн-Н (ТОВ «Фармасел») – 93,22 грн. Їх пропонували від 1 до 124 аптеки залежно від ЛП. ККП становив 0.498, що вказує на помірну позитивну кореляцію між кількістю

Таблиця 7

Стан наявності, роздрібна ціна та фізична доступність ЛП з МНН Nalbuphine в ампулах по 10 мг/мл по 2 мл в аптеках м. Івано-Франківська (травень 2025 р.)

Назва ЛП із МНН Nalbuphine	Форма випуску	Виробник	Діапазон роздрібних цін, грн	К-сть аптек, які пропонували ЛП	Середня ціна за упаковання, грн	Середня ціна за одиницю ЛФ, грн
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 5 в амп	АТ «Фармак», Україна	387,60–472,13	80	429,86	42.50
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 10 (5x2) в амп	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	784,90–1022,60	65	903,75	90.37
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 10 в амп.	АТ «Лубнифарм», Україна	546,90–632,60	22	589,75	58.97
Налбуфін	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 5 в амп.	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	348.8	122	348.80	69.76
Налбуфін-Фармекс	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 5 в амп.	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна	279,00	1	279,00	55.80
Налбуфін-Дарниця	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 5 в амп.	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	408,62	122	460.30	92.00
Налбуфін-Дарниця	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 10 в амп.	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	787,70–808,70	123	798.20	79.38
Налбуфін-Мікрохім	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 5 в амп	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна	327,9	124	327,9	65.58
Нопаїн-Н	р-н д/ін. 10 мг/мл по 2 мл № 5 в амп.	Фармасел, ТОВ, Україна	466.1	123	466.10	93.22

Підсумкові результати цінового дослідження ЛП із МНН Nalbuphine

Форма випуску	Мінімальна ціна за одиницю ЛФ, грн	Максимальна ціна за одиницю ЛФ, грн	Діапазон різниці цін / Середня ціна, грн	Коментар
Ампули 1 мл	33.97 (Налбуфін Лубнифарм, Україна)	46.00 (Налбуфін Дарниця, Україна)	12,03/~42.0	Вузький діапазон цін, стабільний ринок
Ампули 2 мл	42.50 (Налбуфін Фармак, Україна)	93.22 (Нопаїн-Н, Фармасел, Україна)	50,72~65.0	Дуже широкий діапазон цін, менша кількість пропозицій

аптек з пропозицією та ціною. Коефіцієнт варіації МКР мав значення 0,48 і свідчив про високий розкид цін. Жодного викиду не виявлено – всі ціни перебували у межах очікуваного діапазону.

У табл. 8 наведено проміжні висновки за результатами дослідження для ЛП налбуфіну.

Отже, усі ЛП налбуфіну з мінімальною і максимальною цінами у двох формах випуску (по 1 і по 2 мл в 1 ампулі) були вітчизняних виробників. Найширший ціновий діапазон був у дозування препаратів по 2 мл.

Висновки. За результатами проведеного аналізу локального фармацевтичного ринку знеболювальних препаратів, що входили в складу індивідуальних аптек військовослужбовців з 2014 року, виявлені основні закономірності:

1. Перехід від використання опіоїдного анальгетика налбуфіну до нестероїдного протизапального засобу мелоксикаму в складі військових аптек зумовлений потребою зменшення ризиків, пов'язаних із потенційним передозуванням, розвитком залежності та ускладненням самостійного застосування немедичним персоналом. Така зміна відображає глобальну тенденцію посилення вимог до безпечності ЛП у польових умовах та наближає вітчизняну тактичну медицину до стандартів НАТО.

2. МНН Meloxicam характеризується широкою доступністю на фармацевтичному ринку України (83 % зареєстрованих ТН реально присутні в аптеках на прикладі локального роздрібного ринку м. Івано-Франківська), наявністю різних лікарських форм (таблетки, ампули) та відсутністю залежності. Це дозволяє забезпечити ЗСУ ефективним анальгетиком для усунення помірного болю з оптимальним співвідношенням ціна / ефективність. Найбільшу частку пропозицій Meloxicam (47,6 %) становлять українські ЛП,

що вказує на стратегічну важливість національного виробництва для стабільності постачання ЛП в умовах воєнного стану. Вітчизняні аналоги мають найнижчу ціну за одиницю лікарської форми, що робить їх основою для формування аптек військовослужбовців.

3. Для дозування Meloxicam 7,5 мг ККП склав 0.38, а для дозування 15 мг – 0.17, що свідчить про слабку кореляцію між ціною та кількістю аптек з пропозицією. Це означає, що як дорогі, так і дешеві ЛП однаково присутні на фармацевтичному ринку, що створює передумови для раціонального вибору ЛП відповідно до економічних можливостей системи оборони. Метод МКР показав високий розкид цін для Meloxicam 7,5 мг ($K = 0,89$) та для 15 мг ($K = 0,51$), що вказує на широку амплітуду вартості ЛП різних виробників. Проте аномально завищених чи занижених цін не зафіксовано, що свідчить про конкурентний, відносно стабільний фармацевтичний ринок цього МНН.

4. Ринок Nalbuphine в Україні представлений переважно вітчизняними виробниками (80 %), що забезпечує відносну доступність ЛП для закладів охорони здоров'я. Присутність ЛП на ринку становила 91 % від кількості зареєстрованих препаратів. Частка імпортованих аналогів була незначною, що свідчить про залежність від вітчизняного виробництва. Асортимент ринку Nalbuphine обмежений розчинами для ін'єкцій, що відповідає його клінічному застосуванню для купірування помірного та сильного болю в умовах стаціонару. Роздрібна реалізація ЛП є незначною і контролюється через рецептурний відпуск, тому й незначні його цінові коливання. Це зумовлює потребу в подальшому моніторингу динаміки обігу цього ЛП та оцінюванні його економічної доступності для системи охорони здоров'я.

Конфлікт інтересів: відсутній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Шолойко Н. В. Організація надання домедичної допомоги в умовах бойових дій. *Український військово-медичний альманах*. 2017. № 3(55). С. 55–59.
- Надання першої медичної допомоги в умовах бойових дій (в секторі обстрілу). URL: <https://navy.mil.gov.ua/ua/nadannia-pershoi-medychnoi-dopomohy-v-umovakh-boiovykh-dii-v-sektori-obstrilu> (дата звернення: 15.04.2025).
- Актуальні питання забезпечення індивідуальними медичними засобами захисту військовослужбовців, цивільних України / В. В. Чорна та ін. *Український журнал військової медицини*. 2022. Т. 2, № 3. С. 92–99. DOI: 10.46847/ujmm.2022.2(3)-092.
- Якименко О. В., Іванченко В. І., Литвиненко А. С. Вимоги до оснащення індивідуальної аптечки військовослужбовця в умовах сучасного бою. *Український військово-медичний альманах*. 2016. № 2. С. 113–117.
- Chronic Pain and Opioid Use in US Soldiers After Combat Deployment / R. L. Toblin et al. *JAMA Internal Medicine*. 2014. Vol. 174, № 8. P. 1400–1401. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.2726.
- Санітарний мінімум для особового складу Збройних Сил України. Київ: Військово-медичне управління Міністерства оборони України, 2008. 52 с.

7. Про затвердження переліку оснащення індивідуальної аптечки військовослужбовця : Наказ Міністерства оборони України від 19.08.2014 р. № 1087. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1087848-14#Text> (дата звернення: 15.04.2025).
8. Про затвердження Переліків лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони для надання тактичної догоспітальної допомоги : Наказ Міністерства оборони України від 24.07.2024 р. № 506. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1171-24#Text> (дата звернення: 15.04.2025).
9. Committee on Tactical Combat Casualty Care (CoTCCC). *Joint Trauma System*. URL: <https://jts.health.mil/index.cfm/committees/cotccc> (Date of access: 15.04.2025).
10. Налбуфін. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Державний реєстр лікарських засобів України, реєстраційне посвідчення UA/14429/01/01. URL: [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[12473\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[12473]) (дата звернення: 15.04.2025).
11. Мелоксикам. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Державний реєстр лікарських засобів України, реєстраційне посвідчення UA/7390/02/02. URL: <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B5671%5D> (дата звернення: 15.04.2025).
12. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 15.04.2025).
13. Tabletki.ua – пошук та бронювання ліків в аптеках. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 15.04.2025).
14. Статистичні методи визначення залежностей між випадковими величинами : навч. посіб. / НТУ України «КПІ ім. І. Сікорського». Київ, 2023. 54 с.
15. Коефіцієнт кореляції Пірсона (r-Пірсона) : метод. рек. / Чорномор. нац. ун-т ім. П. Могили. Миколаїв, 2022. 12 с.
16. Шевченко І. П. Статистика для дослідників : метод. посіб. Київ : Наукова думка, 2016. Розділ: Квартили та міжквартильний розмах.

REFERENCES

1. Sholoiko, N. V. (2017). Orhanizatsiia nadannia domedychnoi dopomohy v umovakh boiovykh dii. *Ukrainskyi viiskovo-medychnyi almanakh*, 3(55), 55–59.
2. *Nadannia pershoi medychnoi dopomohy v umovakh boiovykh dii (v sektori obstrilu)*. (2017, Lystopad 18). <https://navy.mil.gov.ua/ua/nadannia-pershoi-medychnoi-dopomohy-v-umovakh-boiovykh-dii-v-sektori-obstrilu>
3. Chorna, V. V., Matviichuk, M. V., Podolian, V. M., Ivashkevych, Ye. M., Syvak, V. M., Slobodian, V. V., & Ivashkevych, M. S. (2022). Aktualni pytannia zabezpechennia indyvidualnykh medychnykh zasobamy zakhystu viiskovosluzhbovtiv, tsyvilnykh Ukrainy. *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 2(3), 92–99. [http://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2\(3\)-092](http://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2(3)-092)
4. Yakymenko, O. V., Ivanchenko, V. I., & Lytynenko, A. S. (2016). Vymohy do osnashchennia indyvidualnoi aptechky viiskovosluzhbovtia v umovakh suchasnoho boiu. *Ukrainskyi viiskovo-medychnyi almanakh*, (2), 113–117.
5. Toblin, R. L., Quartana, P. J., Riviere, L. A., Walper, K. C., & Huertas, E. E. (2014). Chronic Pain and Opioid Use in US Soldiers After Combat Deployment. *JAMA Internal Medicine*, 174(8), 1400–1401. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2726>
6. *Sanitarnyi minimum dlia osobovoho skladu Zbroinykh Syl Ukrainy*. (2008). Viiskovo-medychne upravlinnia Ministerstva oborony Ukrainy.
7. Nakaz Ministerstva oborony Ukrainy «Pro zatverdzhennia pereliku osnashchennia indyvidualnoi aptechky viiskovosluzhbovtia» № 1087 (2014, Serpen 19). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1087848-14#Text>
8. Nakaz Ministerstva oborony Ukrainy «Pro zatverdzhennia Perelikiv likarskykh zasobiv ta medychnykh vyrobiv, yakymy zabezpechuietsia osobovyi sklad syl bezpeky i syl oborony dlia nadannia taktychnoi dohospitalnoi dopomohy» № 506 (2024, Lypen 24). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1171-24#Text>
9. Committee on Tactical Combat Casualty Care (CoTCCC). *Joint Trauma System*. <https://jts.health.mil/index.cfm/committees/cotccc>
10. *Nalbufin. Instruksiiia dlia medychnoho zastosuvannia likarskoho zasobu. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy, reiestratsiine posvidchennia UA/14429/01/01*. [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[12473\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[12473])
11. *Meloksikam. Instruksiiia dlia medychnoho zastosuvannia likarskoho zasobu. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy, reiestratsiine posvidchennia UA/7390/02/02*. <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B5671%5D>
12. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. <http://www.drlz.com.ua/>
13. *Tabletki.ua – poshuk ta broniuvannia likiv v aptekakh*. <https://tabletki.ua/>
14. NTU Ukrainy «KPI imeni I. Sikorskoho». (2023). *Statystychni metody vyznachennia zalezhnosti mizh vypadkovymy velychynamy*: navch. posib.
15. Chornomorskyi natsionalnyi universytet imeni P. Mohyly. (2022). *Koefitsient koreliatsii Pirsona (r-Pirsona)*: metod. rek.
16. Shevchenko, I. P. (2016). *Statystyka dlia doslidnykiv*: metod. posib. Naukova dumka.

Відомості про авторів:

І. О. Федяк, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри судової медицини та медичного права, декан фармацевтичного факультету, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: ifediak@ifnmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-3719>

І. В. Октысюк, аспірант кафедри судової медицини та медичного права, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: Oktysyuk_Ih@ifnmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5722-7881>

Information about the authors:

I. O. Fediak, PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: ifediak@ifnmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-3719>

I. V. Oktysyuk, PhD student of the Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. E-mail: Oktysyuk_Ih@ifnmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5722-7881>

Надійшла до редакції 08.09.2025 р.

О. Є. Богуцька, Т. В. Севастьянова, Т. А. Попович

Херсонський державний університет, Україна

Концептуальні підходи та сучасний стан лікування атеросклерозу в Україні

Метою роботи є вивчення асортименту лікарських засобів для фармакотерапії атеросклерозу та визначення новітніх підходів до лікування атеросклерозу із застосуванням препаратів з комбінованим механізмом дії.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження у роботі є лікарські засоби протисклеротичної дії. Використано логічний, системний, структурний аналіз наукових джерел з урахуванням їхніх основних фармакологічних характеристик (механізму дії, ефективності, побічної дії тощо), їхніх торгових назв, країн-виробників, лікарських форм тощо. Для пошуку лікарських препаратів використовували інформаційну систему, до якої входять Державний реєстр лікарських засобів, «Ліки Контроль», Клінічні протоколи медичної допомоги та профілактики атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань, а також Rx Index, Компендіум тощо.

Результати та їхнє обговорення. У роботі наведено відомості щодо вивчення асортименту препаратів для лікування атеросклерозу на фармацевтичному ринку України та перспективи пошуку нових лікарських засобів цієї групи з різними механізмами дії. За результатами дослідження визначено співвідношення лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, представлених на фармацевтичному ринку України. Визначено, що частка вітчизняних лікарських препаратів становить лише близько 11 %, що визначає необхідність розширення їхнього асортименту. Вони випускаються в основному у формі пігулок, капсул і розчинів для ін'єкцій. Тобто номенклатура лікарських форм обмежена і теж потребує розширення для зручності застосування ліків. Описано фармакологічні особливості основних груп препаратів, що використовуються для лікування атеросклерозу (статири, фібрати, інгібітори всмоктування холестерину, PCSK9-інгібітори, секвестанти жовчних кислот, ангіопротектори, антиоксиданти та ін.). Висвітлено механізм їхньої дії, ускладнення фармакотерапії та шляхи подолання за рахунок комбінованої терапії. Наведено перспективи пошуку нових лікарських засобів для лікування атеросклерозу.

Висновки. За результатами проведених досліджень установлено, що на фармацевтичному ринку України більшість лікарських препаратів для лікування атеросклерозу закордонного виробництва. Їхнє імпортозаміщення ефективними та безпечними лікарськими засобами є одним із завдань сучасної фармації. Урахування індивідуальних особливостей пацієнтів забезпечує більш ефективне та безпечне лікування. Основними напрямками пошуку нових лікарських засобів є створення комбінованих препаратів, застосування новітніх інноваційних препаратів, комбінованої терапії з використанням лікарських засобів природного походження.

Ключові слова: атеросклероз; протиліпідемічні та протиатеросклеротичні лікарські засоби; аналіз фармацевтичного ринку; ефективність; безпека; напрямки пошуку.

О. Ye. Bohutska, T. V. Sevastianova, T. A. Popovych

Kherson State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Conceptual approaches and the current state of the atherosclerosis treatment in Ukraine

Aim. To study the range of medicines for the pharmacotherapy of atherosclerosis and determine the latest approaches to the treatment of atherosclerosis using drugs with a combined mechanism of action.

Materials and methods. The study objects in this work were antiatherosclerotic medicines. The work used a logical, systematic, and structural analysis of scientific sources, taking into account their main pharmacological characteristics (the mechanism of action, effectiveness, side effects, etc.), their trade names, manufacturing countries, dosage forms, etc. To search for medicines, an information system, including the State Register of Medicinal Products, "Drug Control", Clinical protocols for medical care and prevention of atherosclerosis and other cardiovascular diseases, as well as Rx Index, Compendium etc., was used.

Results. The paper provides information on the study of the range of medicines for the treatment of atherosclerosis in the pharmaceutical market of Ukraine and the prospects for finding new drugs of this group with different mechanisms of action. According to the results of the study, the ratio of domestic and foreign-produced medicines presented in the pharmaceutical market of Ukraine has been determined. It has been found that the share of domestic medicines is only about 11 %, which determines the need to expand their range. They are mainly available in the form of tablets, capsules and solutions for injections. Therefore, the range of dosage forms is limited and also needs to be expanded for the convenience of using the drugs. The pharmacological features of the main groups of drugs used to treat atherosclerosis (statins, fibrates, cholesterol absorption inhibitors, PCSK9 inhibitors, bile acid sequestrants, angioprotectors, antioxidants, etc.) are described. Their mechanism of action, complications of pharmacotherapy and ways to overcome them through to overcome the combination therapy are highlighted. Prospects for the search for new drugs for the treatment of atherosclerosis are presented.

Conclusions. According to the results of the studies conducted, it has been found that in the pharmaceutical market of Ukraine, most of the medicines for the treatment of atherosclerosis are of foreign production. Their import substitution with effective and safe medicines is one of the tasks of modern pharmacy. Taking into account the individual characteristics

of patients provides more effective and safe treatment. The main areas of the search for new medicines are the creation of combined drugs, the use of the latest innovative drugs, and the combination therapy using medicines of natural origin.

Keywords: *atherosclerosis; antilipidemic and antiatherosclerotic medicine; pharmaceutical market analysis; efficacy; safety; search directions.*

Вступ. Третина всіх випадків ішемічної хвороби серця у світі пов'язана з високим рівнем холестерину. За оцінками експертів, наслідком підвищеного рівня холестерину крові є 2,6 млн випадків смертей (5 % від загальної кількості). Висока поширеність гіперхолестеринемії спостерігається і з-поміж населення України – 67 % [1-4]. Перспективи невтішні. За офіційними статистичними даними, до 2030 р. понад 23 млн осіб помре від недуг серцево-судинної системи, які стабільно утримують першість з усіх причин смерті на планеті [2, 5-8]. Але у розвинених країнах кількість смертей від них знижується, то в Україні показник останнім часом, навпаки, зростає. На атеросклероз хворіють особи як жіночої, так і чоловічої статі. З віком частота гіперхолестеринемії в популяції поступово зростає [5-7]. Актуальність дослідження методів лікування атеросклерозу та гіперліпідемії зумовлена не лише масштабами поширення цих патологій, але і їхнім значним соціально-економічним впливом. Хоча захворювання більш поширене з-поміж людей похилого віку, останнім часом воно помолодшало і досить часто зустрічається у осіб працездатного віку.

Метою роботи є проведення аналізу фармацевтичного ринку України щодо асортименту протисклеротичних лікарських засобів та визначення новітніх підходів до фармакотерапії захворювання із застосуванням препаратів з різним механізмом дії.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були різні фармакологічні групи лікарських засобів, що застосовуються для лікування атеросклерозу. У роботі використано бібліосемантичний, логічний, аналітичний, узагальнювальний методи. Для пошуку відомостей про препарати протисклеротичної дії використовували інформаційну систему, до якої входять Державний реєстр лікарських засобів, «Ліки Контроль», Клінічні протоколи медичної допомоги та профілактики атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань, а також Rx Index, Компендіум тощо [9-16].

Результати та їхнє обговорення. Патогенез атеросклерозу значною мірою залежить від підвищення концентрації атерогенних ліпопротеїнів, зокрема ЛПНЩ, які є основним джерелом холестерину, що відкладається на стінках артерій у вигляді атеросклеротичних бляшок, спостерігається наявність запальних процесів у судинах та порушення ендотеліальної функції, що призводить до утворення тромбів [17-20]. Тільки завдяки інтеграції різних методів лікування можна досягти стабільного контролю над захворюванням і знизити ризик серцево-судинних ускладнень.

Проведений аналіз наукових джерел свідчить, що із сучасних підходів до лікування атеросклерозу та гіперліпідемії ключову роль відіграють синтетичні

препарати. Їхня дія спрямована на зниження рівня атерогенних ліпопротеїнів, корекцію ліпідного профілю та гальмування прогресування атеросклерозу [17-27]. Висока ефективність багатьох із цих засобів у профілактиці серцево-судинних ускладнень підтверджена численними клінічними дослідженнями, проте їхнє застосування пов'язано з певними побічними ефектами, які обмежують довготривале використання [3, 16, 28].

Відомості наукових джерел свідчать, що для фармакотерапії захворювань цієї нозологічної групи найчастіше застосовуються протиатеросклеротичні та гіполіпідемічні засоби [9, 16, 17, 25, 29]. Вони є важливими компонентами сучасної фармакотерапії серцево-судинних захворювань, спрямованими на запобігання та лікування атеросклерозу і порушень ліпідного обміну. Для ефективного застосування цих препаратів необхідно чітке розуміння механізмів їхньої дії, класифікаційних підходів та основних фармакологічних характеристик.

Термін «антиатеросклеротичні засоби» охоплює лікарські препарати, що безпосередньо впливають на зменшення атеросклеротичних змін у судинах, тоді як гіполіпідемічні засоби сприяють зниженню рівня атерогенних ліпідів у плазмі крові. Водночас ці групи тісно взаємопов'язані, оскільки регуляція ліпідного профілю відіграє ключову роль у попередженні прогресування атеросклерозу [21, 22, 24, 29].

Аналіз наукових джерел свідчить, що асортимент лікарських засобів можна розділити на кілька фармакологічних груп. Класифікація антиатеросклеротичних і гіполіпідемічних засобів базується на механізмі їхньої дії, терапевтичній меті та структурних особливостях препаратів. Вона містить кілька основних груп, таких, як інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглютарил-КоА редуктази), статини, агоністи PPAR- α (англ. Peroxisome proliferator activated receptor alpha), фібрати, інгібітори всмоктування холестерину, секвестранти жовчних кислот, інгібітори PCSK9 (англ. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) та комбіновані препарати [9, 10, 13, 16, 21, 22].

Вивчаючи асортимент протисклеротичних засобів, що виробляються в Україні, дійшли висновку, що виробництвом цих препаратів в Україні займаються майже всі великі фармацевтичні підприємства, зокрема АО «Фармак», ФК «Здоров'я», ФК «Дарниця», ТОВ «Біолік Фарма», Борщагівський ХФЗ, АТ «Київський вітамінний завод» та ін.

Але проведений аналіз асортименту препаратів цієї нозологічної групи за останні 5 років свідчить, що левову частку займають лікарські засоби іноземних виробників (майже 90 %) (рис. 1). Частка препаратів вітчизняних виробників лише трохи більше 10 %. Найбільше протисклеротичних препаратів в нашу країну постачає Китай (1/4 від загальної кількості),

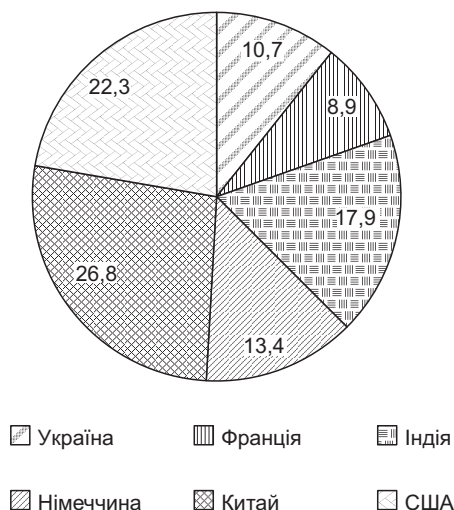


Рис. 1. Частка протисклеротичних засобів країн-виробників на фармацевтичному ринку України

США (понад 20 %) і Індія (приблизно 18 %). Частка лікарських препаратів німецьких і французьких фірм становить відповідно 13,4 і 8,9 %. Тобто досить гостро стає питання імпортозаміщення препаратів для лікування атеросклерозу.

Розширення асортименту лікарських засобів вітчизняного виробництва сприятиме не тільки покращенню внутрішнього ринку, а й значно знизить їхню вартість, що особливо важливо для вразливих верств населення. Як вже було зазначено, найчастіше захворювання вражає осіб похилого віку, це здебільшого малозабезпечені люди, які лікуються роками та витрачають на це значні кошти.

Що стосується лікарських форм, то більшість основних протигіперліпідемічних засобів випускається переважно у вигляді твердих лікарських форм (понад 90 % – це таблетки і капсули), що також обмежує їхнє застосування для певних категорій пацієнтів. Специфічні препарати для розрідження крові (гепарин та ін.) – це розчини для ін'єкцій. Тобто перелік лікарських форм, в яких виробляють протиатеросклеротичні лікарські засоби, досить обмежений.

Класифікація антиатеросклеротичних і гіполіпідемічних засобів базується на походженні активних речовин, що дозволяє виділити три основні групи: синтетичні, природні та комбіновані препарати. Такий підхід полегшує вибір терапії, враховуючи механізми дії, профіль безпеки та ефективність.

Це засоби, які розроблені хімічним шляхом, з чітко визначеними фармакологічними властивостями. Синтетичні препарати є основою сучасної гіполіпідемічної терапії завдяки їхній високій ефективності та можливості дозованого впливу на конкретні ланки метаболізму ліпідів.

Класифікацію, номенклатуру, основні ефекти та властивості гіполіпідемічних засобів наведено у табл. 1 [10, 13, 21, 22, 30].

Нами було також проаналізовано асортимент препаратів для лікування і профілактики атеросклерозу та їхню кількість відповідно до АТХ-класифікації [13]. Згідно з цією класифікацією препарати

діляться на 2 групи: гіпохолестеринемічні та гіпотригліцеридемічні препарати й гіполіпідемічні комбіновані засоби.

Гіпохолестеринемічні та гіпотригліцеридемічні препарати (C10A) містять лікарські засоби таких підгруп та кількість їхніх ТН [13]:

- Інгібітори ГМГ КоА-редуктази (C10AA) – 91.
 - Фібрати (C10AB) – 6.
 - Секвестранти жовчних кислот (C10AC) – 1.
 - Інші гіполіпідемічні препарати (C10AX) – 9.
- Гіполіпідемічні комбіновані засоби (C10B):
- Комбінації різних ліпідних модифікаторів (C10BA) – 11.
 - Засоби, що модифікують ліпіди, у поєднанні з іншими препаратами (C10BX) – 11.

Отримані дані свідчать, що, незважаючи на те, що загальна кількість препаратів, що зареєстровані в Україні, становить понад ста тридцять торгових найменувань, але найчастіше використовуються лише третина препаратів.

Кожен клас має свої показання, обмеження та потенційні побічні ефекти, що визначають вибір лікувальної стратегії для конкретного пацієнта. З метою оцінки ефективності лікування препаратів цієї нозологічної групи було здійснено теоретичний аналіз наукових джерел щодо механізму їхньої дії. Численними науковими дослідженнями доведено, що протиатеросклеротичні засоби відіграють ключову роль у модифікації патогенетичних механізмів атеросклерозу, спрямовуючи свою дію на зменшення прогресування захворювання, стабілізацію атеросклеротичних бляшок, зниження запальних процесів у судинній стінці та посилення антиоксидантного захисту [21–23].

Розподіл виробництва за фармакологічними групами за останні 5 років наведено на рис. 2.

Як видно з даних, що наведені у табл. 1 і на рис. 2, до цієї групи належать 5 основних фармакологічних груп лікарських засобів [16, 21–23]:

Статини (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази): Аторвастатин, Розувастатин тощо. Механізм їхньої дії полягає у блокуванні синтезу холестерину в печінці, що призводить до зниження рівня ЛПНЩ. Препарати цієї групи є основною часткою гіполіпідемічних засобів – 35 %.

Інгібітори PCSK9: Еволокумаб, Алірокумаб тощо. Ці моноклональні антитіла пригнічують деградацію рецепторів до ЛПНЩ, що сприяє їхньому активному виведенню з крові.

Фібрати: Фенофібрат, Гемфіброзил тощо. Модифікують обмін тригліцеридів і підвищують рівень ЛПВЩ. Після статинів це одна з найбільш затребуваних груп, їхня частка на ринку становить 18 %.

Секвестранти жовчних кислот: Холестирамін, Колестипол тощо. Ці препарати зв'язують жовчні кислоти, стимулюючи синтез нових із використанням холестерину.

Інгібітори всмоктування холестерину: Езетиміб – блокує транспорт холестерину через ентероцити, знижуючи його рівень у плазмі. Їхня частка від усіх майже 15 %.

Таблиця 1

Асортимент гіполіпідемічних засобів

Фармакологічна група / АТХ-код	Механізм дії	Основні ефекти та властивості	Препарати
Статини (інгібітори ГМГ-КоА редуктази (C10AA))	Блокують фермент ГМГ-КоА-редуктазу, що знижує синтез холестерину в печінці	Стабілізація атеросклеротичних бляшок; зниження рівня ЛПНЩ	Аторвастатин, Симвастатин, Розувастатин, Ловастатин, Флувастатин, Правастатин, Роместин, Церивастатин
Фібрати (C10AB)	Активують рецептори PPAR- α , що сприяє зниженню рівня тригліцеридів	Зниження рівня тригліцеридів; підвищення рівня ЛПВЩ. Переваги у лікуванні комбінованої дисліпідемії	Фенофібрат, Гемфіброзил, Ципрофібрат, Етофібрат
Інгібітори всмоктування холестерину (C10AX)	Блокують всмоктування холестерину в кишківнику, зменшують його абсорбцію в організм	Зниження абсорбції дієтичного холестерину та рівня ЛПНЩ. Для посилення ефекту застосовуються в комбінації зі статинами	Езетиміб
PCSK9-інгібітори (C10AX)	Блокують протеїн PCSK9, що підвищує кількість рецепторів до ЛПНЩ, збільшуючи його виведення з крові	Зниження рівня ЛПНЩ. Застосовуються у пацієнтів з генетичною гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних захворювань	Еволокумаб, Алірокумаб
Секвестанти жовчних кислот (аніонообмінні смоли) (C10AC)	Зв'язують жовчні кислоти, обмінюючи хлорид-іон на іони жовчних кислот, а холестерин є попередником жовчних кислот в організмі	Зниження підвищеного вмісту холестерину в крові	Холестирамін, Колестипол, Хьюарова смола
Антиоксиданти прямої дії (A11H A03 C05CA01, A11G A01)	Інгібують неферментативне пероксидне окиснення ліпідів клітинних мембран судинного ендотелію, знижують інгібування простагліцин-синтетази (утворює простагліцин, що перешкоджає атерогенезу)	Перешкоджання деструкції еластичних волокон судин, зменшення відкладення ліпідів, зміцнення судинної стінки	Токоферол, Рутин, Аскорбінова кислота
Антиоксиданти непрямої дії (V03A B26, A16A X0, N07X X1)		Зменшення синтезу і прискорення катаболізму холестерину; дезінтоксикаційні властивості	Метіонін, Ліпоєва кислота, Глутамінова кислота
Ангіопротектори (C08C A01 B01A B01 B01A C05)		Зменшення набряку тканин, проникності судин, покращання мікроциркуляції, зниження агрегації тромбоцитів	Аплодипін, Гепарин, Тиклопідін
Інгібітори CETP (L01DB03 C05CX B01AB)	Блокують перенесення холестерину між ліпопротеїнами	Підвищення рівня ЛПВЩ	Обіцетрапіб, Антепрацетрапіб
Інші гіполіпідемічні засоби (C10AX)	Для модифікації ліпопротеїнів, що сприяють поліпшенню ліпідного профілю	Потенційне підвищення терапевтичної ефективності у комбінованій терапії	Декстротироксин, Пробукол, Тіаденол, Бенфлуорекс, Меглутол, Омега-3 ненасичені жирні кислоти, Магній з вітаміном B ₆

Аналіз опублікованих джерел свідчить, що для комплексної терапії атеросклерозу застосовують *ангіопротектори* (7 %), *антиоксиданти прямої та непрямої дії* (у сумі 18 %) та інші лікарські засоби, які значно покращують якість фармакотерапії основними гіполіпідемічними засобами.

Далі було розглянуто питання з порівняння між основними класами синтетичних гіполіпідемічних

засобів за трьома критеріями: ефективність зниження ЛПНЩ і тригліцеридів, вплив на смертність і ризик серцево-судинних ускладнень, а також побічні ефекти та їхня частота (табл. 2) [9, 11, 16, 21, 22].

Отже, такі гіполіпідемічні засоби, як статини, PCSK9-інгібітори та інші, що наведені у табл. 1, мають багатогранну антиатеросклеротичну дію. Основна їхня дія – зниження кількості холестерину.

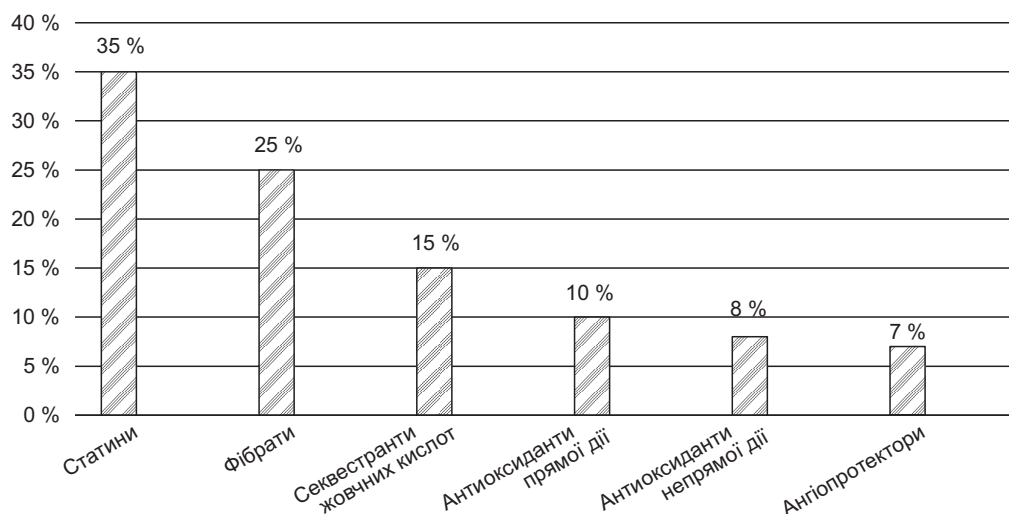


Рис. 2. Фармакологічні групи лікарських засобів, що впливають на обмін ліпідів

Таблиця 2

Порівняльна характеристика основних груп засобів для лікування атеросклерозу

Фармакологічна група	Ефективність зниження ЛПНЩ і тригліцеридів	Вплив на смертність і ризик серцево-судинних ускладнень	Побічні ефекти та їхня частота
Статини (інгібітори ГМГ-КоА редуктази)	Зниження ЛПНЩ на 30-60 %; рівня тригліцеридів на 10-20 %	Зменшують смертність від серцево-судинних захворювань; знижують частоту інфарктів міокарда, інсультів та інтервенцій на судинах	М'язові болі, міопатії (1-5 %); порушення функції печінки (0,5-2 %); збільшення рівня глюкози в крові, ризику розвитку діабету 2-го типу (0,5-1 %)
Фібрати	Значне зниження рівня тригліцеридів (до 30-50 %); помірне зниження ЛПНЩ (на 10-15 %); підвищення рівня ЛПВЩ (на 10-20 %)	Знижують ризик серцево-судинних захворювань, зокрема у пацієнтів з гіпертригліцеридемією та комбінованими дисліпідеміями	Ризик виникнення міопатії (1-3 %); порушення функції печінки (рідко); шлунково-кишкові розлади (до 10 %)
Інгібітори всмоктування холестерину	Зниження ЛПНЩ на 18-25 %; не мають значного впливу на рівень тригліцеридів	Зменшують ризик серцево-судинних проявів у комбінації зі статинами; знижують частоту інфарктів і інсультів	Загалом добре переносяться: шлунково-кишкові розлади (1-2 %); головний біль, висипання (рідко)
PCSK9-інгібітори	Зниження ЛПНЩ на 50-60 %	Значно знижують ризик серцево-судинних ускладнень (інфарктів, інсультів), потреби в ангіопластики тощо; зменшують смертність у пацієнтів з генетичною гіперхолестеринемією	Ризик алергічних реакцій (1-2 %); локальні реакції в місці ін'єкції (до 5 %); грипоподібні симптоми (рідко)
Інгібітори CETP	Підвищення рівня ЛПВЩ (до 80 %); зниження ЛПНЩ (на 10-15 %)	Знижують ризик серцево-судинних проявів завдяки підвищенню рівня ЛПВЩ; сприяють виведенню холестерину з атеросклеротичних бляшок	Можливі печінкові порушення тощо

Відомо, що 40 % від усіх випадків смертей стається від ускладнень серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, інфаркт тощо) [3, 27, 30-32]. За даними наукових досліджень, зменшення показника рівня холестерину в крові на 10 % знижує ризик смертності від ускладнень на серцево-судинну систему ішемічної хвороби майже на 40 % [33]. Але вони не лише знижують рівень холестерину, але й стабілізують атеросклеротичні бляшки, зменшують судинне

запалення, покращують антиоксидантний статус та функцію ендотелію, що знижує ризик тромбозу та серцево-судинних ускладнень. Ці ефекти є основою для їхнього широкого застосування у лікуванні та профілактиці атеросклерозу і супутніх захворювань. Згідно з Клінічними протоколами лікування та профілактики атеросклерозу перевага у застосуванні надається саме статинам. Рекомендують до використання такі препарати, як Аторвастатин, Пітавастатин,

Розувастатин, Симвастатин, Езетиміб [14, 15]. Але вони синтетичного походження і мають суттєві побічні ефекти.

Підсумовуючи викладений матеріал у табл. 1, 2, слід зазначити, що, незважаючи на ефективність, стандартизоване дозування, широкий спектр застосування, синтетичні лікарські засоби мають суттєві недоліки. Процес фармакотерапії захворювання досить тривалий. Пацієнт отримує лікування роками, наслідками якого може бути негативний вплив синтетичних засобів на різні органи та системи організму. Основні побічні ефекти лікарських засобів наведені у табл. 2. Гіполіпідемічні засоби синтетичного походження мають такі побічні ефекти, як головний біль, міопатія, гепатотоксичність, шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції. Іноді виникає ризик розвитку діабету 2-го типу (у 0,5-1 % пацієнтів) [34]. Слід також зазначити, що з визначення безпеки та ефективності низки лікарських засобів ще необхідно проводити додаткові дослідження. Статини, які є золотим стандартом у лікуванні атеросклерозу завдяки високій ефективності, мають певні побічні ефекти, зокрема на м'язову тканину та печінку. Фібрати можуть викликати міопатії та шлунково-кишкові розлади. Езетиміб виявляє мінімальні побічні ефекти, проте його окрема роль у монотерапії залишається обмеженою. PCSK9-інгібітори продемонстрували значну ефективність у зниженні ЛПНЩ та зменшенні серцево-судинних ускладнень, але вони є дорогими і використовуються у формі ін'єкцій, що обмежує їхнє застосування. Інгібітори CETP мають потенціал для зниження серцево-судинних ускладнень за рахунок підвищення рівня ЛПВЩ, проте їхня ефективність і безпека ще потребують додаткових досліджень [29, 34].

Отже, синтетичні гіполіпідемічні препарати широко застосовуються для лікування атеросклерозу та гіперліпідемії, зокрема для зниження рівня ЛПНЩ і тригліцеридів. Окремі класи цих засобів мають різні механізми дії, ефективність і профіль побічних ефектів.

Одним з напрямів досліджень та новітніх підходів до лікування атеросклерозу є застосування препаратів з комбінованим механізмом дії. Останнім часом проводяться дослідження з використанням генної терапії. Сутність цього методу полягає у корекції генетичних порушень, що призводять до розвитку дисліпідемії та підвищення ризику серцево-судинних захворювань. Одним з основних напрямів є застосування генетичних модифікацій для регулювання експресії генів, що беруть участь у метаболізмі холестерину, таких, як ген PCSK9 або гени, які контролюють рецептори LDL [22, 29].

Для лікування захворювання необхідно застосовувати індивідуальний підхід до лікування пацієнтів (стать, вік, стан організму, супутні захворювання тощо) з урахуванням їхнього генетичного профілю (спадковість, особливості біохімічних процесів організму тощо). Тобто лікування дисліпідемії має бути адаптовано до конкретної групи пацієнтів з урахуванням їхнього клінічного статусу, супутніх захворювань та ризику серцево-судинних подій.

Але однією з проблем у використанні антиатеросклеротичних засобів є обмежений доступ до новітніх інноваційних препаратів. Такі інноваційні лікарські засоби, як PCSK9-інгібітори (підклас біологічних препаратів) або новітні генномодифіковані засоби часто мають високу вартість, що робить їх недоступними для багатьох пацієнтів, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Крім того, ці препарати часто вимагають персоналізованого підходу в лікуванні та моніторингу, що також підвищує витрати на лікування [22, 29]. Отже, зменшення вартості та розширення доступу до таких інноваційних засобів є важливими завданнями для покращання доступу до лікування пацієнтів з атеросклерозом.

Іншою проблемою є регуляторні обмеження на застосування нових препаратів у різних країнах. Процес схвалення та внесення інноваційних препаратів до клінічних протоколів може бути довгим і складним, що знижує швидкість їхнього впровадження в повсякденну практику.

Перспективним напрямом у лікуванні атеросклерозу є розроблення комбінованих форм антиатеросклеротичних препаратів, що дозволяють підвищити їхню ефективність і знизити ризик розвитку побічних ефектів. Комбінація таких класів засобів, як статини і PCSK9-інгібітори, статини і езетиміб, або статини і фібрати, дозволяє діяти на різні патогенетичні ланки атеросклерозу, що підвищує ефективність лікування [16, 21, 22]. Комбіновані препарати можуть забезпечити кращу переносимість терапії, оскільки дозування активних речовин у таких препаратах зазвичай є оптимізованим.

Також важливим є зниження кількості препаратів, які пацієнт повинен приймати. Це дозволяє покращити сумлінність терапії, оскільки пацієнти часто мають проблеми з дотриманням режиму прийому кількох лікарських засобів протягом доби.

Інші перспективні комбіновані терапії можуть містити поєднання статинів і фібратів, що дозволяє знижувати не лише рівень ЛПНЩ, але й тригліцеридів, а також PCSK9-інгібіторів з іншими засобами для досягнення максимально ефективного контролю ліпідного обміну [16, 21, 22].

Отже, розвиток комбінованих препаратів є важливою стратегією в терапії атеросклерозу, яка дозволяє підвищити ефективність лікування, покращити переносимість і знизити кількість необхідних медикаментів для пацієнтів.

Одним з напрямів вирішення проблем лікування атеросклерозу є розширення асортименту лікарських засобів природного походження, що дозволить не тільки підвищити якість лікування, а й знизити негативний вплив синтетичних препаратів на організм. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів на основі природної сировини буде наведено у наступному повідомленні.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Наведено результати аналізу фармацевтичного ринку України щодо гіполіпідемічних лікарських засобів.

2. Більшість препаратів цієї нозологічної групи іноземних виробників, тому імпортозаміщення є одним з пріоритетних напрямів сучасної фармації.

3. Потребує також розширення номенклатура лікарських форм, оскільки більшість препаратів випускаються у формі пігулок або розчинів для ін'єкцій.

4. Найчастіше застосовуються препарати таких груп: статини, фібрати, інгібітори всмоктування холестерину, PCSK9-інгібітори, секвестанти жовчних

кислот, антиоксиданти тощо. Золотим стандартом для лікування атеросклерозу є статини.

5. Наведено матеріал з можливої побічної дії лікарських засобів цієї фармакологічної групи.

6. У статті висвітлені проблемні питання, що потребують вирішення.

7. Розглянуто сучасні напрями досліджень та новітні підходи до розроблення засобів для лікування атеросклерозу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Динаміка стану здоров'я населення в умовах війни в Україні : посібник / Т. С. Манойленко та ін. Черкаси : Видавець О. В. Третьяков, 2024. 100 с.
2. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози – невтішні. *Ваше здоров'я*. 09.01.2015. URL: <https://www.vz.kiev.ua/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-v-ukrayini-prognozi-nevtishni/> (дата звернення: 15.10.2025).
3. Harmonisation of large-scale, heterogeneous individual participant adverse event data from randomised trials of statin therapy. *Clinical Trials*. 2022. Vol. 19(6). P. 593–604. DOI: 10.1177/17407745221105509.
4. Ковтун Г. І., Орлова Н. М. Смертність від хвороб системи кровообігу в Україні: медико-статистичний аналіз її динаміки та регіональних особливостей у 2010–2020 рр. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023. Т. 27. № 1. С. 110–118.
5. Серцево-судинні захворювання. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya/> (дата звернення: 15.10.2025).
6. Артеріальна гіпертензія. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/neinfekciyni-zakhvoryuvannya/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya/arterialna-gipertenziya/> (дата звернення: 15.10.2025).
7. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainsiv-visnovki-z-doslidzhennya/> (дата звернення: 15.10.2025).
8. Cardiovascular diseases. *World Health Organization*. URL: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1/ (Date of access: 15.10.2025).
9. Ліки від атеросклерозу. URL: <https://liki24.com/uk/category/8000766/> (дата звернення: 15.10.2025).
10. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=R05> (дата звернення: 15.10.2025).
11. Державний формуляр лікарських засобів. URL: <https://www.dec.gov.ua/materials/chynnyj-vypusk-derzhavnogo-formulyara-likarskyh-zasobiv/> (дата звернення: 15.10.2025).
12. Ліки Контроль. URL: <https://likicontrol.com.ua/%D0%BF%D0%BE%D1%88%D1%83%D0%BA-%D0%BB%D1%96%D0%BA%D1%96%D0%B2/> (дата звернення: 15.10.2025).
13. АТХ класифікація лікарських засобів. URL: <https://rx.ua/atc-ath> (дата звернення: 15.10.2025).
14. Уніфікований Клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2016 р. № 564. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ukpmd_pssz.pdf (дата звернення: 15.10.2025).
15. Уніфікований Клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія) : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.09.2024 р. № 1581. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ukpmd_1581_12092024_dod.pdf (дата звернення: 15.10.2025).
16. Компендіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : Моріон, 2019. 2480 с.
17. Патогістологічні зміни атеросклеротичної аорти як біомеханічні ризики порушення цілісності її стінки / І. М. Радомичельські та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 4(162). С. 285–290.
18. Frampton J. E. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2023. Vol. 23(2). P. 219–230.
19. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review / A. Ahmadi et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 74(12). P. 1608–1617.
20. Merkel M. Hypercholesterinämie – Wen, wann, wie behandeln? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2023. Vol. 148(17). P. 1088–1094.
21. Дрогозов С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту : довідник. Харків : НФаУ, 2017. 480 с.
22. Принципи медикаментозного лікування атеросклерозу / О. В. Давидович та ін. *Раціональна фармакотерапія*. 2010. № 2(15). С. 37–40.
23. Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: Current and future options / K. K. Ray et al. *Lancet*. 2019. Vol. 394. P. 697–708.
24. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels / S. Tsimikas et al. *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41(24). P. 2275–2284.
25. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy / R. Collins et al. *Lancet*. 2016. Vol. 388(10059). P. 2532–2561.
26. Implications of Sortilin in Lipid Metabolism and Lipid Disorder Diseases / A. Gao et al. *DNA Cell Biol.* 2017. Vol. 36(12). P. 1050–1061.
27. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke / M. V. Holmes et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 71(6). P. 620–632.
28. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients / S. E. Nissen et al. *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 388(15). P. 1353–1364.

29. Beyond Statins: Novel Lipid-Lowering Agents for Reducing Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease / T. Kayani et al. *Pharmacoeconomics*. 2024. Vol. 3(1). P. 117–168.
30. Атеросклероз. *Компендіум. Лікарські препарати України*. URL: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/2-rozdil-zakhvoriuvannya-sertsia-ta-sudyn/2-1-ateroskleroz/> (дата звернення: 15.10.2025).
31. Атеросклероз. *Національний центр біотехнологічної інформації*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата звернення: 15.10.2025).
32. Шкодить здоров'ю не сам холестерин, а його надлишок. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. URL: <https://phc.org.ua/news/shkodit-zdorovyu-ne-sam-kholesterin-yogo-nadlishok-rozjasnyue-simeyna-likarka/> (дата звернення: 15.10.2025).
33. Atherosclerosis / P. Libby et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2019. Vol. 5(1). P. 56.
34. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus / K. Yahagi et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017. Vol. 37(2). P. 191–204.

REFERENCES

1. Manoilenko, T. S., Kyrychenko, A. H., Kornatskyi, Yu. V., Handziuk, V. A., Revenko, I. L., & Bieliaieva, T. V. (2024). *Dynamika stanu zdorovia naselennia v umovakh viiny v Ukraini: posibnyk*. Vydavets O. V. Tretiakov.
2. *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannya v Ukraini: prohnozy – nevtishni*. (2015, Sich 9). Vashe zdorovia. <https://www.vz.kiev.ua/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-v-ukrayini-prognozi-nevtishni/>
3. Harmonisation of large-scale, heterogeneous individual participant adverse event data from randomised trials of statin therapy. (2022). *Clinical Trials*, 19(6), 593–604. <http://doi.org/10.1177/17407745221105509>
4. Kovtun, H. I., & Orlova, N. M. (2023). Smertnist vid khvorob systemy krovoobihu v Ukraini: medyko-statystychnyi analiz yii dynamiky ta rehionalnykh osoblyvosti u 2010–2020 rr. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 27(1), 110–118.
5. *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannya*. <https://www.bsmu.edu.ua/blog/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya/>
6. *Arterialna hipertenzia*. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/neinfekciyni-zakhvoryuvannya/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya/arterialna-gipertenziya/>
7. *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannya – holovna prychna smerti ukrainsiv*. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainsiv-visnovki-z-doslidzhennya/>
8. *Cardiovascular diseases*. World Health Organization. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1/
9. *Liky vid aterosklerozu*. <https://liki24.com/uk/category/8000766/>
10. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=R05>
11. *Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv*. <https://www.dec.gov.ua/materials/chynnyj-vypusk-derzhavnogo-formulyara-likarskykh-zasobiv/>
12. *Lik Kontrol*. <https://likicontrol.com.ua/%D0%BF%D0%BE%D1%88%D1%83%D0%BA-%D0%BB%D1%96%D0%BA%D1%96%D0%B2/>
13. *ATKh klasyfikatsiia likarskykh zasobiv*. <https://rx.ua/atc-ath>
14. Nakaz MOZ Ukrainy «Unifikovanyi Klinichni protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Profilaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan» № 564 (2016, Cherven 13). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ykpm_d_pssz.pdf
15. Nakaz MOZ Ukrainy «Unifikovanyi Klinichni protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Hipertonichna khvoroba (arterialna hipertenzia)» № 1581 (2024, Veresen 15). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpm_d_1581_12092024_dod.pdf
16. Kovalenko, V. M. (Red.). (2019). *Kompennium 2019 – likarski preparaty*. Morion.
17. Radomychelski, I. M., Piddubnyi, A., Domashenko, M., & Moskalenko, R. (2021). Patohistolohichni zminy aterosklerotychnoi aorty yak biomekhanichni ryzyky porushennia tsilisnosti yii stinky. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 4(162), 285–290.
18. Frampton, J. E. (2023). Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J. Cardiovasc Drugs*, 23(2), 219–230.
19. Ahmadi, A., Argulian, E., Leipsic, J., Newby, D. E., & Narula, J. (2019). From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am Coll Cardiol*, 74(12), 1608–1617.
20. Merkel, M. (2023). Hypercholesterinämie – Wen, wann, wie behandeln? *Dtsch. Med. Wochenschr*, 148(17), 1088–1094.
21. Drohovoz, S. M. (2017). *Farmakolohiia na dopomohu likariu, provizoru, studentu: dovidnyk*. Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet.
22. Davydovych, O. V., Prykhodko, V. Yu., Davydovych, N. Ya., & Poshtaruk, M. V. (2010). Pryntsypy medykamentoznoho likuvannia aterosklerozu. *Ratsionalna farmakoterapiia*, 2(15), 37–40.
23. Ray, K. K., Corral, P., Morales, E., & Nicholls, S. J. (2019). Pharmacological lipid-modification therapies for prevention of ischaemic heart disease: Current and future options. *Lancet*, 394, 697–708.
24. Tsimikas, S., Gortds, P., Nora, C., Yeang, C., & Witztumet, J. L. (2020). Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur. Heart J.*, 41(24), 2275–2284.
25. Collins, R., Reith, C., Emberson, J., Armitage, J., Baigent, C., Blackwell, L., Blumenthal, R., Danesh, J., Smith, G. D., De Mets, D., Evans, S., Law, M., MacMahon, S., Martin, S., Neal, B., Poulter, N., Preiss, D., Ridker, P., Roberts, I., . . . Peto, R. (2016). Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 388(10059), 2532–2561.
26. Gao, A., Cayabyab, F. S., Chen, X., Yang, J., Wang, L., Peng, T., & Yuncheng, L. (2017). Implications of Sortilin in Lipid Metabolism and Lipid Disorder Diseases. *DNA Cell Biol.*, 36(12), 1050–1061.
27. Holmes, M. V., Millwood, I. Y., Kartsonaki, C., Hill, M. R., Bennett, D. A., Boxall, R., Guo, Y., Xu, X., Bian, Z., Hu, R., Walters, R. G., Chen, J., Ala-Korpela, M., Parish, S., Clarke, R. J., Peto, R., Collins, R., Li, L., & Chen, Z. (2018). Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71(6), 620–632.
28. Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D., Ray, K. K., Mason, D., Kastelein, J. J., Thompson, P. D., Libby, P., Cho, L., Plutzky, J., Bays, H. E., Moriarty, P. M., Menon, V., Grobbee, D. E., Louie, M. J., Chen, C.-F., Li, N., Bloedon, L., Robinson, P., . . . Nicholls, S. J. (2023). Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N. Engl. J. Med.*, 388(15), 1353–1364.

29. Kayani, T., Ahmad, B., Chang, R. S., Frank, Q., Melis, S., Muhammad, R., Antonio G., Spatz, E., & Jiun-Ruey, H. (2024). Beyond Statins: Novel Lipid-Lowering Agents for Reducing Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Pharmacoeconomics*, 3(1), 117–168.
30. Ateroskleroz. Kompendium. Likarski preparaty Ukrainy. <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-meditsina/2-rozdil-zakhvoriuvannia-sertsia-ta-sudyn/2-1-ateroskleroz/>
31. Ateroskleroz. Natsionalnyi tsentr biotekhnologichnoi informatsii. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
32. Shkodyt zdoroviu ne sam kholesteryn, a yoho nadlyshok. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. <https://phc.org.ua/news/shkodit-zdorovyu-ne-sam-kholesterin-yogo-nadlyshok-poyasnyue-simeyna-likarka/>
33. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 5(1), 56.
34. Yahagi, K., Kolodgie, F. D., Lutter, C., Mori, H., Romero, M. E., Finn, A. V., & Virmani, R. (2017). Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 37(2), 191–204.

Відомості про авторів:

О. Є. Богуцька, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри хімії та фармації, Херсонський державний університет.

E-mail: bogutskaya2016@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8033-1576>

Т. В. Севастьянова, кандидат медичних наук, доцент кафедри хімії та фармації, Херсонський державний університет.

E-mail: tsevastianova@ksu.ks.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0890-4066>

Т. А. Попович, кандидат технічних наук, доцент, завідувачка кафедри хімії та фармації, Херсонський державний університет.

E-mail: chemisthdu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7449-9949>

Information about the authors:

O. Ye. Bohutska, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Chemistry and Pharmacy, Kherson State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. E-mail: bogutskaya2016@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8033-1576>

T. V. Sevastianova, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Chemistry and Pharmacy, Kherson State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. E-mail: tsevastianova@ksu.ks.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0890-4066>

T. A. Popovych, Candidate of Technical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Pharmacy of Kherson State University. E-mail: chemisthdu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7449-9949>

Надійшла до редакції 23.06.2025 р.

П. О. Чуйкова, С. Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Електрокардіографічна оцінка впливу парацетамолу та целекоксибу на стан серця за гострої теплової травми у щурів

Мета роботи – порівняти вплив парацетамолу та целекоксибу на електрокардіографічні показники функціонування серця за умов гострої теплової травми.

Матеріали та методи. Модель гострої теплової травми була відтворена на 32 білих щурах-самцях, яких втримували у термостаті за +55 °C протягом 30 хвилин. Тварин було розподілено на 4 групи: інтактний контроль, контрольна патологія, щури, яким вводили парацетамол (125 мг/кг), і тварини, що отримували целекоксиб (8,4 мг/кг). Через 2 години після теплового впливу реєстрували електрокардіограму під тіопенталовим наркозом, оцінюючи основні параметри роботи серця.

Результати та їхнє обговорення. Після теплової експозиції всі щури мали гіпертермію, найвираженішу в групі контрольної патології. Парацетамол і целекоксиб достовірно зменшували вираженість гіпертермії. Виявлено, що у групі контрольної патології на тлі синусового ритму наявне достовірне подовження інтервалу QT, що свідчить про підвищений ризик аритмій, а також збільшення систолічного показника, що вказує на зниження скоротливої функції міокарда. Обидва лікарські засоби не впливають на водій ритму серця, не порушують передсердно-шлуночкову провідність і ЧСС. Застосування парацетамолу достовірно зменшувало тривалість комплексу QRS, нормалізувало тривалість інтервалу QT та усувало збільшення систолічного показника, тоді як целекоксиб ефективно усував погіршення скоротливості серця, проте подовжував інтервал QT, що може підвищувати ризик аритмій у пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями. Парацетамол, як термопротектор, має переваги перед целекоксибом в аспекті відсутності впливу на інтервал QT, особливо у пацієнтів із подовженим інтервалом QT в анамнезі.

Висновки. За гострої теплової травми целекоксиб та парацетамол ефективно зменшують гіпертермію і нормалізують погіршену скоротливість серця. Парацетамол, як термопротектор, може мати переваги перед целекоксибом з погляду безпеки електрофізіологічних параметрів міокарда за критерієм відсутності подовження інтервалу QT.

Ключові слова: *теплова травма; термопротекторний ефект; парацетамол; целекоксиб; серцево-судинна система; електрокардіограма.*

P. O. Chuykova, S. Yu. Shtrygol'

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The electrocardiographic assessment of the effect of paracetamol and celecoxib on the heart condition in rats with acute heat injury

Aim. To compare the effects of paracetamol and celecoxib on electrocardiographic indicators of the heart function under conditions of acute heat injury.

Materials and methods. The acute heat injury model was reproduced in 32 male white rats kept in a thermostat at +55 °C for 30 min. The animals were divided into four groups: intact control, control pathology, rats treated with paracetamol (125 mg/kg), and rats receiving celecoxib (8.4 mg/kg). Two hours after the heat exposure, the electrocardiogram was recorded under thiopental anesthesia to assess the key heart function parameters.

Results. After the heat exposure, all rats exhibited hyperthermia, which was the most pronounced in the control pathology group. Paracetamol and celecoxib significantly reduced the severity of hyperthermia. In the control pathology group, against the background of the sinus rhythm, the QT interval significant prolongation was observed, indicating an increased risk of arrhythmias, along with an elevated systolic index, suggesting a decreased myocardial contractility. Both drugs do not affect the heart's pacemaker, do not disrupt the atrioventricular conduction and the heart rate. The use of paracetamol significantly reduced the duration of the QRS complex, normalized the QT interval, and eliminated the increase in the systolic index, while celecoxib effectively improved myocardial contractility, but prolonged the QT interval, which could increase the risk of arrhythmias in patients with concomitant cardiovascular diseases. Paracetamol has advantages over celecoxib as a thermoprotector in terms of reducing the risk of arrhythmias, particularly in patients with the history of the prolonged QT interval.

Conclusions. In acute heat injury, celecoxib and paracetamol effectively reduce hyperthermia and normalize impaired cardiac contractility. Paracetamol as a thermoprotective agent may have advantages over celecoxib in terms of the safety of myocardial electrophysiological parameters, particularly by avoiding the QT interval prolongation.

Keywords: *heat injury; thermoprotective effect; paracetamol; celecoxib; cardiovascular system; electrocardiogram.*

Вступ. Одними із найпоширеніших впливів надмірного тепла навколишнього середовища на організм людини є такі патологічні стани, як тепловий удар і теплове виснаження. Кожного року збільшується кількість летальних випадків, пов'язаних саме з тепловими травмами. Це явище виникає через низку факторів, з-поміж яких ключову роль відіграють зміни клімату, що виявляються підвищенням середніх температур на планеті і, як наслідок, зростанням частоти та інтенсивності теплових хвиль [1]. Не менш важливим є вплив демографічних чинників. Старіння населення сприяє збільшенню випадків теплових травм, позаяк літні люди більш вразливі до спеки внаслідок фізіологічних змін та наявності хронічних захворювань, зокрема серцево-судинної системи [2]. Мають значення соціально-економічні умови. Робітники, що працюють на відкритому повітрі або в приміщеннях з відсутністю кондиціювання, перебувають у зоні підвищеного ризику. До них належать аграрії, водії, будівельники, військові тощо [3].

За перебування в середовищі високої температури в людини виникає гостра теплова травма (ГТТ) з гіпертермією понад 40 °C, сплутаність свідомості, дезорієнтація або непритомність, прискорюється серцевий ритм та дихання. Без своєчасного належного лікування тепловий удар може призвести до тяжких уражень центральної нервової системи, глибоких порушень з боку водно-сольового балансу та внутрішніх органів, зокрема серця, до коми та смерті [4]. Варто наголосити на великому значенні порушень з боку серцево-судинної системи. Наприклад, у Чикаго у 1995 році під час хвилі спеки в середньому реєструвалась 241 надлишкова смерть на день, 94 % з яких були пов'язані саме із серцево-судинною причиною [5].

Слід зазначити, що наразі немає ефективних термопротекторних засобів для лікування теплових уражень, окрім препаратів для симптоматичного лікування набряків, судом, корекції водно-сольового балансу та фізичних методів охолодження [6]. Враховуючи участь запального каскаду арахідонової кислоти у патогенезі гострої теплової травми (ГТТ), перспективними термопротекторами є препарати інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) різної вибіркової дії [7]. У скринінговому дослідженні на моделі ГТТ у щурів ми виявили виражену термопротекторну дію нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) целекоксибу – високоселективного інгібітора ЦОГ-2, а також анальгетика-антипіретика парацетамолу – не-селективного інгібітора ЦОГ переважно центральної дії [8]. Важливим завданням є визначення якості термопротекторного ефекту препаратів-лідерів з позиції їхнього впливу на стан різних органів і систем. У зв'язку з цим **метою дослідження** визначено порівняння вплив парацетамолу та целекоксибу на електрокардіографічні показники функціонування серця за умов ГТТ.

Матеріали та методи. Експерименти виконано у Навчально-науковому інституті прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні віварію за вільного доступу до води, постійної вологості і температурного режиму +22–23 °C. Усі експерименти схвалені комісією з питань біоетики НФаУ (витяг з протоколу засідання від 10.01.2024 р. № 12) та проведені з урахуванням вимог Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами 1998 р.), відповідно до Закону України від 21.02.2006 р. № 3446–IV зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Директиви Європейського Союзу 2010/63 EU «Про захист тварин, які використовуються для наукових цілей».

Модель ГТТ відтворювали на 32 білих щурах-самцях масою 250–300 г за запропонованою раніше методикою, яка передбачає тривалість і температуру теплової експозиції, що не викликає загибель тварин та відповідає сучасним нормам біоетики, але дозволяє створити виражену гіпертермію [8]. Для цього тварин поміщали в термостат за температури +55 °C на 30 хв. Вимірювали ректальну температуру перед початком та наприкінці теплової експозиції з використанням електронного термометра Gamma Thermo Base.

Методом випадкового вибору щурів поділили на 4 групи: 1) інтактний контроль, $n = 8$; 2) контрольна патологія, $n = 8$; 3) тварини, яким вводили парацетамол («Здоров'я», Україна) у дозі 125 мг/кг, $n = 8$; 4) щури, що отримували целекоксиб («Pfizer», Німеччина) у дозі 8,4 мг/кг, $n = 8$. Ці ефективні дози визначено в попередньому дослідженні [8]. Препарати подрібнювали, суспендували з допомогою твіну-80 та вводили крізь зонд внутрішньошлунково в об'ємі 0,5 мл на 100 г маси тіла за 30 хв до моделювання теплової травми. Щури груп інтактного контролю та контрольної патології отримували в/ш воду питну в такому ж об'ємі.

Через 2 год після теплового впливу (гострий період ГТТ) реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг внутрішньочеревинно) з використанням електрокардіографа ЕК1Т03 М2 з голчастими електродами. Запис ЕКГ здійснювали в II стандартному відведенні за швидкості руху стрічки 50 мм/с. Вимірювали такі показники: інтервал RR – тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу PQ, що характеризує передсердношлуночкову провідність; тривалість шлуночкового комплексу QRS та електричної систоли шлуночків – інтервалу QT; вольтаж зубців P, T і R. Оцінювали конфігурацію зубців, розташування сегментів ЕКГ щодо ізолінії. Розраховували частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) як співвідношення часу (60 с) і тривалості серцевого циклу RR та систолічний показник (СП) як співвідношення тривалості інтервалу QT і тривалості серцевого циклу RR (QT/RR , %) [9].

Статистичну обробку результатів виконано з використанням ліцензійної програми Statistica 10.0 (StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W). Статистичну значущість відмінностей визначали за

критерієм Краскела-Волліса з апостеріорними порівняннями за критерієм Манна-Вітні, що дозволяло виявити, між якими саме групами наявні значущі відмінності. Зміни температури всередині кожної групи оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. Результати наведено як середні арифметичні зі стандартними помилками ($M \pm m$) та медіани з 25 і 75 % персентилями ($Me [Q25; Q75]$).

Результати та їхнє обговорення. Вихідна температура щурів мала близькі значення та коливалась у межах 36,1–37,7°C, що відповідає фізіологічній нормі цього виду тварин. Після теплової експозиції у всіх щурів спостерігалася гіпертермія, особливо виражена в групі контрольної патології (середній приріст температури 4,39 °C). І цефекоксиб, і парацетамол зменшили вираженість гіпертермії достовірно щодо контрольної патології: середнє збільшення температури становило відповідно 3,21 та 3,22 °C (табл. 1).

У всіх щурів групи інтактного контролю ритм синусовий, амплітуда зубців і тривалість інтервалів на ЕКГ (табл. 2) відповідають видовій нормі [9]. Типову ЕКГ інтактного щура наведено на рис. 1.

В одного щура виявлено зміщення сегмента ST на 1,5-2 мм вгору від ізолінії із зазубриною в точці J,

що є маркером преекзитації шлуночків і може бути розцінено як варіант норми.

Аналіз електрокардіографічних показників виявив зміни функціонального стану серця у щурів із ГТТ (табл. 2).

У щурів групи контрольної патології ритм синусовий, ЧСС не відрізняється від показника інтактного контролю. Для ГТТ людини характерна тахікардія [10], а її відсутність у нашому експерименті може бути пов'язана з тим, що обстеження виконували не безпосередньо після завершення теплової експозиції, а через 2 год, коли найгостріший період завершився і температура тіла нормалізувалася. Змін тривалості інтервалу PQ у групі контрольної патології не зареєстровано, що вказує на збереження атріо-вентрикулярної провідності. Однак спостерігалася тенденційне збільшення тривалості комплексу QRS на 24 % щодо показника інтактного контролю, що може свідчити про уповільнення внутрішньошлуночкової провідності. Досить типова причина такої зміни ЕКГ – гіперкаліємія, тому завданням наступних досліджень є оцінка вмісту електролітів у крові щурів із ГТТ. Спостерігалася статистично значуще подовження інтервалу QT на 18,4 % ($p < 0,01$) порівняно

Таблиця 1

Вплив парацетамолу та цефекоксибу на ректальну температуру (°C) щурів на моделі гострої теплової травми ($M \pm m$, $Me[Q25; Q75]$)

Група, кількість тварин	Вихідна температура	30 хв теплової експозиції	Загальне підвищення
Інтактний контроль, n = 8	36,33 ± 0,19 36,4 [36,1; 36,7]		
Теплова травма			
Контрольна патологія, n = 8	36,69 ± 0,14 36,7 [36,6; 36,9]	41,08 ± 0,21* 41,1 [40,9; 41,2]	4,39 ± 0,24 4,4 [4,1; 4,6]
Парацетамол, n = 8	36,71 ± 0,19 36,6 [36,4; 37,1]	39,93 ± 0,33* 39,6 [39,2; 40,7]	3,22 ± 0,32** 3,2 [3,0; 4,1]
Целекоксиб, n = 8	36,46 ± 0,09 36,5 [36,4; 36,6]	39,68 ± 0,13* 39,7 [39,4; 39,9]	3,21 ± 0,15** 3,2 [3,0; 3,4]

Примітка. Статистично значущі відмінності: * – щодо вихідного стану ($p < 0,01$); ** – щодо групи контрольної патології ($p < 0,01$); n – кількість тварин.

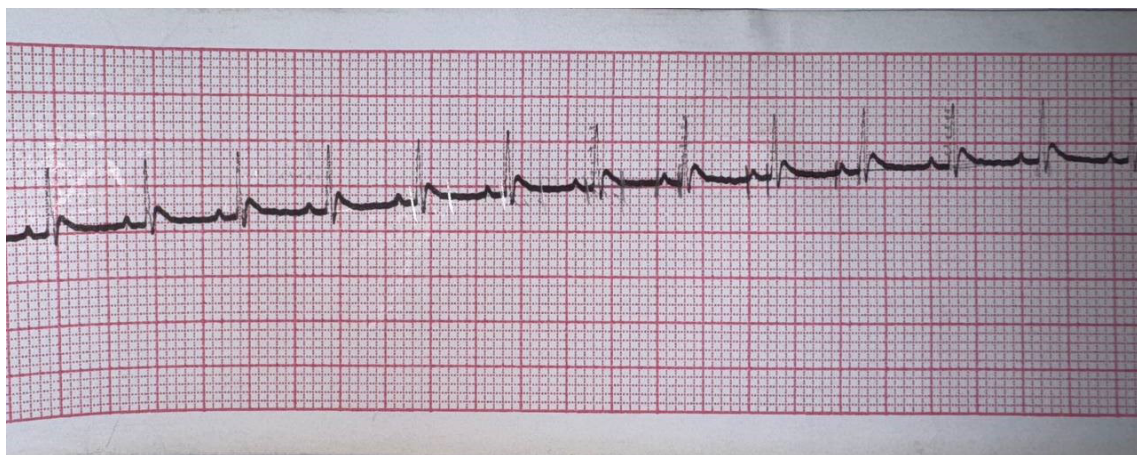


Рис. 1. ЕКГ інтактного щура: швидкість руху стрічки 50 мм/с, II стандартне відведення, ритм синусовий, ЧСС 300 уд/хв, інтервал PQ 50 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 70 мс, СП 35 %, висота зубця Р 0,1 мВ, зубця R – 0,7 мВ, зубця Т – 0,2 мВ; усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії

Таблиця 2

Електрокардіографічні показники функціонального стану серця щурів після ГТТ,
 $M \pm m$; Me [Q25; Q75]

Показник	Інтактний контроль (n = 8)	Контрольна патологія (n = 8)	Парацетамол, 125 мг/кг (n = 8)	Целекоксиб, 8,4 мг/кг (n = 8)
ЧСС, уд/хв	388,2 ± 22,2 387,5 [348,0; 407,1]	377,6 ± 14,2 362,6 [352,9; 381,3]	384,6 ± 15,6 375,0 [369,5; 388,4]	329,9 ± 25,5 343,1 [296,8; 360,9]
PQ, мс	52 ± 2 50 [50; 54]	49 ± 3 49 [42; 57]	49 ± 3 50 [43; 53]	59 ± 4 57 [55; 60]
QRS, мс	21 ± 2 20 [18; 23]	26 ± 4 21 [20; 35]	17 ± 1*** 16 [16; 20]	21 ± 1 22 [18; 23]
QT, мс	76 ± 3 80 [70; 80]	90 ± 3** 90 [83; 97]	83 ± 4 80 [79; 90]	93 ± 6* 95 [82; 100]
СП, %	48,6 ± 1,2 50,0 [47,0; 50,0]	56,5 ± 2,2** 58,5 [53,0; 59,25]	53,4 ± 2,0 54,0 [50,0; 56,8]	49,9 ± 2,7 48,5 [45,3; 56,5]
P, мВ	0,12 ± 0,01 0,11 [0,10; 0,13]	0,14 ± 0,02 0,13 [0,11; 0,18]	0,14 ± 0,02 0,11 [0,10; 0,17]	0,13 ± 0,01 0,12 [0,10; 0,16]
R, мВ	0,70 ± 0,04 0,68 [0,65; 0,72]	0,76 ± 0,06 0,75 [0,71; 0,78]	0,76 ± 0,03 0,75 [0,70; 0,80]	0,70 ± 0,06 0,71 [0,63; 0,81]
T, мВ	0,16 ± 0,01 0,16 [0,14; 0,19]	0,15 ± 0,02 0,16 [0,12; 0,18]	0,16 ± 0,02 0,17 [0,14; 0,17]	0,16 ± 0,02 0,17 [0,13; 0,20]

Примітка. Статистично значущі відмінності: * – щодо групи інтактного контролю ($p < 0,05$);

** – щодо групи інтактного контролю ($p < 0,01$); *** – щодо групи контрольної патології ($p < 0,05$); n – кількість тварин.

з інтактним контролем, що свідчить про подовження реполяризації шлуночків і підвищення ризику розвитку аритмій [11]. Відомо, що ГТТ викликає подовження інтервалу QT, що може бути пов'язано зі змінами водно-сольового балансу [12], і наявність цієї ознаки наближує модельну ГТТ щура до відповідної патології людини. Також відзначено збільшення СП на 16,2 % ($p < 0,01$), що є маркером зниження скоротливої функції міокарда [13]. Тобто досліджувана модель ГТТ у щурів характеризується розвитком гострої серцевої недостатності, що притаманна й ГТТ людини [10]. У двох щурів спостерігався високий (2 мм) та загострений зубець Р, що за конфігурацією нагадує R-pulmonale. В інтактних щурів таких зубців Р не було. Ці зміни зубця Р, виявлені відразу після важкого гострого клінічного стану, яким є ГТТ, характерні для перевантаження правого передсердя. Воно могло бути

спричинене гіпертензією малого кола кровообігу внаслідок гіпоксії, тромбозу або тромбоемболії легеневої артерії. Елевація сегмента ST на 2 мм із зазубриною в точці J спостерігалася у 3 щурів цієї групи (37,5 %). Варто зазначити, що до 50 % пацієнтів з тепловим ударом мають відхилення сегмента ST, і хоча деякі з цих змін можуть бути неспецифічними, майже половина випадків відповідає ішемії міокарда і часто пов'язана з підвищенням рівня серцевих ферментів та/або регіональними аномаліями руху стінок шлуночків [10, 14]. Ці обставини спонукають поглибити дослідження на моделі ГТТ у щурів у зазначених аспектах. Приклад ЕКГ щура групи контрольної патології наведено на рис. 2.

У всіх щурів групи парацетамолу ритм синусовий, ЧСС та решта кількісних показників ЕКГ не відрізняються від таких в інтактних тварин (табл. 2).

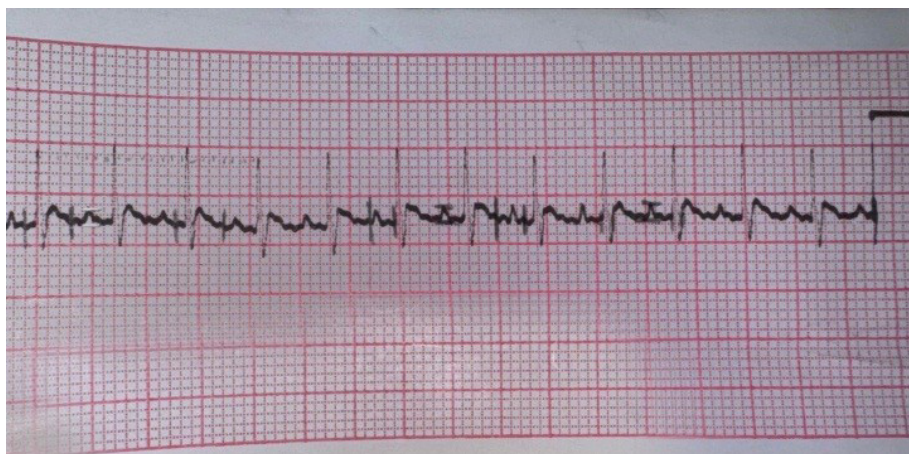


Рис. 2. ЕКГ щура з ГТТ, група контрольної патології: II стандартне відведення, швидкість руху стрічки 50 мм/с, ритм синусовий, ЧСС 429 уд/хв (помірна тахікардія), інтервал PQ 70 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 75 мс, СП 50 %, зубець Р загострений висотою 0,2 мВ, висота зубця К – 0,7–0,8 мВ, зубця Т – 0,2 мВ; сегмент ST вище ізолінії на 1,5–2 мм

Застосування парацетамолу значно зменшувало тривалість комплексу QRS порівняно з контрольною патологічною групою ($p < 0,05$), що вказує на поліпшення внутрішньошлуночкової провідності. Також спостерігалася тенденція до відновлення тривалості інтервалу QT, проте зміни не досягли статистичної значущості. У двох щурів на тлі застосування парацетамолу мала місце незначна елевация сегмента ST на 1-1,5 мм із зазубиною в точці J, проте невідомо, чи були ці зміни до ГТТ. СП залишається дещо підвищеним щодо інтактного контролю (в середньому 53,4 % проти 48,6 %), проте ці зміни не мають статистичної значущості, як у групі контрольної патології, де середній СП сягав 56,5 % ($p < 0,01$ щодо інтактного контролю). Загалом отримані результати підтверджують дані про безпеку парацетамолу для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [15].

Типову ЕКГ щура з ГТТ, що отримував парацетамол, наведено на рис. 3.

У щурів групи целекоксибу ритм також синусовий, спостерігається недостовірна тенденція до брадикардії та подовження передсердно-шлуночкової провідності – ЧСС нижча за таку в інтактному контролі в середньому на 15 %, а інтервал PQ довше на 13 % (табл. 2). Ці показники залишаються в межах видової норми [9], за винятком окремих щурів, у яких брадикардія вираженіша (рис. 4).

Тривалість комплексу QRS нормалізувалася до рівня інтактного контролю. Проте целекоксиб на 22 % подовжував інтервал QT ($p < 0,05$ щодо інтактного контролю) – в середньому до 93 мс, що є верхньою межею фізіологічної норми для щурів або незначно перевищує її [9], як на рис. 4. Це може свідчити про вплив целекоксибу на процеси реполяризації. Хоча основний механізм дії целекоксибу не пов'язаний безпосередньо з електрофізіологічними процесами в серці, цей засіб може подовжувати інтервал QT. Механізм цього впливу не є повністю зрозумілим. Припускають, що целекоксиб може взаємодіяти з іонними каналами серця, зокрема з калієвими каналами, що відповідають за реполяризацію кардіоміоцитів.

Інгібування цих каналів може призводити до затримки реполяризації та, відповідно, до подовження інтервалу QT [16]. Варто зазначити, що подовження інтервалу QT за застосування целекоксибу спостерігається нечасто, зазвичай у пацієнтів з додатковими факторами ризику, такими, як наявність серцево-судинних захворювань, електролітний дисбаланс або одночасне застосування інших препаратів, що впливають на інтервал QT [17]. Ознаки гіперкаліємії на ЕКГ щурів групи целекоксибу відсутні. Хоча інтервал QT у цій групі подовжувався, СП повністю нормалізувався (рис. 4), що пояснюється зменшенням ЧСС, на тлі якого часова частка електричної систоли серця не відрізняється від такої в інтактному контролі. Тобто целекоксиб усуває погіршення скоротливості серця, спричинене ГТТ. У двох щурів на тлі целекоксибу спостерігали, як і в інших групах, підйом сегмента ST над ізолінією на 2-2,5 мм, як на рис. 4. Амплітудні характеристики зубців ЕКГ (R, P, T) у щурів, що отримували целекоксиб, залишалися відносно стабільними.

Екстремальна спека може мати серйозні наслідки для стану серця, особливо за наявних серцево-судинних захворювань. Реакція організму на високі температури, зокрема зневоднення, підвищення метаболічних потреб, гіперкоагуляція, дисбаланс електролітів і системна запальна реакція, може створювати значне навантаження на серце. Спека може спровокувати напад ішемічної хвороби серця, інсульт, серцеву недостатність та аритмію [18].

Механізми, що зумовлюють серцево-судинну патологію за екстремально високих температур докілька, насамперед пов'язані з дегідратацією, гемоконцентрацією, гіперкоагуляцією, симпатoadреналовою активацією та медіаторами запалення [19]. Електролітні порушення можуть провокувати різні типи аритмій. Іони натрію, калію, магнію та кальцію відіграють життєво важливу роль у генерації мембранного потенціалу, тому дисбаланс електролітів може змінювати збудливість кардіоміоцитів, що призводить до аритмій [20]. Досліджувана модель ГТТ за більшістю

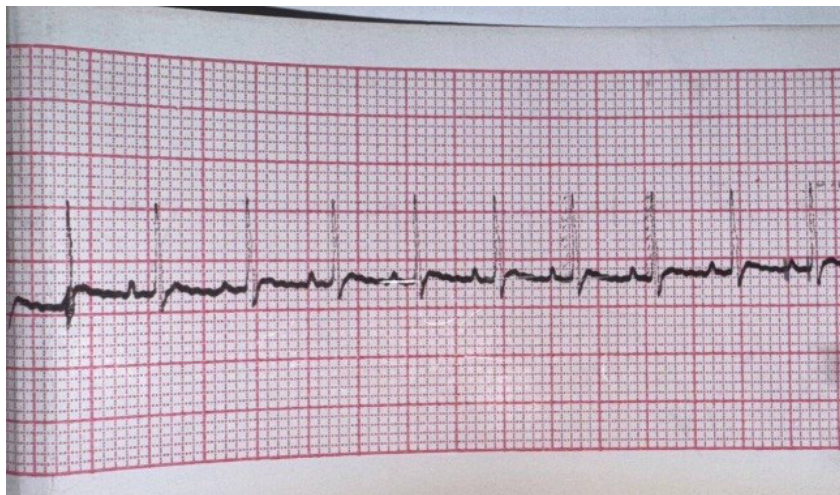


Рис. 3. ЕКГ щура з ГТТ, група парацетамолу: II стандартне відведення, швидкість руху стрічки 50 мм/с, ритм синусовий, ЧСС 375 уд/хв, інтервал PQ 50 мс, тривалість комплексу QRS 18 мс, інтервал QT 75 мс, СП 43,8 %, висота зубця Р 0,15 мВ, зубця R – 0,85-0,9 мВ, зубця Т – 0,1 мВ; усі сегменти ЕКГ розташовані на ізолінії

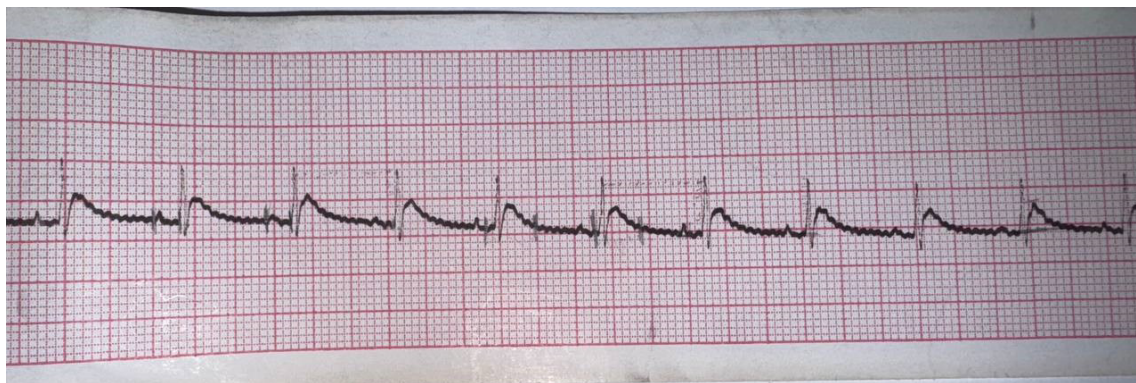


Рис. 4. ЕКГ щура з ГТТ, група целекоксибу: II стандартне відведення, швидкість руху стрічки 50 мм/с, ритм синусовий, ЧСС 214 уд/хв (брадикардія), інтервал PQ 60 мс, тривалість комплексу QRS 20 мс, інтервал QT 110 мс, СП 39,3 %, висота зубця Р 0,1-0,15 мВ, зубця R – 0,7-0,8 мВ, зубця Т – 0,35 мВ; елевация сегмента ST на 2,5 мм

характеристик стану серця наближається до ГТТ людини. Винятком, як вже зазначено, є відсутність тахікардії, що може бути пов'язано з дослідженням не в найгострішому, а в гострому періоді ГТТ – через 2 години після завершення теплової експозиції, яких могло бути достатньо для нормалізації ЧСС.

Підсумовуючи результати дослідження, слід зазначити, що за ГТТ обидва досліджені термопротекторні засоби – інгібітори ЦОГ парацетамол і целекосиб – ефективно зменшують гіпертермію. Водночас вони не впливають на водій ритму серця та здебільшого не змінюють ЧСС (на тлі целекоксибу можлива брадикардія), не викликають блокади серця. Зменшуючи патологічно підвищений у щурів групи контрольної патології СП – маркер погіршення скоротливої функції міокарда, обидва засоби усувають гостру серцеву недостатність. На тлі застосування парацетамолу, але не целекоксибу, нормалізується збільшена в групі контрольної патології тривалість інтервалу QT, яка може бути предиктором порушень серцевого ритму. Тобто парацетамол, як термопротектор, має певні переваги перед целекосибом з позиції менших потенційних ризиків серцевих аритмій. Але аритмій на тлі целекоксибу в нашому дослідженні не виявлено. Целекосиб може викликати подовження інтервалу QT і за нормотермії [16].

Отже, наші результати можна розглядати як обґрунтування можливості диференційованого застосування термопротекторів залежно від вихідного стану серця: якщо пацієнт має в анамнезі подовжений інтервал QT, за ГТТ доцільно використовувати парацетамол, якщо не має – можливе використання целекоксибу.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Гостра теплова травма у щурів супроводжується значною гіпертермією (ректальна температура

зростає в середньому на понад 4 °С, перевищуючи 41 °С) та призводить до значних змін функціонування серця. Зокрема тенденційно подовжується тривалість комплексу QRS, що може свідчити про уповільнення внутрішньошлуночкової провідності, та достовірно збільшується інтервал QT, що може підвищувати ризик розвитку шлуночкових аритмій. Зростання систолічного показника свідчить про зниження скоротливої функції міокарда.

2. Застосування парацетамолу (125 мг/кг) в умовах ГТТ демонструє термопротекторний ефект, знижуючи вираженість гіпертермії. Парацетамол позитивно впливає на електрокардіографічні параметри, достовірно зменшуючи тривалість комплексу QRS, що може вказувати на прискорення внутрішньошлуночкової провідності, усуває подовження інтервалу QT та сприяє нормалізації систолічного показника.

3. Целекосиб (8,4 мг/кг) за ГТТ також ефективно зменшує гіпертермію. Суттєвих змін функціонування серця целекосиб не спричиняє, але може викликати брадикардію, не усуває притаманне ГТТ подовження інтервалу QT, що може свідчити про вплив препарату на процеси реполяризації кардіоміоцитів. Систолічний показник під впливом целекоксибу повністю нормалізується, що вказує на відновлення скоротливої функції міокарда.

4. Парацетамол, як термопротектор, за ГТТ може мати переваги перед целекосибом з погляду безпеки електрофізіологічних параметрів міокарда за критерієм відсутності подовження інтервалу QT.

Наше дослідження закладає основу для подальших досліджень у галузі лікування ГТТ, зокрема ефективної та безпечної корекції функціонування серця, а також визначення впливу найефективніших термопротекторів на стан водно-електролітного обміну.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Stillman J. H. Heat Waves, the New Normal: Summertime Temperature Extremes Will Impact Animals, Ecosystems, and Human Communities. *Physiology (Bethesda)*. 2019. Vol. 34(2). P. 86–100. DOI: 10.1152/physiol.00040.2018.
2. Alari A., Letellier N., Benmarhnia T. Effect of different heat wave timing on cardiovascular and respiratory mortality in France. *Sci Total Environ*. 2023. Vol. 892. P. 164543. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.164543.
3. The effects of heat exposure on tropical farm workers in Malaysia: six-month physiological health monitoring / V. How et al. *Int. J. Environ Health Res*. 2023. Vol. 33(4). P. 413–429. DOI: 10.1080/09603123.2022.2033706.

4. Bauman J., Spano S., Storkan M. Heat-Related Illnesses. *Emerg. Med. Clin. North. Am.* 2024. Vol. 42(3). P. 485–492. DOI: 10.1016/j.emc.2024.02.010.
5. The effect of the 1995 heat wave in Chicago on all-cause and cause-specific mortality / R. Kaiser et al. *American journal of public health.* 2007. Vol. 97(1). P. 158–162. DOI: 10.2105/AJPH.2006.100081.
6. Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China / S. Y. Liu et al. *Military Medical Research.* 2020. Vol. 7(1). P. 1. DOI: 10.1186/s40779-019-0229-2.
7. Knapik J. J., Epstein Y. Exertional Heat Stroke: Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J. Spec. Oper. Med.* 2019. Vol. 19(2). P. 108–116. DOI: 10.55460/5P2Q-1MBQ.
8. Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors / P. Chuykova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024. Vol. 2(48). P. 4–11. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.301620.
9. Konopelski P., Ufnal M. Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiological research.* 2016. Vol. 65(5). P. 717–725. DOI: 10.33549/physiolres.933270.
10. Marchand M., Gin K. The Cardiovascular System in Heat Stroke. *CJC open.* 2021. Vol. 4(2). P. 158–163. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.10.002.
11. QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem? / C. K. Antoniou et al. *European cardiology.* 2017. Vol. 12(2). P. 112–120. DOI: 10.15420/ecr.2017:16:1.
12. Seasonal variations in cardiovascular disease / S. Stewart et al. *Nature reviews. Cardiology.* 2017. Vol. 14(11). P. 654–664. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.76.
13. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys, liver, and heart on the model of acute general cooling / S. Shtrygol' et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. Vol. 2(36). P. 46–55. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255797.
14. Mimish L. Electrocardiographic findings in heat stroke and exhaustion: A study on Makkah pilgrims. *Journal of the Saudi Heart Association.* 2012. Vol. 24(1). P. 35–39. DOI: 10.1016/j.jsha.2011.08.003.
15. Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older / J. Alchin et al. *Current medical research and opinion.* 2022. Vol. 38(5). P. 811–825. DOI: 10.1080/03007995.2022.2049551.
16. Stiller C. O., Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of internal medicine.* 2022. Vol. 292(4). P. 557–574. DOI: 10.1111/joim.13505.
17. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis / S. E. Nissen et al. *The New England journal of medicine.* 2016. Vol. 375(26). P. 2519–2529. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593.
18. Desai Y., Khraishah H., Alahmad B. Heat and the Heart. *The Yale journal of biology and medicine.* 2023. Vol. 96(2). P. 197–203. DOI: 10.59249/HGAL4894.
19. Serum electrolyte concentrations and risk of atrial fibrillation: an observational and mendelian randomization study / Y. Wu et al. *BMC genomics.* 2024. Vol. 25(1). P. 280. DOI: 10.1186/s12864-024-10197-2.
20. Effects of heat stroke on surface ECG: a study on clinical outcomes / A. Paul et al. *Heart Asia.* 2019. Vol. 11(2). P. e011221. DOI: 10.1136/heartasia-2019-011221.

REFERENCES

1. Stillman, J. H. (2019). Heat Waves, the New Normal: Summertime Temperature Extremes Will Impact Animals, Ecosystems, and Human Communities. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 34(2), 86–100. <https://doi.org/10.1152/physiol.00040.2018>
2. Alari, A., Letellier, N., & Benmarhnia, T. (2023). Effect of different heat wave timing on cardiovascular and respiratory mortality in France. *The Science of the total environment*, 892, 164543. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164543>
3. How, V., Singh, S., Dang, T., Fang, L. L., & Guo, H. R. (2023). The effects of heat exposure on tropical farm workers in Malaysia: six-month physiological health monitoring. *International Journal of Environmental Health Research*, 33(4), 413–429. <https://doi.org/10.1080/09603123.2022.2033706>
4. Bauman, J., Spano, S., & Storkan M. (2024). Heat-Related Illnesses. *Emergency medicine clinics of North America*, 42(3), 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2024.02.010>
5. Kaiser, R., Le Tertre, A., Schwartz, J., Gotway, C. A., Daley, W. R., & Rubin, C. H. (2007). The effect of the 1995 heat wave in Chicago on all-cause and cause-specific mortality. *American journal of public health*, 97(1), 158–162. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2006.100081>
6. Liu, S. Y., Song, J. C., Mao, H. D., Zhao, J. B., & Song, Q. (2020). Expert consensus on the diagnosis and treatment of heat stroke in China. *Military Medical Research*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40779-019-0229-2>
7. Knapik, J. J., & Epstein, Y. (2019). Exertional Heat Stroke: Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Journal of Special Operations Medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*, 19(2), 108–116. <https://doi.org/10.55460/5P2Q-1MBQ>
8. Chuykova, P., Shtrygol', S., Taran, A., Yudkevych, T., Lebedinets, I., & Oklei, D. (2024). Acute heat trauma model in rats, gender-dependent thermoresistance, and screening of potential thermoprotectors. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(48), 4–11. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.301620>
9. Konopelski, P., & Ufnal, M. (2016). Electrocardiography in rats: a comparison to human. *Physiological research*, 65(5), 717–725. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933270>
10. Marchand, M., & Gin, K. (2021). The Cardiovascular System in Heat Stroke. *CJC open*, 4(2), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.10.002>
11. Antoniou, C. K., Dilaveris, P., Manolakou, P., Galanakis, S., Magkas, N., Gatzoulis, K., & Tousoulis, D. (2017). QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem? *European cardiology*, 12(2), 112–120. <https://doi.org/10.15420/ecr.2017:16:1>
12. Stewart, S., Keates, A. K., Redfern, A., & McMurray, J. J. V. (2017). Seasonal variations in cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*, 14(11), 654–664. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.76>

13. Shtrygol', S., Koiro, O., Kudina, O., Tovchiga, O., Yudkevich, T., & Oklei, D. (2022). The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs with different mechanisms of action on the course of stress reaction, the functional state of kidneys, liver, and heart on the model of acute general cooling. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 46–55. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255797>
14. Mimish, L. (2012). Electrocardiographic findings in heat stroke and exhaustion: A study on Makkah pilgrims. *Journal of the Saudi Heart Association*, 24(1), 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2011.08.003>
15. Alchin, J., Dhar, A., Siddiqui, K., & Christo, P. J. (2022). Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older. *Current medical research and opinion*, 38(5), 811–825. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049551>
16. Stiller, C. O., & Hjemdahl, P. (2022). Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of internal medicine*, 292(4), 557–574. <https://doi.org/10.1111/joim.13505>
17. Nissen, S. E., Yeomans, N. D., Solomon, D. H., & Lincoff, A. M. (2016). Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *The New England journal of medicine*, 375(26), 2519–2529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>
18. Desai, Y., Khraishah, H., & Alahmad, B. (2023). Heat and the Heart. *The Yale journal of biology and medicine*, 96(2), 197–203. <https://doi.org/10.59249/HGAL4894>
19. Wu, Y., Kong, X. J., Ji, Y. Y., Fan, J., & Ji, C. (2024). Serum electrolyte concentrations and risk of atrial fibrillation: an observational and mendelian randomization study. *BMC genomics*, 25(1), 280. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10197-2>
20. Paul, A., Alex, R., Jacob, J. R., & Yadav, B. (2019). Effects of heat stroke on surface ECG: a study on clinical outcomes. *Heart Asia*, 11(2), e011221. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2019-011221>

Відомості про авторів:

П. О. Чуйкова, здобувачка третього освітньо-наукового рівня кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: polinachuykova70@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

С. Ю. Штриголь, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shtrygol@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Information about the authors:

P. O. Chuykova, PhD student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: polinachuykova70@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9622-1566>

S. Yu. Shtrygol', Doctor of Medicine (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shtrygol@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Надійшла до редакції 23.06.2025 р.

A. O. Marchenko, M. A. Komisarenko, O. Yu. Maslov, S. V. Kolisnyk

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the chemical composition and comparative analysis of the total antioxidant capacity of blackberry (*Rubus plicatus* Weihe & Nees) leaves and fruits

Aim. To study the chemical composition and comparative analysis of the total antioxidant capacity of blackberry (*Rubus plicatus* Weihe & Nees) leaves and fruits.

Materials and methods. The content of phenolic compounds, anthocyanins, flavonoids, and hydroxycinnamic acids was determined by the spectrophotometric method, whereas organic acids were determined by the alkalimetric method; the antioxidant capacity of the extracts obtained was evaluated by the potentiometric method.

Results. The total antioxidant capacity of blackberry leaves and fruits was 240.44 and 71.20 mmol-equiv./m^{dry weight} respectively. Comparing the total antioxidant capacity of blackberry leaves and fruits at same molar concentration (0.03 mol/L), it was equal 26.00 and 35.60 mmol-equiv./m^{dry weight} respectively. The total content of phenolic compounds was 46.02 and 10.00 mg/mL calculated with reference to gallic acid, catechins – 24.22 mg/mL calculated with reference to epigallocatechin-3-O-gallate (absent in fruits), anthocyanins – 9.60 mg/mL calculated with reference to cyanidin-3-glucoside, flavonoids – 16.54 mg/mL calculated with reference to rutin (absent in fruits), hydroxycinnamic acid derivatives – 18.00 mg/mL calculated with reference to chlorogenic acid (absent in fruits) and organic acids – 22.40 and 22.20 mg/mL calculated with reference to citric acid in blackberry leaf and fruit extracts obtained during the sequential exhaustive extraction, respectively. The correlation analysis showed that there was a very high positive dependence of the antioxidant capacity and the total content of phenolic compounds, catechins and anthocyanins, flavonoids, and hydroxycinnamic acid derivatives in blackberry leaf and fruit extracts.

Conclusions. The total antioxidant capacity of *R. plicatus* leaves was higher than that of its fruits; however, when compared at the same molar concentration, the fruits exhibited a greater antioxidant capacity. The analysis of biologically active substances and the antioxidant capacity of *R. plicatus* extracts demonstrated that the aqueous extract contained a significant amount of biologically active compounds, as well as exhibited a pronounced antioxidant capacity. The quantification showed that catechins were the main group among the phenolic compounds in *R. plicatus* leaves, while anthocyanins predominated in fruits. The correlation analysis revealed a strong positive linear relationship between the antioxidant capacity and the content of phenolic compounds, flavonoids, catechins and anthocyanins in the case of fruits, while the weakest correlation was observed for organic acids. These results can be used to develop optimal technologies for producing drugs based on *R. plicatus* leaf and fruit extracts.

Keywords: blackberry leaves and fruits; total antioxidant capacity; correlation; sequential exhaustive extraction.

A. O. Марченко, М. А. Комісаренко, О. Ю. Маслов, С. В. Колісник

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження хімічного складу і порівняльний аналіз антиоксидантної ємності листя та плодів ожини складчастої (*Rubus plicatus* Weihe & Nees)

Метою роботи було дослідження хімічного складу та порівняльний аналіз загальної антиоксидантної ємності листя та плодів ожини (*Rubus plicatus* Weihe & Nees).

Матеріали та методи. Вміст фенольних сполук, антоціанів, флавоноїдів та гідроксикоричних кислот визначали спектрофотометричним методом, органічних кислот – алкаліметричним, антиоксидантну активність отриманих екстрактів – потенціометричним методами.

Результати та їхнє обговорення. Загальна антиоксидантна ємність листя та плодів ожини становила 240,44 та 71,20 ммоль-екв./м^{сух. зал.} відповідно. Загальна антиоксидантна ємність листя та плодів ожини за однакової молярної концентрації (0,03 моль/л) дорівнювала 26,00 та 35,60 ммоль-екв./м^{сух. зал.} відповідно. Загальний вміст суми фенольних сполук становив 46,02 та 10,00 мг/мл у перерахунку на галову кислоту, сума катехінів – 24,22 мг/мл у перерахунку на епігалокатехін-3-О-галат (у плодах відсутній), суми антоціанів – 9,60 мг/мл у перерахунку на ціанідин-3-глюкозид, суми флавоноїдів – 16,54 мг/мл у перерахунку на рутин (у плодах відсутній), суми гідроксикоричних кислот – 18,00 мг/мл у перерахунку на хлорогенову кислоту (у плодах відсутня) та суми органічних кислот – 22,40 та 22,20 мг/мл у перерахунку на лимонну кислоту в екстрактах листя та плодів ожини, отриманих під час подальшої вичерпної екстракції, відповідно. Кореляційний аналіз показав, що існує дуже висока позитивна залежність антиоксидантної активності та загального вмісту фенольних сполук, катехінів й антоціану, флавоноїдів, похідних гідроксикоричної кислоти в екстрактах листя та плодів ожини.

Висновки. Загальна антиоксидантна ємність листя *R. plicatus* була вищою, ніж у плодів; однак, порівняно з однаковою молярною концентрацією, плоди демонстрували більшу антиоксидантну здатність. Аналіз біологічно активних речовин та антиоксидантної активності екстрактів *R. plicatus* показав, що водний екстракт містив значну кількість біологічно активних сполук, а також виявляв виражену антиоксидантну активність. Кількісна оцінка показала, що катехіни є основною групою з-поміж фенольних сполук у листі *R. plicatus*, тоді як антоціани – у плодах. Кореляційний аналіз виявив сильну позитивну лінійну залежність між антиоксидантною активністю

і вмістом фенольних сполук, флавоноїдів, катехинів та антоціанів у плодах, тоді як найслабша залежність спостерігалася для органічних кислот. Ці результати можуть бути використані для розроблення оптимальної технології виробництва препаратів на основі екстрактів листя та плодів *R. plicatus*.

Ключові слова: листя та плоди ожини; загальна антиоксидантна ємність; кореляція; послідовна вичерпна екстракція.

Introduction. Reactive oxygen species (ROS) are generated both endogenously and exogenously. For example, they are actively formed during the tricarboxylic acid cycle and the mitochondrial respiratory chain, which is closely associated with the inner mitochondrial membrane [1]. Within physiological limits, ROS play an important role as metabolites that support cellular protection and survival [2]. However, when the mechanisms responsible for the ROS neutralization are impaired, the accumulation of free radicals can occur, leading to oxidative stress. Oxidative stress is closely linked to the development of various human pathologies, including cancer, diabetes, chronic kidney disease, mitochondrial dysfunction, neurodegenerative disorders, aging, and DNA damage [3]. Therefore, the regular intake of foods, beverages, pharmaceuticals, or dietary supplements that are rich in antioxidants is recommended to counteract the harmful effects of ROS [4].

Blackberry is a shrub of the *Rosacea* family. The distribution area is Europe, North America, Asia [5]. The chemical composition of blackberry fruits is represented by anthocyanins (cyanidine-3-O-glucoside), organic acids (citric acid) [6]. Blackberry leaves and fruits possess the antidiabetic, antibacterial, anti-inflammation, and antioxidant activity [7-9]. In folk medicine, blackberry is applied in the treatment of influenza, diabetes, sore throat, stomatitis, gingivitis [10].

The antioxidant activity of *R. plicatus* leaves and fruits was evaluated by the assay of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) [11], 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) [12] and ferric reducing antioxidant power (FRAP) [13]. However, there is no studies to determine the total antioxidant capacity of *R. plicatus* leaves and fruits. In our opinion, the total antioxidant capacity of raw materials is essential for the development of medicine, dietary supplements and cosmetic products.

The aim of the study was the determination and comparative analysis of the total antioxidant capacity of blackberry (*Rubus plicatus* L.) leaves and fruits.

Materials and methods. The study focused on *R. plicatus* fruits and leaves, which were harvested from areas where they were naturally grown. They collected in 2024 in July, near the village of Ternova in the Kharkiv region (50°19'31" N, 36°66'93" E).

The pH meter HANNA 2550 (Federal Republic of Germany) with a combined platinum electrode EZDO 50 PO (Taiwan) was applied for potentiometric measurements. The quantitative analysis of biological active compounds was carried out using a UV-spectrophotometer UV – 1000 (People's Republic of China) with matched 1 cm quartz cells. Weighing was carried out using an AN100 digital analytical balance (AXIS, Poland) with $d = 0.0001$ g.

12.5 g of *R. plicatus* were ground to a size of 1-2 mm. The extraction was carried out one by one using distilled water, 20 % ethanol, 40 % ethanol, 60 % ethanol, 96 % ethanol and chloroform in the ratio of the raw material/solvent 1/20 (*m/v*) in a water bath at 80°C with reflux for 1 hour. After cooling, the solutions were filtrated and concentrated to 25.00 mL by a rotary evaporator at 40 °C under a vacuum.

The total phenolic compounds were quantified using the Folin-Ciocalteu method, with absorbance readings taken at 760 nm [14]. The total content of flavonoids was found by the $AlCl_3$ assay where the absorbance was measured at 415 nm [14]. The total content of hydroxycinnamic acids derivatives was measured by the assay of the complex formation with $NaNO_2$ - Na_2MoO_4 , the absorbance was measured at 525 nm [14]. The total catechins were assessed using the vanillin reagent assay where the absorbance was measured at 505 nm [15]. The total content of organic acids was found through acid-base titration, using the potentiometric method to determine the end-point [14]. The amount of anthocyanins was determined by the molecular absorption analysis [14], the absorbance was measured at 600 nm.

The antioxidant capacity of extract was evaluated by the potentiometric method [16].

The Pearson's (*r*) correlation coefficient was used to analyze the correlation between the antioxidant capacity and the amount of phenolic derivatives, anthocyanins, catechins, flavonoids, hydroxycinnamic acids and organic acids. The correlation coefficient took a value in the range of -1 to +1. Correlation is very high if it is within the range from 0.90 to 1.00; a high correlation is from 0.70 to 0.90; from 0.50 to 0.70 it is a moderate correlation; a low correlation is from 0.30 to 0.50; and from 0.00 to 0.30 correlation is negligible [17].

Results and discussion. The aqueous extract had the most significant content of phenolic compounds (12.42 mg/mL), while other *R. plicatus* leaf extracts showed much lower content of phenolic compounds. The amount of the total content of phenolic compounds of *R. fruticosus* leaf extracts was 46.02 mg/mL (Table 1).

The total content of catechins was 24.22 mg/mL. The highest amount of catechins was observed in the aqueous extract (13.08 mg/mL), followed by the other 20 % EtOH extract. According to the results, the part of the amount of total catechins out of phenolic compounds was 53.0 % (Table 1).

The total content of flavonoids was 16.84 mg/mL. The highest amount of flavonoids was observed in the aqueous extract (8.64 mg/mL), followed by the other EtOH extracts (Table 1). According to the results, the part of the amount of total flavonoids out of phenolic compounds was 35.0 % (Table 1).

Table 1

The quantitative content (mg/mL) of phenolic compounds, flavonoids, hydroxycinnamic acids derivatives, catechins, organic acids, a dry residue, and the antioxidant capacity calculated from the extraction of *R. plicatus* leaves (in the 1:20 ratio of the raw material/solvent)

Extractant	Dry residue, %	Total phenolic content calculated with reference to gallic acid	Total catechins calculated with reference to epigallocatechin-3-O-gallate	Total flavonoid content calculated with reference to rutin	Total content of hydroxycinnamic acid derivatives calculated with reference to chlorogenic acid	Total organic acids calculated with reference to citric acid	Antioxidant capacity, mmol-equiv./m _{dry weight}
distilled water	12.12 ±0.06	24.84 ±0.50	13.08 ±0.60	8.64 ±0.20	9.72 ±0.20	12.10 ±0.10	129.84 ±1.26
20 % EtOH	5.16 ±0.02	10.58 ±0.22	5.58 ±0.12	3.68 ±0.08	4.14 ±0.10	5.16 ±0.06	55.30 ±0.56
40 % EtOH	3.82 ±0.02	7.82 ±0.12	4.12 ±0.11	2.72 ±0.08	3.06 ±0.06	3.80 ±0.04	40.88 ±0.40
60 % EtOH	0.92 ±0.02	1.62 ±0.05	0.84 ±0.02	1.40 ±0.02	0.64 ±0.02	0.78 ±0.01	8.42 ±0.08
96 % EtOH	0.78 ±0.02	0.92 ±0.02	0.48 ±0.02	0.32 ±0.02	0.36 ±0.02	0.44 ±0.01	4.80 ±0.04
Chloroform	0.12 ±0.01	0.24 ±0.01	0.12 ±0.01	0.08 ±0.01	0.08 ±0.01	0.12 ±0.01	1.20 ±0.02
The amount of the total content of BAS	22.92	46.02	24.22	16.84	18.00	22.40	240.44

The total content of hydroxycinnamic acid derivatives was 18.00 mg/mL. The highest amount of hydroxycinnamic acid derivatives was observed in the aqueous extract (9.72 mg/mL), followed by the other EtOH extracts (Table 1). The part of the amount of total hydroxycinnamic acid derivatives out of phenolic compounds was 21.0 % (Table 1).

The aqueous extract had the highest content of organic acids (12.10 mg/mL), while other *R. plicatus* leaf extracts demonstrated much lower content of organic acids. The total content of organic acids was 22.40 mg/mL (Table 1).

The total antioxidant capacity of *R. plicatus* leaves was 240.44 mmol-equiv./m_{dry weight}. The antioxidant capacity increases in the following order of extracts: 96 % EtOH < 60 % EtOH < 40 % EtOH < 20 % EtOH < aqueous extract.

Table 2 shows that the total content of phenolic compounds was 10.00 mg/mL. The aqueous extract had the most significant content of phenolic compounds (3.70 mg/mL). Compared with the results of the study of *R. plicatus* leaves, we observed that the total amount of phenolic compounds was 4.54 times higher in the *R. plicatus* leaf extract than in fruits (Table 1).

The total content of anthocyanins was 9.60 mg/mL. The highest amount of anthocyanins was observed in the aqueous extract (3.56 mg/mL), followed by the other 20 % EtOH extract. According to the results, the part of the amount of total anthocyanins out of phenolic compounds was 96.0 % (Table 2).

Fruits of *R. plicatus*, unlike the leaves, do not contain flavonoids and hydroxycinnamic acid derivatives. However, *R. plicatus* fruits have anthocyanins compounds (Table 1, 2).

The total content of organic acids was 22.20 mg/mL. Other *R. plicatus* fruit extracts demonstrated much lower content of organic acids (Table 2).

The total antioxidant capacity of *R. plicatus* fruit was 71.20 mmol-equiv./m_{dry weight}. The antioxidant capacity increases in the following order of extracts: 96 % EtOH < 60 % EtOH < 40 % EtOH < 20 % EtOH < aqueous extract. Compared with the results of the study with the antioxidant capacity of *R. plicatus* leaves we observed that the total antioxidant capacity of *R. plicatus* leaves was 3.42 times higher in the *R. plicatus* fruits (Table 1, 2).

Next, we decided to evaluate the total antioxidant capacity of the raw material in one molar concentration since the comparison of the antioxidant capacity in different concentrations was not correct. For this, we obtained the amount of the extracts of blackberry leaves and fruits and combined them, and evaporated to the mass of the sample. After that, we estimated the antioxidant capacity in one molar concentration calculated with reference to gallic acid, namely in concentrations of 0.03 mol/L. According to the results presented in Table 3, it was shown that the antioxidant capacity of the total extract of blackberry fruits was 27 % higher than the antioxidant capacity of the total leaf extract.

The Pearson's (r) coefficients between antioxidant capacity and the total amount of phenolic compounds,

Table 2

The quantitative content (mg/mL) of anthocyanins, organic acids, a dry residue, and the antioxidant capacity calculated from the extraction of *R. plicatus* fruits (in the 1:20 ratio of the raw material/solvent)

Extractant	Dry residue, %	Total phenolic content calculated with reference to gallic acid	Total anthocyanins calculated with reference to cyanidine-3-O-glucoside	Total flavonoid content calculated with reference to rutin	Total content of hydroxycinnamic acid derivatives calculated with reference to chlorogenic acid	Total organic acids calculated with reference to citric acid	Antioxidant capacity, mmol-equiv./m _{dry weight}
distilled water	2.22 ±0.05	3.70 ±0.08	3.56 ±0.08	–	–	8.22 ±0.24	26.34 ±0.26
20 % EtOH	1.38 ±0.03	2.30 ±0.06	2.20 ±0.08	–	–	5.10 ±0.16	16.38 ±0.16
40 % EtOH	1.02 ±0.03	1.70 ±0.06	1.64 ±0.08	–	–	3.78 ±0.12	12.10 ±0.30
60 % EtOH	0.72 ±0.03	1.20 ±0.06	1.16 ±0.06	–	–	2.66 ±0.08	8.54 ±0.08
96 % EtOH	0.60 ±0.02	1.00 ±0.05	0.96 ±0.04	–	–	2.22 ±0.04	7.12 ±0.08
Chloroform	0.06 ±0.01	0.10 ±0.01ж	0.08 ±0.01	–	–	0.22 ±0.01	0.72 ±0.01
The amount of the total content of BAS	6.02	10.00	9.60	–	–	22.20	71.20

catechins, flavonoids, hydroxycinnamic acids derivatives, and organic acids of *R. plicatus* leaves were 0.9750, 0.9780, 0.9800, 0.8120 and 0.6500, respectively (Table 4).

In the case of *R. plicatus* fruits, the Pearson's (r) coefficients between the antioxidant capacity and the total amount of phenolic compounds, anthocyanins, and organic acids were 0.9890, 0.9990, and 0.6020, respectively (Table 5).

In our previous study [18], we developed and described the method of the sequential exhaustive extraction. This approach involves treating the same plant material with solvents of varying polarity, for example, distilled water as a highly polar solvent and ethanol solutions of different concentrations as less polar solvents. Such stepwise exhaustive extraction makes it possible to fully isolate both hydrophilic and lipophilic biologically active substances (BAS). In this procedure, the plant material was not dried after each extraction

Table 3

The level of the total antioxidant capacity of extracts from *R. plicatus* fruits and leaves, and the standard epigallocatechin-3-O-gallate in the concentration of 0.03 mol/L

Sample	Concentration, mol/L	Antioxidant capacity, mmol-equiv./m _{dry res.} ±SD
<i>R. plicatus</i> fruit extract	0.03 ^a	35.60±1.00
<i>R. plicatus</i> leaf extract		26.00±1.00
Epigallocatechin-3-O-gallate		30.78±1.00

Notes: SD – standard deviation, n=3, a – the molar concentration of blackberry leaf and fruit extracts was calculated as total phenolic compounds calculated with reference to gallic acid

Table 4

The Pearson's (r) correlation coefficient between the antioxidant capacity and the content of biologically active compounds in extracts of *R. plicatus* leaves

	Total phenolic content	Total catechin content	Total flavonoid content	Total content of hydroxycinnamic acid derivatives	Total content of organic acids
Antioxidant capacity	0.9750	0.9780	0.9800	0.8120	0.6500

Table 5

The Pearson's (r) correlation coefficient between the antioxidant capacity and the content of biologically active compounds in extracts of *R. plicatus* fruits

	Total phenolic content	Total anthocyanin content	Total content of organic acids
Antioxidant capacity	0.9890	0.9990	0.6020

step; therefore, the amount of the solvent absorbed by the raw material was taken into account. Earlier, we determined the absorption coefficient of the raw material for different solvents.

The antioxidant capacity of the extracts obtained was evaluated using the potentiometric method selected for its high sensitivity, rapid analysis, and relatively low cost of equipment and reagents [19]. Nevertheless, to substantiate the extraction conditions, specific acceptance criteria are required. According to the literature, the most common criterion is the maximum yield of phenolic and extractive compounds. We suggest using the total antioxidant capacity of the raw material as a more appropriate criterion for selecting optimal extraction conditions. This is justified, first, by the strong positive correlation between the antioxidant capacity and the content of phenolic compounds, and second, by the fact that measuring the antioxidant capacity is less time-consuming

than determining the content of BAS and extractive substances. The term "the total antioxidant capacity of the raw material" refers to the cumulative antioxidant activity of all hydrophilic and lipophilic BAS present in the sample.

Conclusions and prospects of further research.

The total antioxidant capacity of *R. plicatus* leaves and fruits was determined using the potentiometric method. The analysis of biologically active substances and the antioxidant capacity of *R. plicatus* extracts demonstrated that the aqueous extract contained a significant amount of biologically active compounds, as well as exhibited a pronounced antioxidant capacity. The quantification showed that catechins were the main group among the phenolic compounds in *R. plicatus* leaves, while anthocyanins predominated in fruits. The correlation analysis revealed a strong positive linear relationship between the antioxidant capacity and the content of phenolic compounds, flavonoids, catechins and anthocyanins in the case of fruits, while the weakest correlation was observed for organic acids. The total antioxidant capacity of *R. plicatus* leaves was higher than that of fruits; however, when compared at the same molar concentration, the fruits exhibited a greater antioxidant capacity. These results can be used to develop optimal technologies for producing drugs based on *R. plicatus* leaf and fruit extracts.

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

REFERENCES

1. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives / Y. A. Hajam et al. *Cells*. 2022. Vol. 11, № 3. P. 552. DOI: 10.3390/cells11030552.
2. Merry T. L., Ristow M. Mitohormesis in exercise training. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016. Vol. 98. P. 123–130. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.032.
3. Phaniendra A., Jestadi D. B., Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2014. Vol. 30, № 1. P. 11–26. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0.
4. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases / M. Sharifi-Rad et al. *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. P. 694. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694.
5. Rubus Fruticosus L.: Constituents, Biological Activities and Health Related Uses / M. Zia-Ul-Haq et al. *Molecules*. 2014. Vol. 19, № 8. P. 10998–11029. DOI: 10.3390/molecules190810998.
6. Anthocyanins from Rubus fruticosus L. and Morus nigra L. Applied as Food Colorants: A Natural Alternative / E. N. Vega et al. *Plants*. 2021. Vol. 10, № 6. P. 1181. DOI: 10.3390/plants10061181.
7. Hypoglycaemic, hypolipidaemic and antioxidant effects of blackberry beverage consumption in streptozotocin-induced diabetic rats / G. Azofeifa et al. *Journal of Functional Foods*. 2016. Vol. 26. P. 330–337. DOI: 10.1016/j.jff.2016.08.007.
8. Phytochemicals Determination, and Antioxidant, Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of Blackberry Fruits / L. Gil-Martínez et al. *Foods*. 2023. Vol. 12, № 7. P. 1505. DOI: 10.3390/foods12071505.
9. Krzepińko A., Prażak R., Świącilo A. Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Raspberry, Blackberry and Raspberry-Blackberry Hybrid Leaf Buds. *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 2. P. 327. DOI: 10.3390/molecules26020327.
10. Rubus fruticosus (blackberry) use as an herbal medicine / R. Verma et al. *Pharmacognosy Reviews*. 2014. Vol. 8, № 16. P. 101. DOI: 10.4103/0973-7847.134239.
11. Gawron-Gzella A., Dudek-Makuch M., Matławska I. Dpph Radical Scavenging Activity and Phenolic Compound Content in Different Leaf Extracts from Selected Blackberry Species. *Acta Biologica Cracoviensia Series Botanica*. 2012. Vol. 54, № 2. DOI: 10.2478/v10182-012-0017-8.
12. Phenolic Content and Antioxidant Activity of Raspberry and Blackberry Cultivars / E. Sariburun et al. *Journal of Food Science*. 2010. Vol. 75, № 4. P. 328–335. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01571.x.
13. Analysis of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in Wild Blackberry Fruits / J. Oszmiański et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16, № 12. P. 14540–14553. DOI: 10.3390/ijms160714540.
14. Державна фармакопея України : у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 724 с.

15. Determination of catechins in green tea leaves by HPLC compared to spectrophotometry / O. Y. Maslov et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2021. Vol. 19, № 3(75). P. 28–33. DOI: 10.24959/ophcj.21.238177.
16. Development and validation potentiometric method for determination of antioxidant activity of epigallocatechin-3-O-gallate / O. Y. Maslov et al. *Pharmacology online*. 2021. № 2. P. 35–42. URL: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A005_Maslow.pdf (Date of access: 15.04.2025).
17. Mukaka M. A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*. 2012. Vol. 24, № 3. P. 69–71.
18. Study of total antioxidant activity of green tea leaves (*Camellia sinensis* L.) / O. Maslov et al. *Herba Polonica*. 2022. Vol. 68, № 1. P. 1–9. DOI: 10.2478/hepo-2022-0003.
19. Маслов О. Й. Фітохімічне дослідження та стандартизація лікарських засобів з антиоксидантною активністю з листя зеленого чаю : дис. ... д-ра філософії / НФаУ. Харків : НФаУ, 2022. 199 с.

REFERENCES

1. Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., Pramodh, S., Alsulimani, A., Alkhanani, M. F., Harakeh, S., Hussain, A., Haque, S., & Reshi, M. S. (2022). Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*, 11(3), 552. <https://doi.org/10.3390/cells11030552>
2. Merry, T. L., & Ristow, M. (2016). Mitohormesis in exercise training. *Free Radical Biology and Medicine*, 98, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.032>
3. Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2014). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
4. Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. E., Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 694. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
5. Zia-Ul-Haq, M., Riaz, M., De Feo, V., Jaafar, H., & Moga, M. (2014). Rubus Fruticosus L.: Constituents, Biological Activities and Health Related Uses. *Molecules*, 19(8), 10998–11029. <https://doi.org/10.3390/molecules190810998>
6. Vega, E. N., Molina, A. K., Pereira, C., Dias, M. I., Heleno, S. A., Rodrigues, P., Fernandes, I. P., Barreiro, M. F., Stojković, D., Soković, M., Carcho, M., Barreira, J. C. M., Ferreira, I. C. F. R., & Barros, L. (2021). Anthocyanins from Rubus fruticosus L. and Morus nigra L. Applied as Food Colorants: A Natural Alternative. *Plants*, 10(6), 1181. <https://doi.org/10.3390/plants10061181>
7. Azofeifa, G., Quesada, S., Navarro, L., Hidalgo, O., Portet, K., Pérez, A. M., Vaillant, F., Pouchet, P., & Michel, A. (2016). Hypoglycaemic, hypolipidaemic and antioxidant effects of blackberry beverage consumption in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Functional Foods*, 26, 330–337. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.08.007>
8. Gil-Martínez, L., Mut-Salud, N., Ruiz-García, J. A., Falcón-Piñero, A., Maijó-Ferré, M., Baños, A., De la Torre-Ramírez, J. M., Guilmón, E., Verardo, V., & Gómez-Caravaca, A. M. (2023). Phytochemicals Determination, and Antioxidant, Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of Blackberry Fruits. *Foods*, 12(7), 1505. <https://doi.org/10.3390/foods12071505>
9. Krzepiło, A., Prazák, R., & Świącilo, A. (2021). Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Raspberry, Blackberry and Raspberry-Blackberry Hybrid Leaf Buds. *Molecules*, 26(2), 327. <https://doi.org/10.3390/molecules26020327>
10. Verma, R., Gangrade, T., Ghulaxe, C., & Punasiya, R. (2014). Rubus fruticosus (blackberry) use as an herbal medicine. *Pharmacognosy Reviews*, 8(16), 101. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.134239>
11. Gawron-Gzella, A., Dudek-Makuch, M., & Matławska, I. (2012). Dpph Radical Scavenging Activity and Phenolic Compound Content in Different Leaf Extracts from Selected Blackberry Species. *Acta Biologica Cracoviensis Series Botanica*, 54(2). <https://doi.org/10.2478/v10182-012-0017-8>
12. Sariburun, E., Şahin, S., Demir, C., Türkben, C., & Uylaşer, V. (2010). Phenolic Content and Antioxidant Activity of Raspberry and Blackberry Cultivars. *Journal of Food Science*, 75(4), 328–335. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01571.x>
13. Oszmiański, J., Nowicka, P., Teleszko, M., Wojdyło, A., Cebulak, T., & Oklejewicz, K. (2015). Analysis of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity in Wild Blackberry Fruits. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 14540–14553. <https://doi.org/10.3390/ijms160714540>
14. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv. (2014). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy: u 3 t. (2-he vyd.)*.
15. Maslov, O. Y., Komisarenko, M. A., Kolisnyk, Y. S., & Kostina, T. A. (2021). Determination of catechins in green tea leaves by HPLC compared to spectrophotometry. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 19(3(75)), 28–33. <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.238177>
16. Maslov, O., Kolisnyk, S., Komissarenko, N., & Kostina, T. (2021). Development and validation potentiometric method for determination of antioxidant activity of epigallocatechin-3-O-gallate. *Pharmacology online*, (2), 35–42. https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A005_Maslow.pdf
17. Mukaka, M. (2012). A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*, 24(3), 69–71.
18. Maslov, O., Kolisnyk, S., Komisarenko, M., & Golik, M. (2022). Study of total antioxidant activity of green tea leaves (*Camellia sinensis* L.). *Herba Polonica*, 68(1), 1–9. <https://doi.org/10.2478/hepo-2022-0003>
19. Maslov, O. Y. (2022). *Fitokhimichne doslidzhennia ta standartyzatsiia likarskykh zasobiv z antyoksydantnoiu aktyvnistiu z lystia zelenoho chaju* [Dys. d-ra filosofii, Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet]. Elektronnyi arkhiv Natsionalnoho farmatsevtichnoho universytetu <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/28819>

Відомості про авторів:

А. О. Марченко, аспірант кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: chemistry29@meta.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8616-0410>

М. А. Комісаренко, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: a0503012358@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-8151>

О. Ю. Маслов, Ph.D., асистент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: alexmaslov392@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-0934>

С. В. Колісник, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: s_kolesnik@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-6064>

Information about the authors:

A. O. Marchenko, Ph.D. student of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: chemistry29@meta.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8616-0410>

M. A. Komisarenko, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: a0503012358@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-8151>

O. Yu. Maslov, PhD, Teaching Assistant of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine. E-mail: alexmaslov392@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-0934>

S. V. Kolisnyk, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: s_kolesnik@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6057-3447>

Надійшла до редакції 08.09.2025 р.

О. Я. Міщенко¹, О. В. Андріяненков¹, Є. В. Бондарєв¹, Ю. І. Грешко², Д. С. Вулийчук²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Аналіз обізнаності клінічних фармацевтів про побічні реакції бета-лактамних антибіотиків: фокус на перехресну реактивність

Мета дослідження – оцінка рівня обізнаності слухачів (клінічних фармацевтів) підвищення кваліфікації зі спеціалізації «Клінічна фармація» про побічні реакції бета-лактамних антибіотиків і рівень перехресної реактивності між цими препаратами.

Матеріали та методи. Нами було розроблено анкету та проведено анонімне добровільне дистанційне анкетування 34 слухачів спеціалізації «Клінічна фармація». Інструмент опитування – анкета, що містила запитання із кількома варіантами відповідей для оцінювання знань щодо ПР бета-лактамних антибіотиків, призначення яких є вагомою складовою від усіх призначень антимікробних препаратів, та умов їхнього запобігання. Надійність і валідність запитань анкети були попереднього оцінені експертами групи, які не брали участь в анкетуванні.

Результати та їхнє обговорення. В анкетуванні брали учасники, які працюють на посаді клінічного фармацевта у клінічних закладах охорони здоров'я. Було визначено, що 62 % опитаних мають стаж роботи на вказаній посаді до 3 років, 32 % – понад 10 років і 6 % респондентів зі стажем роботи на посаді клінічного фармацевта від 3 до 5 років. Установлено, що клінічні фармацевти добре знають групи бета-лактамних антибіотиків та більшість з них добре обізнані з побічними реакціями цих препаратів. Більшість респондентів визначили значущість алергічних реакцій та наявність високого ризику перехресної реактивності між групами бета-лактамних антибіотиків, що не узгоджується з актуальними науковими даними. Тільки 53 % респондентів правильно знають, що основним фактором алергічних реакцій на цефалоспори є бічні ланцюги хімічної структури препаратів, а 59 % респондентів правильно назвали цефалоспори, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів, і тому може бути значна перехресна реактивність між цими агентами. Більшість 85 % опитуваних хибно вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами є значною і водночас більшість 73 % правильно обізнані щодо низького ризику перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами; 50 % клінічних фармацевтів правильно вказали цефтазидим як препарат, на який існує перехресна реактивність з азтреонамом.

Висновки. Отримані результати свідчать, про добру обізнаність клінічних фармацевтів з побічними реакціями бета-лактамних антибіотиків і про відсутність точних знань щодо факторів та величини ризику перехресної реактивності між цими препаратами, що свідчить про доцільність постійного оновлення й удосконалення знань вже на етапі післядипломної освіти.

Ключові слова: клінічні фармацевти; бета-лактамні антибіотики; побічні реакції; перехресна реактивність.

О. Ya. Mishchenko¹, O. V. Andriianenkov¹, E. V. Bondariev¹, Yu. I. Greshko², D. S. Vulychuk²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Analysis of clinical pharmacists' awareness on adverse effects of beta-lactam antibiotics: focus on cross-reactivity

Aim. To assess the level of awareness of students (clinical pharmacists) of advanced training in the specialization "Clinical Pharmacy" about adverse reactions of beta-lactam antibiotics and the level of cross-reactivity between these drugs.

Materials and methods. We developed a questionnaire and conducted an anonymous voluntary remote survey of 34 students specializing in "Clinical Pharmacy". The survey instrument was a questionnaire containing multiple-choice questions to assess knowledge about the adverse reactions of beta-lactam antibiotics, which prescription was a significant component of all prescriptions of antimicrobial drugs, and the conditions for their prevention. The reliability and validity of the questionnaire questions were previously assessed by experts from the group who did not participate in the survey.

Results. The survey included participants working as clinical pharmacists in clinical healthcare institutions. It was determined that 62 % of respondents had up to 3 years of work experience in the specified position, 32 % had more than 10 years of work experience, and 6 % of respondents had 3 to 5 years of experience as a clinical pharmacist. It was found that clinical pharmacists were well aware of the groups of beta-lactam antibiotics, and most of them were well aware of the adverse reactions of these drugs. Most respondents identified the significance of allergic reactions and the presence of a high risk of cross-reactivity between groups of beta-lactam antibiotics, which was not consistent with current scientific data. Only 53 % of respondents correctly knew that the main factor in allergic reactions to cephalosporins was the side chains of the chemical structure of the drugs, and 59 % of respondents correctly named

cephalosporins with side chains similar to penicillins, and therefore, there might be significant cross-reactivity between these agents. The majority of 85 % of respondents mistakenly believed that the frequency of cross-reactivity between penicillins and carbapenems was significant, and at the same time, the majority of 73 % participants were correctly aware of the low risk of cross-reactivity between penicillins and monobactams, while 50 % of clinical pharmacists correctly indicated ceftazidime as a drug that had cross-reactivity with aztreonam.

Conclusions. The results obtained show that clinical pharmacists are well aware of the adverse reactions of beta-lactam antibiotics and the lack of accurate knowledge about the factors and the risk of cross-reactivity between these drugs, which indicates the feasibility of constant updating and improvement of knowledge already at the stage of postgraduate education.

Keywords: clinical pharmacists; beta-lactam antibiotics; adverse reactions; cross-reactivity.

Вступ. Антимікробні препарати (АМП), зокрема група бета-лактамів, належать до найчастіше призначуваних ліків, приблизно 38–85 % госпіталізованих пацієнтів отримують призначення принаймні одного такого препарату [1-3]. Антимікробна терапія є важливою для лікування або профілактики інфекційних захворювань, проте добре відомо, що надмірне або необґрунтоване використання АМП спричиняє резистентності до них та побічні реакції (ПР), пов'язані з ними [1, 4]. ПР можуть призвести до госпіталізації, тривалого перебування в лікарні, інвалідності або навіть смерті [5], а використання АМП неминуче пов'язано з такими потенційно побічними ефектами, як алергічні реакції, шлунково-кишкова токсичність, нефро-, гепато- та нейротоксичність, деяким з них можна запобігти [1].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) запровадила програму адміністрування антимікробними препаратами (ААМП), яка полягає у втручанні, спрямованому на сприяння їхньому оптимальному використанню, як глобальному плані дій [6]. Головною метою ААМП є вирішення зростаючої проблеми резистентності до АМП, а також допомога у зменшенні частоти ПР, пов'язаних з їхнім застосуванням, шляхом запобігання їхнього неналежного використання. Окремі наукові публікації свідчать, що частота виникнення ПР, пов'язаних з АМП, у результаті запровадження адміністрування знизилась [7]. Важливою складовою ефективності ААМП є наявність висококваліфікованих клінічних фармацевтів, які разом з лікарями здійснюють цю роботу, їхня якісна освітня підготовка та безперервний професійний розвиток, зокрема й у сфері обізнаності про можливі ПР АМП та заходи їхньому запобіганню.

Враховуючи вищевикладене, **метою** дослідження було оцінити рівень обізнаності слухачів (клінічних фармацевтів) підвищення кваліфікації зі спеціалізації «Клінічна фармація» про ПР бета-лактамічних АМП.

Матеріали та методи. Нами було розроблено анкету та проведено анонімне добровільне дистанційне анкетування 34 слухачів спеціалізації «Клінічна фармація». Інструмент опитування – анкета, що містила 25 запитань з кількома варіантами відповідей для оцінювання знань щодо ПР бета-лактамічних антибіотиків (БЛАБ), призначення яких є вагомою складовою від усіх призначень АМП, та умов їхньому запобіганню. Надійність і валідність запитань анкети були попереднього оцінені експертами групи, які не брали участь в анкетуванні.

Результати та їхнє обговорення. В анкетуванні брали участь 34 учасники, які працюють на посаді клінічного фармацевта у клінічних закладах охорони здоров'я. Було визначено (рис. 1), що 62 % опитаних мають стаж роботи на вказаній посаді до 3 років, 32 % – понад 10 років і 6 % респондентів зі стажем роботи клінічного фармацевта від 3 до 5 років.

Першим питанням анкети було вибрати з-поміж наведених підгруп АМП ті, що належать до бета-лактамів. Усі 100 % опитаних правильно вказали ці підгрупи: пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми та монобактами.

Наступним питанням було визначення найбільш характерних ПР для антибіотиків з групи пеніцилінів. Отримані результати наведені на рис. 2.

Більшість опитуваних добре обізнані з ПР пеніцилінів. 97,1 % респондентів вказали на можливий розвиток дисбіозу і можливий розвиток діареї (79,4 %), 94,1 % – про наявність алергічних реакцій у разі застосування пеніцилінів і 55,9 % знають про перехресну алергію до інших БЛАБ. Обізнані з гепатотоксичними ефектами пеніцилінів 52,9 % респондентів, з нефротоксичними та гематотоксичними ПР відповідно 44,1 %. Тобто можна констатувати, що більше половини опитуваних обізнані з найбільш характерними ПР пеніцилінів. Від 5,9 до 2,9 % респондентів помилково вказали ПР (синдром червоної людини, катаболічна дія та кардіотоксичність), що не притаманні антибіотикам з групи пеніцилінів. Про нейротоксичність пеніцилінів знають 5,9 % опитуваних.

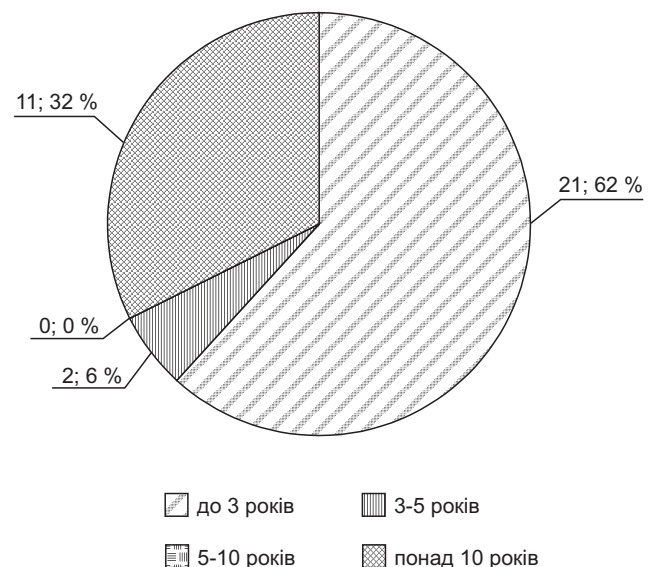


Рис. 1. Розподіл опитуваних за тривалістю роботи на посаді клінічного фармацевта у клінічному закладі охорони здоров'я

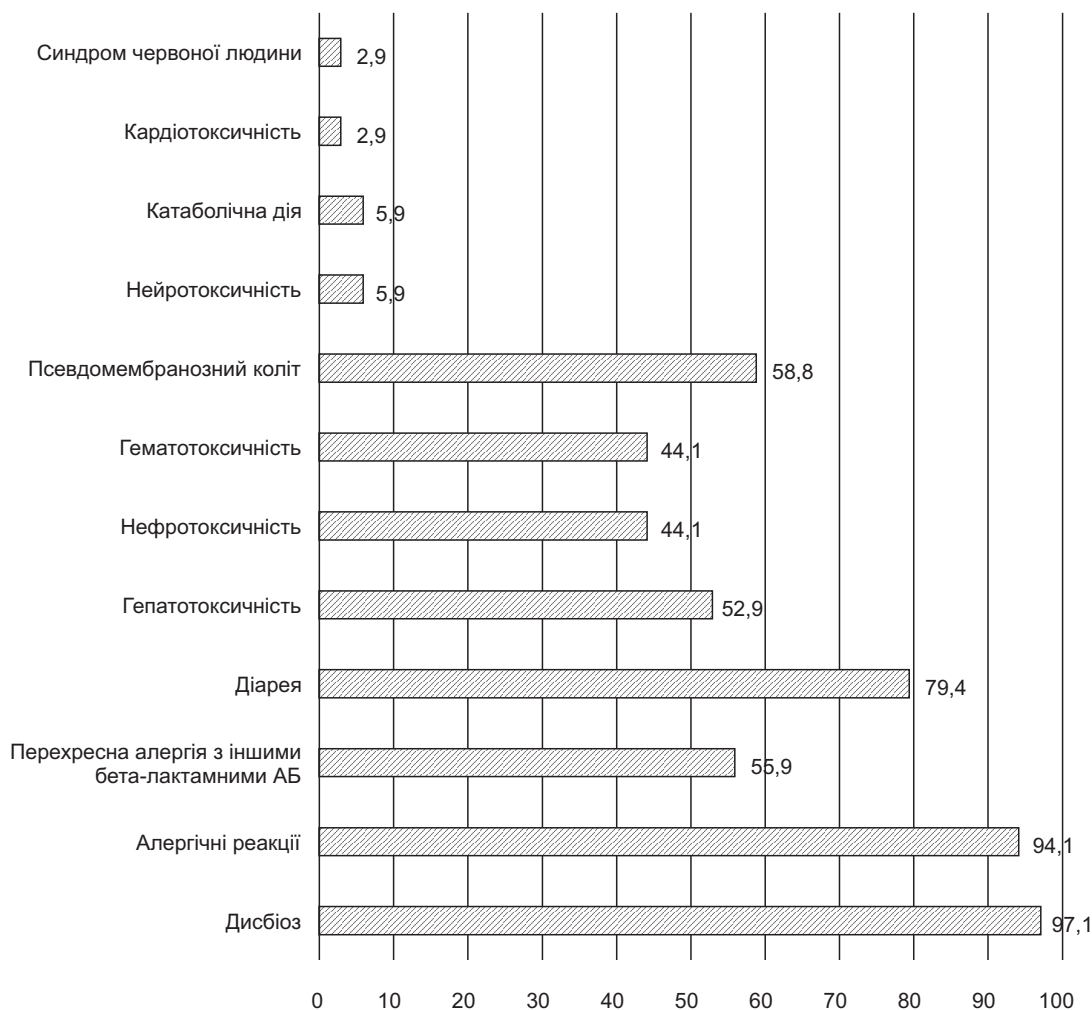


Рис. 2. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР пеніцилінів

Наступним було питання щодо ПР цефалоспоринов (рис. 3).

Аналіз відповідей опитуваних щодо ПР АБ з групи цефалоспоринов показав, що більшість респондентів правильно вказали на найбільш характерні ПР для цефалоспоринов: дисбіоз – 91,2 %; алергічні реакції – 88,2 %; перехресні алергічні реакції з іншими БЛАБ – 61,8 %; діарея – 76,5 %; гепатотоксичні ПР – 61,8 %; нефротоксичні ПР – 67,6 %; гематотоксичні ПР – 73,5 %, псевдомембранозний коліт – 70,6 %. Про нейротоксичні ПР цефалоспоринов знають лише 5,9 % опитуваних. Від 5,9 до 2,9 % респондентів вказали ПР (синдром червоної людини, катаболічна дія та хондротоксичність), що не притаманні антибіотикам з групи цефалоспоринов.

Більшість респондентів правильно вказали на найбільш характерні ПР карбапенемів (рис. 4): дисбіоз – 94,1 %; алергічні реакції – 88,2 %; перехресні алергічні реакції з іншими БЛАБ – 73,5 %; діарея – 73,5 %; гепатотоксичні ПР – 79,4 %; нефротоксичні ПР – 67,6 %; гематотоксичні ПР – 61,8 %; псевдомембранозний коліт – 58,8 %. Про нейротоксичні ПР цефалоспоринов знають лише 11,8 % опитуваних. 32,4 % опитуваних вказали на можливі психічні розлади від застосування карбапенемів. Від 5,9 до 2,9 % респондентів неправильно вказали ПР: гіпоплазію емалі

зубів та кардіотоксичність, що не притаманні антибіотикам з групи карбапенемів.

Аналіз відповідей опитуваних щодо ПР монобактамів показав (рис. 5), що більшість респондентів правильно вказали на найбільш характерні ПР для цефалоспоринов: дисбіоз – 91,2 %; алергічні реакції – 91,2 %; перехресні алергічні реакції з іншими БЛАБ – 55,9 %; діарея – 64,7 %; гепатотоксичні ПР – 70,6 %; нефротоксичні ПР – 47,1 %; гематотоксичні ПР – 47,1 %; псевдомембранозний коліт – 35,3 %. Про нейротоксичні ПР монобактамів знають 11,8 % опитуваних. Від 5,9 до 2,9 % респондентів неправильно вказали на такі ПР: гіпоплазія емалі зубів та психічні розлади, які характерні для антибіотиків з групи тетрациклінів.

Аналіз отриманих відповідей свідчить, що більшість клінічних фармацевтів обізнані щодо основних ПР бета-лактамних антибіотиків, з-поміж яких 88,2–94,1 % респондентів зазначили алергічні реакції і від 55,9 до 73,5 % опитуваних вказали на наявність перехресної алергії (реактивності) між різними підгрупами бета-лактамних антибіотиків, що, за сучасними даними, є помилковим. Зважаючи на це, наступні питання анкети були спрямовані на визначення обізнаності щодо перехресної реактивності між β-лактамами.

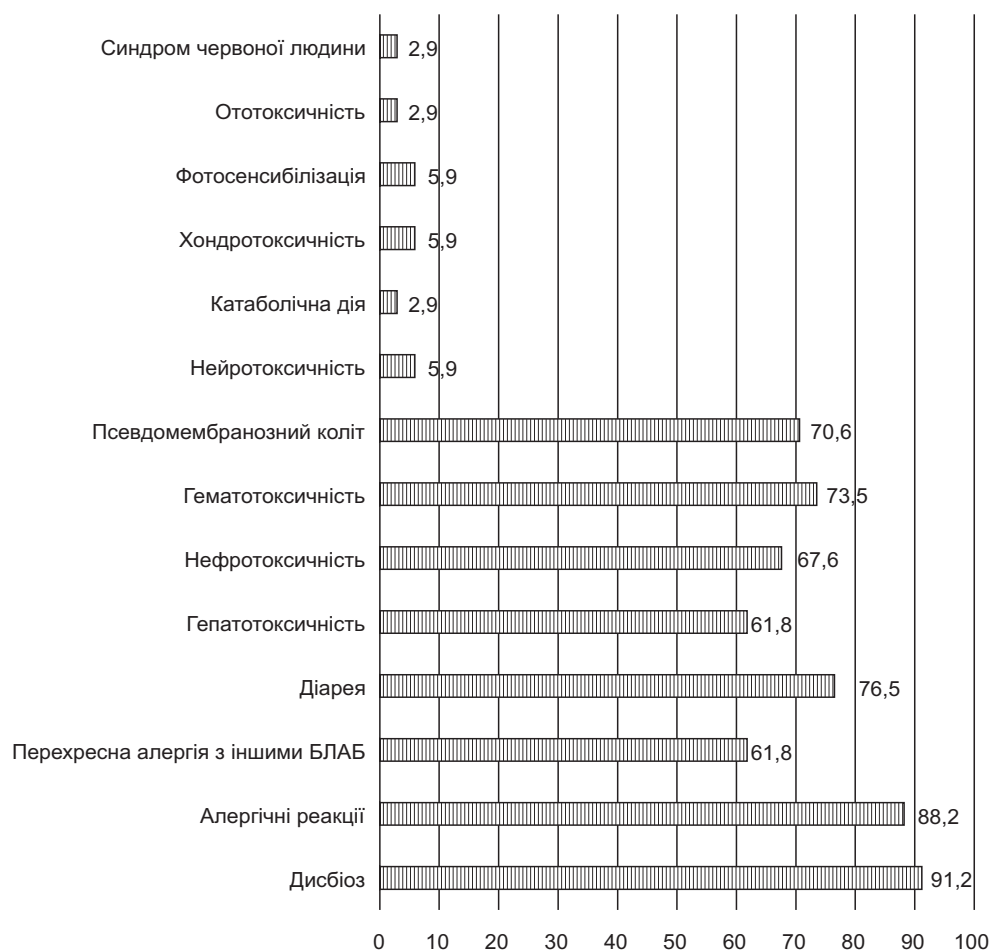


Рис. 3. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР цефалоспоринів

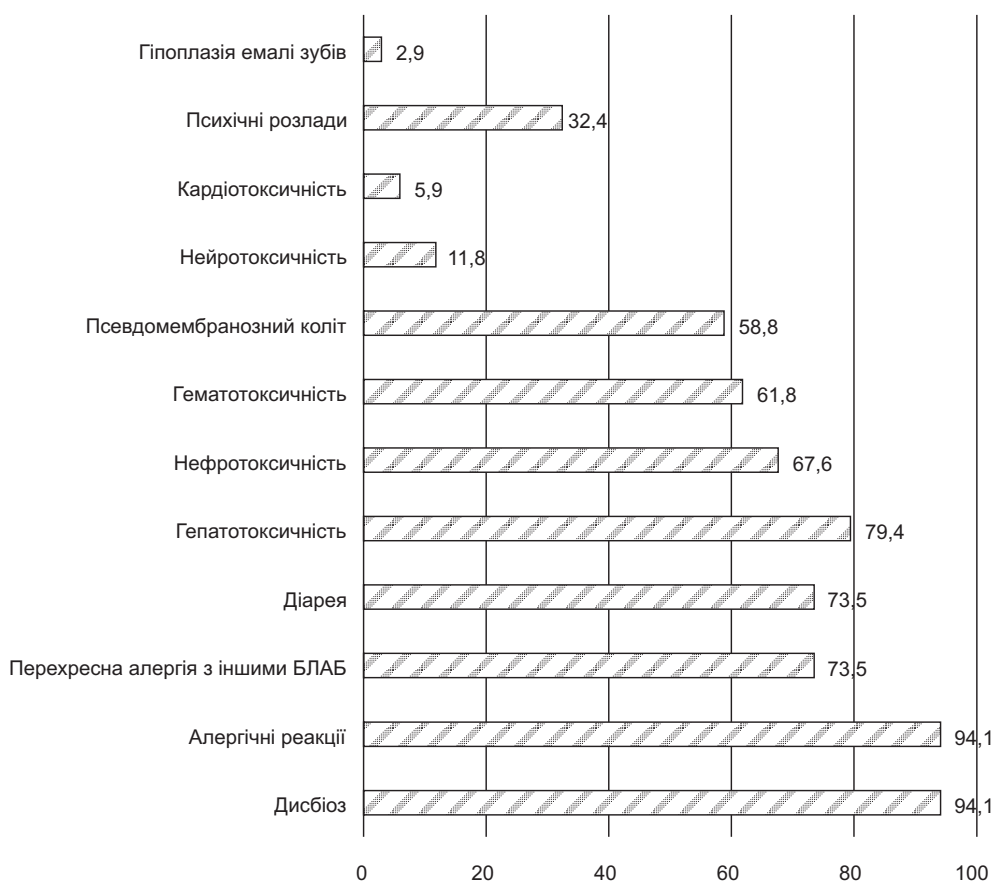


Рис. 4. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР карбапенемів

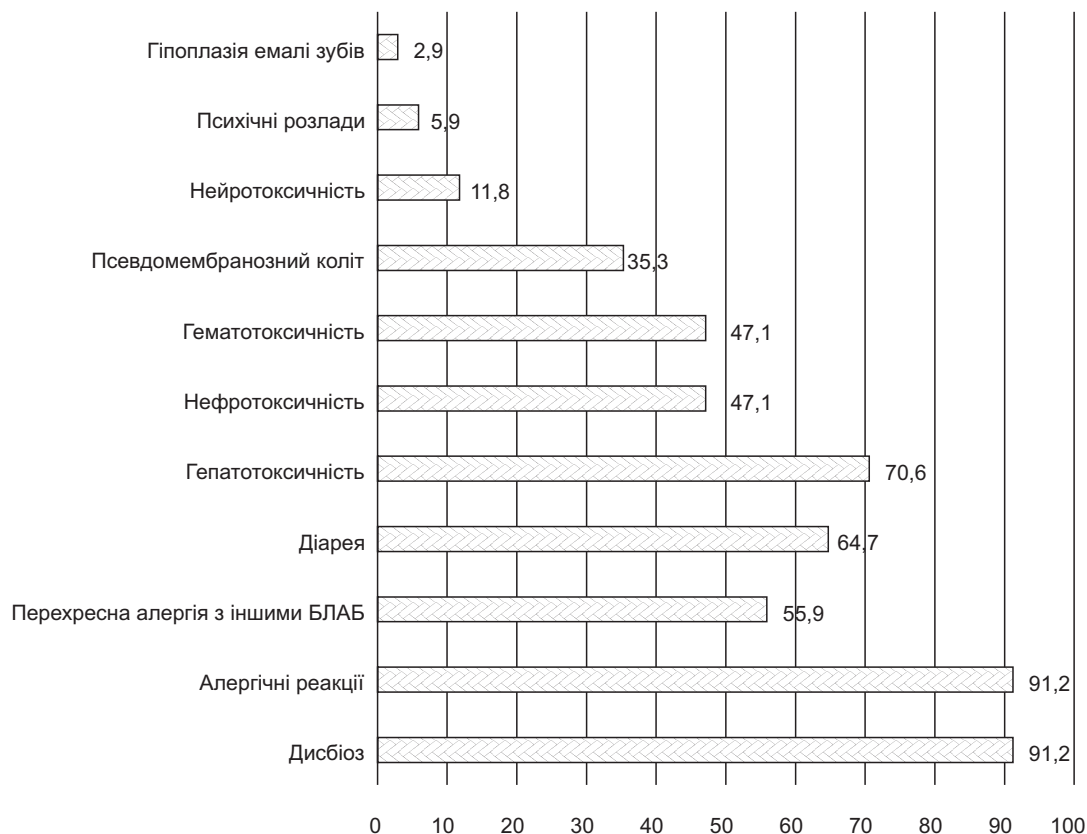


Рис. 5. Розподіл відповідей опитуваних щодо ПР монобактамів

58,9 % респондентів вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та цефалоспорином становить понад 30 %, що є помилковим. Питання перехресної реактивності між β -лактамами, зокрема між пеніцилінами та цефалоспорином, тривалий час було предметом суперечок, які були вирішені лише нещодавно. Широко згадуваний у багатьох публікаціях рівень 10 % перехресної реактивності між антибіотиками двох груп бета-лактамів, ймовірно, походить із ранніх публікацій [8, 9], які повідомили про алергічні реакції на цефалоспорины у 7,7–8,1 % пацієнтів з алергією на пеніцилін. Проте у цих ранніх дослідженнях існувала низка недоліків, а саме: визначення алергії на пеніцилін були нечіткими (повідомлення пацієнтів), важливість структури цефалоспорины на той час не була відома. Результати нового мета-аналізу ризику перехресної реактивності за належним чином охарактеризованої та визначеної алергії на пеніцилін висвітлюють зовсім іншу картину [10]. У цьому дослідженні автори визначили шість досліджень (47 284 пацієнти), що оцінювали перехресну реактивність між пеніцилінами та цефалоспорином у пацієнтів із зареєстрованою алергією на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі, та чотири дослідження (1831 пацієнт), які пройшли шкірні проби з пеніциліном. Результати чітко вказували на те, що за наявності алергії на пеніцилін або амоксицилін в анамнезі існує підвищений ризик алергії лише на цефалотин, цефалоридин та цефалексин (ЦФ першої генерації), тоді як підвищеного ризику алергії на цефпрозил, цефподоксим, цефтазидим та цефуроксим не існувало [10]. Подальші дослідження

метаболізму цефалоспоринов та моноклональних антитіл до цефалоспоринов, показали, що бічні ланцюги цефалоспорины є основним фактором алергічних реакцій [11, 12].

Аналіз відповідей на запитання «Що є основним фактором алергічних реакцій цефалоспоринов (ЦФ)?» показав (рис. 6), що тільки 53 % респондентів правильно вказали, що це бічні ланцюги хімічної структури цефалоспоринов. 47 % респондентів помилково вважають, що визначальним фактором є наявність бета-лактамного кільця у структурі АБ, що й визначає хибну думку про високий рівень перехресної реактивності між пеніцилінами і всіма цефалоспорином, а не окремими представниками цієї групи.

Результати оцінки обізнаності клінічних фармацевтів про окремі цефалоспорины, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів, і тому очікується значна перехресна реактивність між цими агентами (рис. 7), свідчать про те, що 59 % респондентів правильно відповіли стосовно таких цефалоспоринов першої генерації, як цефалексин, цефалоридин та цефалотин.

З практичного погляду це є дуже важливим аспектом, оскільки дає можливість адекватного вибору антибіотика в певних умовах його обмеження.

Подальші питання були спрямовані на оцінку обізнаності респондентів щодо ризику перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами і між пеніцилінами та монобактамами. Результати останніх досліджень, в яких використовувалися як стандартні шкірні проби з пеніциліном, так і власні шкірні проби з карбапенемом для визначення алергії,



Рис. 6. Розподіл відповідей на запитання «Що є основним фактором алергічних реакцій цефалоспоринів (ЦФ)?»

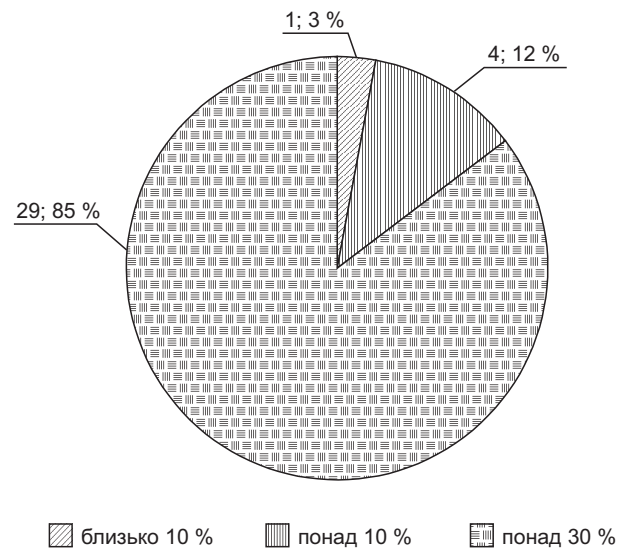


Рис. 8. Розподіл відповідей щодо частоти перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами



Рис. 7. Розподіл відповідей про цефалоспоринові антибіотики, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів

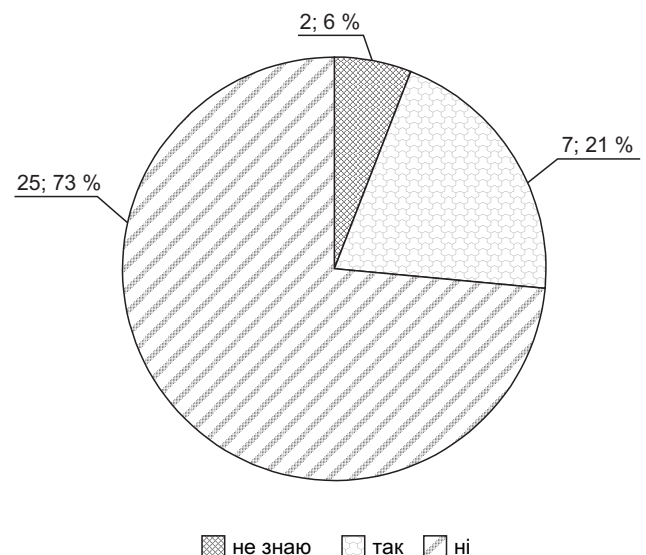


Рис. 9. Розподіл відповідей на запитання «Чи існує великий ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами?»

а потім ще пробна доза карбапенему, свідчать про перехресну реактивність близько 1 %, причому всі пацієнти з негативним результатом шкірної проби на карбапенем переносили дозу [13]. Тобто можна рекомендувати проводити шкірні проби на пеніцилін у пацієнтів з алергією на карбапенем та використовувати карбапенем у пацієнтів без реакції на шкірні проби [14].

Результати нашої оцінки свідчать (рис. 8), що 85 % опитуваних вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами становить понад 30 %, що не узгоджується з останніми даними.

За результатами відповідей на запитання: «Чи існує великий ризик перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами?» (рис. 9), 73 % респондентів вважають такий ризик високим, що є хибним.

Азтреонам та інші монобактами мають унікальну структуру, яка є слабкоімунногенною і не вступає

в перехресну реакцію з пеніциліном та цефалоспорином, їх можна безпечно вводити пацієнтам з документованою алергією на ці препарати [14, 15]. Ізольована гіперчутливість до азтреонаму трапляється і пов'язана з антитілами, спрямованими на бічний ланцюг азтреонаму [15], то ж важливо знати про бета-лактамі АБ з подібним бічним ланцюгом, таким є цефтазидим. Оцінка обізнаності клінічних фармацевтів щодо цього (рис. 10) свідчить, що 50 % з них знають про це.

Отже, перехресна реактивність між β -лактамами справді має місце, однак, за винятком перехресної реактивності всередині представників групи пеніцилінів, її поширеність перебільшується багатьма лікарями та фармацевтами [16], про що свідчать отримані результати нашого дослідження. Крім того, отримані результати свідчать про досить малу обізнаність клінічних фармацевтів щодо факторів, які визначають наявність перехресної реактогенності між

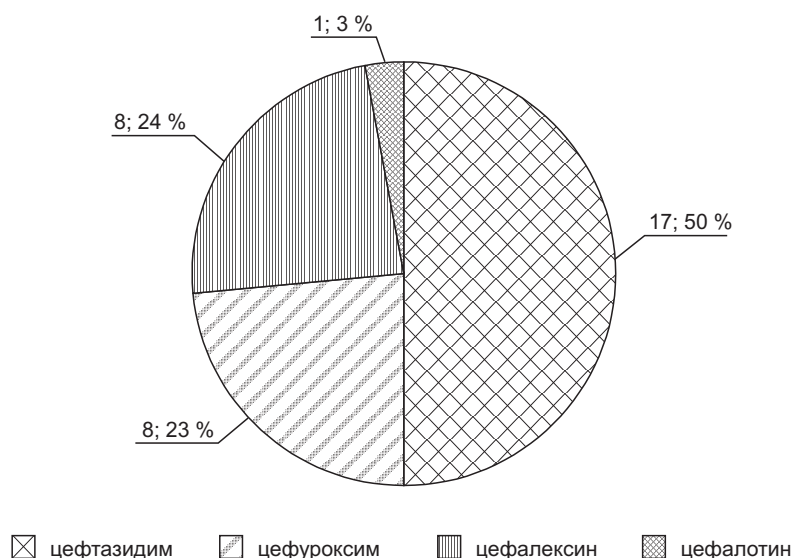


Рис. 10. Розподіл відповідей про цефалоспориновий АБ, на який існує перехресна реактогенність з азтреонамом

бета-лактамами антибіотиками, та щодо різного ризику такої реакції окремих препаратів.

Висновки

1. Клінічні фармацевти, більшість з яких (62 %) мають досвід роботи до трьох років на посаді клінічного фармацевта, добре знають групи бета-лактамних антибіотиків і добре обізнані з побічними реакціями цих препаратів.

2. Більшість респондентів визначили значущість алергічних реакцій та наявність високого ризику перехресної реактивності між групами бета-лактамних антибіотиків, що не узгоджується з актуальними науковими даними.

3. Тільки 53 % респондентів правильно знають, що основним фактором алергічних реакцій на цефалоспорино є бічні ланцюги хімічної структури препаратів, а 59 % респондентів правильно назвали цефалоспорино, які мають бічні ланцюги, подібні до пеніцилінів, і тому може бути значна перехресна реактивність між цими агентами.

4. 85 % опитуваних хибно вважають, що частота перехресної реактивності між пеніцилінами та карбапенемами є значною і водночас 73 % правильно обізнані щодо низького ризику перехресної реактивності між пеніцилінами та монобактамами; 50 % клінічних фармацевтів правильно вказали цефтазидим як препарат, на який існує перехресна реактивність з азтреонамом.

5. Отримані результати свідчать про відсутність точних знань у клінічних фармацевтів щодо величини ризику перехресної реактивності між бета-лактамами антибіотиками, що вказує на доцільність постійного оновлення та удосконалення знань вже на етапі післядипломної освіти.

Перспективи подальших досліджень. З метою диференціювання рівня знань клінічних фармацевтів про побічні реакції антимікробних препаратів залежно від досвіду роботи планується провести дослідження в окремих підгрупах респондентів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study / Y. Suh et al. *Antibiotics*. 2021. Vol. 10(7). P. 853. DOI: 10.3390/antibiotics10070853.
2. A retrospective cross-sectional study of antibiotics prescribing patterns in admitted patients at a tertiary care setting in the KSA / A. Alharafsheh et al. *Int. J. Health Sci.* 2018. Vol. 12(4). P. 67–71.
3. Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in vietnamese adult intensive care units / T. T. Phuong et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11(1). P. e0147544.
4. Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm' / K. A. Bauer et al. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019. Vol. 32(6). P. 553–558.
5. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014. Vol. 5. P. 229–241.
6. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit / World Health Organization. Geneva, 2019. 71 p.
7. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients / P. Davey et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 2(2). P. CD003543.
8. Dash C. H. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 1975. Vol. 1. P. 107–118.
9. Petz L. D. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J. Infect. Dis.* 1978. Vol. 137(Suppl). P. S74–S79.
10. Pichichero M. E., Casey J. R. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007. Vol. 136. P. 340–347.

11. Baumgart K. W., Baldo B. A. Cephalosporin allergy. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 380–381.
12. Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later / M. Blanca et al. *Clin. Exp. Allergy*. 2002. Vol. 32(2). P. 192–197.
13. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins / A. Romano et al. *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146(4). P. 266–269.
14. Lagace'-Wiens P., Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012. Vol. 11(3). P. 381–399.
15. Frumin J., Gallagher J. C. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother.* 2009. Vol. 43. P. 304–315.
16. Pichichero M. E. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol. Infect Dis.* 2007. Vol. 57. P. 13S–18S.

REFERENCES

1. Suh, Y., Ah, Y.-M., Chun, H.-J., Lee, S.-M., Kim, H.-S., Gu, H.-J., Kim, A.-J., Chung, J.-E., Cho, Y., Lee, Y.-H., Hwangbo, S.-Y., Kim, J., Kim, E.-S., Kim, H.-B., Lee, E., & Lee, J.-Y. (2021). Potential impact of the involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs on the incidence of antimicrobial-related adverse events in hospitalized patients: A multicenter retrospective study. *Antibiotics*, 10(7), 853. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070853>
2. Alharafsheh, A., Alsheikh, M., Ali, S., Baraiki, A. A., Alharbi, G., Alhabshi, T., & Aboutaleb, A. (2018). A retrospective cross-sectional study of antibiotics prescribing patterns in admitted patients at a tertiary care setting in the KSA. *International Journal of Health Sciences*, 12(4), 67–71.
3. Phu, V. D., Wertheim, H. F. L., Larsson, M., Nadjm, B., Dinh, Q.-D., Nilsson, L. E., Rydell, Ulf, Tuyet Thi Diem Le, Trinh, S. H., Pham, H. M., Tran, C. T., Hanh Thi Hong Doan, Tran, N. T., Le, N. D., Huynh, N. V., Tran, T. P., Tran, B. D., Nguyen, S. T., Thao Thi Ngoc Pham, . . . Hanberger, H. (2016). Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in vietnamese adult intensive care units. *PLoS ONE*, 11(1), e0147544.
4. Bauer, K. A., Kullar, R., Gilchrist, M., & File Jr, T. M. (2019). Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm'. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(6), 553–558.
5. Llor, C., & Bjerrum, L. (2014). Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5, 229–241.
6. World Health Organization. (2019). *Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low-and middle-income countries: a WHO practical toolkit*. WHO.
7. Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., Gould, I. M., Ramsay, C. R., & Michie S. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2(2), CD003543.
8. Dash, C. H. (1975). Penicillin allergy and the cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1, 107–118.
9. Petz, L. D. (1978). Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: A review. *Journal of Infectious Diseases*, 137(Suppl), S74–S79.
10. Pichichero, M. E., & Casey, J. R. (2007). Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 136, 340–347.
11. Baumgart, K. W., & Baldo, B. A. (2002). Cephalosporin allergy. *New England Journal of Medicine*, 346, 380–381.
12. Blanca, M., Mayorga, C., Torres, M. J., Warrington, R., Romano, A., Demoly, P., Silviu-Dan, F., Moya, M., Fernandez, J., & Juárez, C. (2002). Side-chain-specific reactions to betalactams: 14 years later. *Clinical and Experimental Allergy*, 32(2), 192–197.
13. Romano, A., Viola, M., Guéant-Rodriguez, R.-M., Gaeta, F., Valluzzi, R., & Guéant, J.-L. (2007). Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Annals of Internal Medicine*, 146(4), 266–269.
14. Lagacé-Wiens, P., & Rubinstein, E. (2012). Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opinion on Drug Safety*, 11(3), 381–399.
15. Frumin, J., & Gallagher, J. C. (2009). Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Annals of Pharmacotherapy*, 43, 304–315.
16. Pichichero, M. E. (2007). Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 57, 13S–18S.

Відомості про авторів:

О. Я. Міщенко, доктор фармацевтичних наук, професор, професор закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: oksanamishch2021@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

О. В. Андріяненко, кандидат фармацевтичних наук, асистент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: alexseyandriyankov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

Є. В. Бондарєв, доктор фармацевтичних наук, професор, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: jck.bond@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

Ю. І. Грешко, доктор філософії, асистент закладу вищої освіти кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: greshkojulia@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3950-6688>

Д. С. Вулицьук, здобувач освітнього ступеня магістр спеціальності «Фармація, промислова фармація», Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: pharmacy@bsmu.edu.ua

Information about the authors:

O. Ya. Mishchenko, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Professor of the Higher Education Institution of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: oksanamishch2021@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

O. V. Andriianenkov, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Teaching Assistant of the Higher Education Institution of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: alexseyandriyankov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

Ye. V. Bondariev, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Associate Professor of the Higher Education Institution of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: jck.bond@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

Iu. I. Greshko, PhD (Pharmacy), Teaching Assistant of the Higher Education Institution of the Department of Pharmacy, Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: greshkojulia@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3950-6688>

D. S. Vulyichuk, applicant for the Master's degree in the specialty "Pharmacy, Industrial Pharmacy", Bukovina State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: pharmacy@bsmu.edu.ua

Надійшла до редакції 03.10.2025 р.

В. М. Назаркіна¹, В. В. Тутук¹, Н. А. Сліпцова²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Донецький національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, м. Кропивницький

Дослідження стану та проблем фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів лікарськими засобами за договорами керованого доступу

Мета – комплексне дослідження стану і проблем забезпечення орфанних пацієнтів інноваційними лікарськими засобами (ЛЗ), що закуповуються на умовах договорів керованого доступу (ДКД).

Матеріали та методи. Проведено аналіз, узагальнення і систематизацію нормативно-правових актів, наукових публікацій, аналітично-звітних даних, інформації офіційних сайтів уповноважених органів (Міністерства охорони здоров'я України, центральної закупівельної організації ДП «Медичні закупівлі України», ДП «Державний експертний центр МОЗ України») та електронної системи закупівель (ЕСЗ) «Prozorro» стосовно закупівлі орфанних ЛЗ на умовах ДКД.

Результати та їхнє обговорення. Аналіз світового досвіду показав, що для розширення доступу до інноваційних високовартісних ЛЗ як на державному рівні, так і для окремого пацієнта застосовуються ДКД (фінансові або орієнтовані на клінічні результати). За результатами проведених досліджень встановлено, що станом на вересень 2025 р. в Україні на умовах ДКД закуповується 23 найменування ЛЗ (17 МНН), з них 13 МНН – для лікування рідкісних захворювань (мукополісахаридоз, хвороба Фабрі, хвороба Гоше, гемофілія А, первинні (вроджені) імунodefіцити, спінальна м'язова атрофія (СМА)). Усі ці ЛЗ попередньо пройшли державну оцінку медичних технологій (ОМТ), а саме порівняльну оцінку ефективності, безпечності і впливу на бюджет, та визнані оптимальним варіантом для забезпечення терапії рідкісних (орфанних) захворювань (Р(О)З). Аналіз даних ЕСЗ «Prozorro» свідчить, що деякі ЛЗ до укладання ДКД закуповувалися децентралізовано. Наразі у зв'язку зі змінами до законодавства створюється прозорий багаторівневий механізм ДКД з можливістю залучення різних джерел фінансування, що дозволить підвищити ефективність, адресність фармацевтичної допомоги та її доступність.

Висновки. Доведено, що ДКД (які також називають угодами про розподіл ризиків) є перспективним напрямом удосконалення системи фармацевтичного забезпечення орфанних пацієнтів, які потребують безперервного високовартісного лікування. Гнучкість умов ДКД дозволяє розширювати доступ пацієнтів до ЛЗ, раціонально витрачати обмежені фінансові ресурси та здійснювати збір реальних даних про клінічну ефективність ЛЗ. Визначені ключові проблеми закупівлі ЛЗ за ДКД: недостатня прозорість умов укладання угод, відсутність реєстру пацієнтів, обмежена аналітична база для оцінки клінічних результатів.

Ключові слова: лікарські засоби; рідкісні (орфанні) захворювання; договори керованого доступу; публічні закупівлі; оцінка медичних технологій.

V. M. Nazarkina¹, V. V. Tutuk¹, N. A. Sliptsova²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kropyvnytskyi

The study of the state and problems of pharmaceutical provision of orphan patients with medicines under managed entry agreements

Aim. To conduct a comprehensive study of the state and problems of providing orphan patients with innovative medicines purchased under managed entry agreements (MEA).

Materials and methods. The analysis, generalization, and systematization of regulatory and legal acts, scientific publications, analytical and reporting data, information from the official websites of authorized bodies (the Ministry of Health of Ukraine, the central procurement organization SE "Medical Procurement of Ukraine," State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine) and the "Prozorro" electronic procurement system regarding the purchase of orphan drugs under the terms of MEA were carried out.

Results. The analysis of global experience has shown that MEAs (financial or clinical outcome-based) are used to expand access to innovative high-cost medicines both at the state level and for individual patients. According to the results of the studies conducted it has been found that as of September 2025, 23 names of drugs (17 INNs) are purchased in Ukraine under the conditions of MEA; among them, 13 INNs are for the treatment of rare diseases (mucopolysaccharidosis, Fabry disease, Gaucher disease, hemophilia A, primary (congenital) immunodeficiencies, spinal muscular atrophy (SMA)). All these medicines have previously undergone a state health technology assessment (HTA), including a comparative evaluation of their effectiveness, safety, and impact on the budget, and have been recognized as the optimal option for providing therapy for rare diseases. The analysis of "Prozorro" data shows that some medicines were purchased in a decentralized manner prior to the signing of the MEA. Currently, due to changes in the legislation, a transparent multi-level MEA mechanism is being created with the possibility of attracting various sources of funding, which will increase the effectiveness, targeting, and availability of pharmaceutical care.

Conclusions. It has been proven that MEAs (also known as risk-sharing agreements) are a promising direction for improving the system of pharmaceutical provision for orphan patients who require continuous, high-cost treatment. The flexibility of the terms of MEAs makes it possible to expand the patients' access to medicines, use rationally the limited financial resources, and collect real data on the clinical effectiveness of medicines. Key problems in the procurement of medicines under MEAs, such as insufficient transparency of the terms of agreements, lack of a patient registry, and a limited analytical base for evaluating clinical outcomes, have been identified.

Keywords: medicines; rare (orphan) diseases; managed entry agreements; public procurement; health technology assessment.

Вступ. Рідкісні (орфанні) захворювання (Р(О)З) є однією з найгостріших медико-соціальних проблем сучасності, оскільки вони характеризуються високими незадоволеними медичними потребами через відсутність або надзвичайно високу вартість медичних технологій (МТ) для їхньої діагностики, лікування та догляду. За оцінками міжнародних експертів, понад 300 млн людей у світі живуть із Р(О)З, яких наразі ідентифіковано близько 7 тисяч. Високий соціально-економічний тягар Р(О)З вимагає системного підходу до організації фармацевтичної та медичної допомоги пацієнтам.

У травні 2025 року під час 78-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (WHA78) було ухвалено резолюцію «Рідкісні захворювання: глобальний пріоритет охорони здоров'я заради рівності та інклюзії». Документ визначає Р(О)З як один із ключових напрямів глобальної політики у сфері охорони здоров'я (ОЗ) і закликає уряди країн інтегрувати політику щодо Р(О)З у національні стратегічні плани, розширити скринінг новонароджених і забезпечити своєчасну діагностику, гарантувати доступ до МТ у межах систем медичного страхування. Резолюція також зобов'язує Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) розробити комплексний 10-річний глобальний план дій щодо Р(О)З із чітко вимірюваною метою, спрямованою на досягнення рівності, інклюзії та справедливого доступу до медичної допомоги. ВООЗ наголошує на важливості інвестування у цифрові інструменти, створення реєстрів пацієнтів і референтних центрів передового досвіду, а також підкреслює необхідність міжнародної співпраці та активної участі пацієнтських організацій у розробленні й реалізації національної політики у сфері Р(О)З [1, 2].

Фармацевтичне забезпечення осіб із Р(О)З має такі характерні риси: незначна кількість пацієнтів, висока вартість терапії, що перевищує середні бюджетні можливості державних програм, обмежені дані клінічних досліджень, необхідність довічного лікування та моніторингу ефективності. В умовах таких обмежень саме ДКД стають ефективним механізмом раціонального розподілу фінансових ресурсів і забезпечення адресного доступу до лікування.

Аналіз літературних джерел показав, що публікації українських науковців зосереджені насамперед на нормативно-правових аспектах укладання та реалізації ДКД, а також на проблемі удосконалення фармацевтичного забезпечення окремих категорій пацієнтів. Комплексного дослідження нормативно-правового регулювання, стану, умов та перспектив розвитку цього механізму в Україні не було.

Мета роботи полягала у комплексному дослідженні стану і проблем забезпечення орфанних пацієнтів інноваційними ЛЗ, що закуповуються на умовах ДКД.

Матеріали та методи. Проведено аналіз, узагальнення і систематизацію нормативно-правових актів, наукових публікацій, аналітично-звітних даних, інформації офіційних сайтів уповноважених органів (Міністерства охорони здоров'я України, центральної закупівельної організації ДП «Медичні закупівлі України», ДП «Державний експертний центр МОЗ України») та електронної системи закупівель (ЕСЗ) «Prozorro» стосовно закупівлі орфанних ЛЗ на умовах ДКД.

Результати та їхнє обговорення. Забезпечення доступу пацієнтів, які страждають на Р(О)З, до необхідних МТ для діагностики, лікування і реабілітації є однією зі складових Плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на Р(О)З, на 2021–2026 роки [3]. Метою концепції є зменшення смертності, підвищення якості життя орфанних пацієнтів шляхом забезпечення справедливого й рівного доступу до належної медичної допомоги, зокрема до якісних, ефективних і безпечних ЛЗ.

Договори керованого доступу (ДКД, *англ.* Managed Entry Agreements, MEA) – це інноваційний механізм взаємодії держави з виробниками ЛЗ, спрямований на мінімізацію фінансових ризиків під час забезпечення пацієнтів високовартісними ЛЗ. Такі угоди передбачають узгоджені умови постачання, фінансування та моніторингу результативності лікування з метою забезпечення ефективного використання державних коштів. Головна мета ДКД – забезпечити доступ пацієнтів до інноваційних МТ у разі, коли доказової бази або даних про економічну доцільність недостатньо для стандартного вписування ЛЗ до державних програм [4].

Аналіз міжнародного досвіду свідчить, що найчастіше застосовуються фінансові угоди та договори, орієнтовані на результат (табл. 1). Фінансові договори спрямовані насамперед на зменшення витрат держави на закупівлю ЛЗ і не враховують його клінічної ефективності / результативності. Особливістю ДКД, заснованих на результатах, є оплата лише за доведену ефективність лікування або конкретний, заздалегідь обумовлений клінічний результат [5–7]. Потенційна третя категорія зосереджена на створенні додаткових переваг для пацієнтів: центри доступу, освіти, моніторингу та збору даних реального світу (real world data, rwd), а також навчання та освіти опікунів [8].

Таблиця 1

Характеристики основних видів ДКД [4, 6, 9, 10]

Вид угоди	Різновид	Суть механізму
Фінансові договори (financial based)	Дисконтні / рабатні знижки / компенсація	Повна оплата за прайс-листом із подальшим поверненням узгоджених знижок / компенсацій
	Угода «ціна – обсяг» (PVA – Price-Volume Agreement)	У разі перевищення встановленого порогу витрат передбачена знижка на всі додаткові дози
	Лімітування «ціна / доза / час»	Постачальник відшкодовує витрати на завершення лікування у разі перевищення визначеної вартості й тривалості курсу, кількості доз
Договори на основі результатів (outcome based або performance-based)	Оплата за результат (Payment-by-result – PbR)	Виробник відшкодовує вартість ЛЗ у разі відсутності клінічного результату
	Покриття з розробленням доказів (coverage with evidence development – CED)	ЛЗ відшкодовуються за умови збору реальних даних (rwd)
	Умовне продовження лікування (conditional treatment continuation – CTC)	Платник продовжує покривати витрати лише для окремих пацієнтів, які отримують користь від лікування
Комбіновані (гібридні) ДКД	Містять елементи фінансових ДКД і заснованих на результаті, обов'язково містять умови моніторингу договору	

В оновленій версії Глосарію фармацевтичних термінів PPRI (2025) виділяють такі різновиди ДКД:

- доступ з розробленням доказів (access with evidence development – AED);
- умовне покриття (conditional coverage);
- умовне продовження лікування (conditional treatment continuation – CTC);
- покриття з розробленням доказів (coverage with evidence development – CED);
- тільки в дослідженнях (only in research – OIR);
- гарантії результатів (outcome guarantees);
- схема доступу для пацієнтів (patient access scheme – PAS);
- патерн або процес догляду (pattern or process care);
- угода, що базується на результатах (performance based agreement);
- схеми відшкодування, що базуються на клінічних результатах (performance based health outcome reimbursement schemes);
- відшкодування, пов'язане з результатами (performance-linked reimbursement);
- угоди про ціну та обсяг (price volume agreements – PVA);
- схеми розподілу ризиків (risk sharing schemes) [11].

Відповідно до базових умов та рівня застосування (індивідуальний, популяційний) ДКД можна умовно поділити на чотири класи (рис. 1).

Нами проведено аналіз особливостей використання ДКД для високовартісних інноваційних ЛЗ для лікування орфаних захворювань (табл. 2).

Аналіз міжнародного досвіду впровадження договорних механізмів оплати високовартісних інноваційних ЛЗ свідчить про активне застосування моделей, заснованих на принципах оплати за результат (outcome-based agreements). Щодо препаратів Zolgensma® (для лікування СМА) та Zynteglo® (для лікування трансфузійно-залежної β-таласемії) країни ЄС, зокрема Німеччина та Швеція, впроваджують гнучкі фінансові підходи, що поєднують механізми відстрочених або розподілених платежів із гарантіями відшкодування у разі відсутності клінічного ефекту. Такі моделі дозволяють державам зменшити фінансові ризики для впровадження генної терапії,

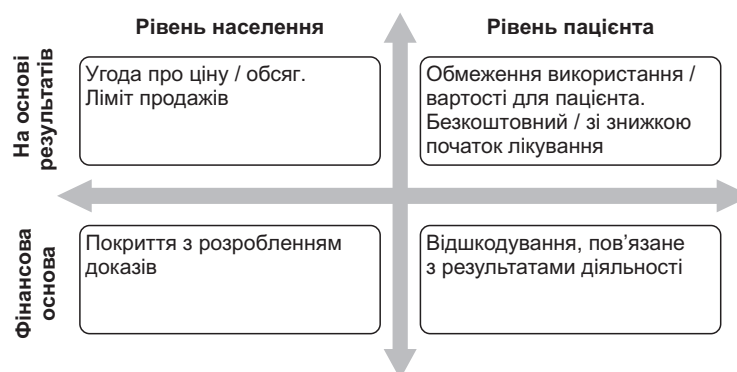


Рис. 1. Договори керованого доступу [12]

Приклади ДКД на основі результатів для високовартісних ЛЗ [13]

МТ	Показання	Країна	Тип угоди, особливості реалізації
Zolgensma®	СМА	Німеччина	Оплата за результат (2 показники) з гарантією повернення грошей
		США	Оплата за результатами, розподіл платежів на 5 років
Zynteglo®	Трансфузійно-залежна β -таласемія	Німеччина	Оплата за результат (відсутність переливання еритроцитів), розподіл платежів на 4 роки
		Швеція	Оплата за результат, розподіл 5 платежів на 4 роки

забезпечують зв'язок між ефективністю лікування і ціною, а також сприяють підвищенню прозорості та справедливості у процесі ціноутворення на інноваційні ЛЗ. Досвід США демонструє аналогічну тенденцію до довгострокових розстрочених виплат (до 5 років), що робить вартісно-інтенсивні методи лікування більш доступними для системи ОЗ без одночасного перевантаження бюджету. Загалом аналіз підтверджує, що моделі оплати за результат є ефективним інструментом балансування між інтересами пацієнтів, держави та виробників, а їхня адаптація до національної системи ОЗ України може сприяти більш раціональному використанню ресурсів і забезпеченню доступу до інноваційних терапій.

Одним із показових прикладів практичної реалізації ДКД у Польщі є забезпечення лікування пацієнтів зі СМА. У ході переговорів із виробниками ЛЗ МОЗ Польщі було застосовано «cup model», тобто встановлено фіксований обсяг фінансування, який держава може витратити на лікування Р(О)З. Виробник, зі свого боку, забезпечує лікування всіх пацієнтів із відповідним діагнозом у межах узгодженої суми. Отже, ДКД передбачає розподіл ризиків: держава не перевищує запланований бюджет і забезпечує прогнозованість витрат; компанія бере на себе ризик зростання кількості пацієнтів або вартості лікування; пацієнти отримують гарантований доступ до інноваційного ЛЗ незалежно від демографічних чи часових факторів. Тобто ДКД можуть узгоджувати інтереси держави, бізнесу та пацієнтів, підвищуючи ефективність використання коштів бюджету і рівень соціальної справедливості у сфері ОЗ [14].

Запровадження механізму ДКД в Україні врегульовано декількома нормативно-правовими актами. Перелік ЛЗ, що закуповуються за ДКД, затверджується Кабінетом Міністрів України. Рішення про доцільність укладення ДКД ухвалюється на підставі висновку уповноваженого органу з державної ОМТ, що підтверджує ефективність, безпечність та економічну доцільність ЛЗ. Наразі таку оцінку відповідно до вимог постанови КМУ від 23.12.2020 р. № 1300 проводить Департамент з ОМТ Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», підготовлені проєкти висновків розглядаються консультативно-дорадчим органом – Експертним комітетом з ОМТ. Варто зауважити, що в процесі проведення оцінки чітко визначаються конкретні показання до застосування МТ і відповідні когорти

пацієнтів (особливо це стосується перепрофільованих препаратів).

Порядок проведення переговорів щодо укладання ДКД і типова форма угоди чітко регламентовані постановою КМУ від 27.01.2021 р. № 61. Згідно з цим документом процедура закупівлі за ДКД проводиться з дотриманням принципів прозорості, недискримінації, забезпечення конфіденційності та захисту інформації [15]. Замовником, який здійснює закупівлю ЛЗ на підставі й на умовах ДКД, виступає МОЗ України та особа, уповноважена на здійснення закупівель у сфері ОЗ на підставі відповідного рішення або доручення МОЗ. У 2023 р. у зв'язку зі змінами у законодавстві «МЗУ» набуло повноважень щодо самостійного формування переговорної групи, що сприяє більш оперативному проведенню перемовин з виробником, результати яких спрямовуються на розгляд робочої групи при МОЗ України. Зі свого боку, МОЗ ухвалює остаточне рішення щодо підписання договору.

З метою розширення доступу пацієнтів до ЛЗ, зокрема за рахунок закупівель за ДКД, було ухвалено Закон України від 04.06.2025 р. № 4472-IX, згідно з яким були внесені зміни до чинних нормативно-правових актів. Так, у новій редакції статті 79¹ «Договори керованого доступу» Основ законодавства України про ОЗ суттєво оновлено підходи до правового регулювання укладення ДКД. Зміни спрямовані на підвищення прозорості та ефективності закупівель і становлення ефективної моделі фінансування інноваційних ЛЗ в Україні. По-перше, вони формують механізм багаторівневої участі у фінансуванні закупівель, що дозволяє залучати не лише державні, а й місцеві ресурси, а також кошти державних і комунальних медичних закладів. По-друге, процедура ухвалення рішень на основі державної ОМТ забезпечує науково обґрунтоване та економічно доцільне використання бюджетних коштів. По-третє, добровільний характер участі інших замовників у фінансуванні сприяє гнучкості та адаптивності механізму до потреб регіонів. Сукупність цих нововведень створює передумови для більш прозорого, прогнозованого та справедливого розподілу ресурсів у системі фармацевтичного забезпечення населення [16].

Отже, відповідно до чинного законодавства процедура ДКД містить такі основні етапи (рис. 2).

Варто зауважити, що, згідно із законодавством, першочергово проводяться переговори з власниками

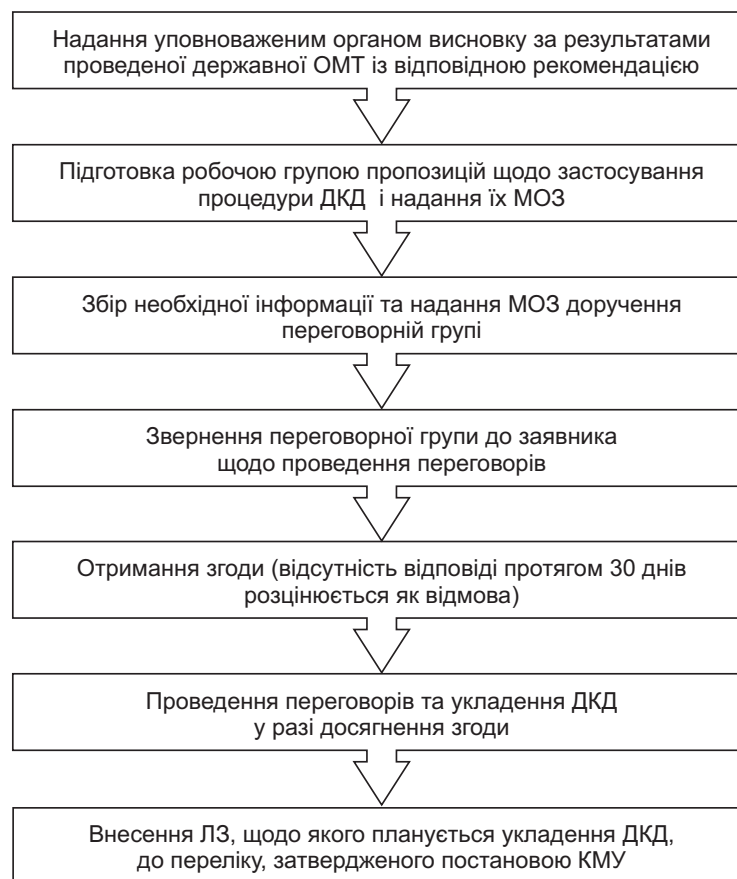


Рис. 2. Етапи укладання договорів керованого доступу

реєстраційних посвідчень ЛЗ (їхніми представниками), які демонструють готовність знизити ціну для досягнення показника ефективності витрат відповідно до рекомендацій ВООЗ на рівні 1–3 ВВП на душу населення або менше [15].

За результатами переговорів для кожного замовника і кожного окремого ЛЗ укладається окремий ДКД у письмовій формі відповідно до вимог Цивільного та Господарського Кодексів України з урахуванням положень постанови КМУ № 61. Сторони ДКД можуть визначити окремі положення ДКД інформацією з обмеженим доступом, крім інформації, як МОЗ розміщує на своєму офіційному веб-сайті та інформації, доступ до якої не може бути обмежено відповідно до законодавства. Посадові особи, які беруть участь у переговорах, укладають або виконують ДКД, несуть відповідальність за дотримання конфіденційності інформації. Також особлива увага приділяється уникненню конфлікту інтересів усіма учасниками.

Аналіз показав, що станом на вересень 2025 р. до переліку ЛЗ, що закуповуються за ДКД (згідно з постановою КМУ від 9.12.2022 р. № 1373), входить 23 найменування ЛЗ (17 МНН), з них 13 МНН – для лікування Р(О)З, а з урахуванням дозування – 18 найменувань ЛЗ (табл. 3).

Окрім того, за інформацією ДП «МЗУ», наразі проводяться переговори стосовно закупівлі за ДКД нусінерсену (Спінраз) і ридипламу (Еврисді) з метою розширення їхнього застосування пацієнтами зі СМА II і III типів [17].

Варто зауважити, що на оригінальні (інноваційні) ЛЗ, що підлягають закупівлі за ДКД, не поширюється дія закону «Про публічні закупівлі». Також законодавство не вимагає вносити закупівлю за ДКД до річного плану закупівель замовника. Водночас залишається обов’язковою вимога щодо оприлюднення інформації в ЕСЗ «Prozorro». Відповідно до вимог закону протягом 3 робочих днів з моменту укладення ДКД має бути оприлюднено звіт про договір, де зазначається інформація про заявника (постачальника), МНН (за наявності) і торговельну назву, форму випуску і дозування ЛЗ, а також строк дії ДКД.

Аналіз даних ЕСЗ «Prozorro» свідчить, що в системі відсутня повна інформація про закупівлі орфанних ЛЗ. Так, за МНН «Агалсидаза бета» опубліковано інформацію лише про 3 завершені договори, у яких замовником виступає ДП «МЗУ» (закупівлі UA-2021-11-05-003683-b-b1, UA-2021-09-09-012812-c-c1, UA-2021-09-09-012871-c-c1). Ці закупівлі проводилися за переговорною процедурою у 2021–2022 рр. до укладання ДКД. Велаглуцераза альфа 400 ОД закуповувалася централізованою закупівельною організацією (ЦЗО) за 2 договорами (UA-2021-11-05-001186-b-b1, UA-2021-07-02-002838-c-c1), а також на регіональному рівні – департаментом охорони здоров’я (ДОЗ). При цьому була застосована як переговорна процедура, так і відкриті торги з публікацією англійською мовою. Також були закуплені ЦЗО за переговорною процедурою Галсульфаза (UA-2021-11-05-002669-b), Елоссульфаза (UA-2021-11-05-002234-b),

Таблиця 3

Перелік ЛЗ, які закуповуються за ДКД (за даними ДП «МЗУ») станом на вересень 2025 р. [17]

МНН	Торгова назва, виробник	Фармакотерапевтична група	Показання, на яке видано висновок ОМТ
Агалсидаза бета A16A B04	ФАБРАЗИМ Genzyme, Ірландія	Інші засоби, що впливають на систему травлення і метаболічні процеси	Хвороба Фабрі, вік від 8 років
Велаглуцераза альфа A16AB10	ВПРІВ Shire, Ірландія		Хвороба Гоше I типу
Галсульфаза A16AB08	НАГЛАЗИМ BioMarin Intern., Ірландія		Мукополісахаридоз VI типу (МПС VI; недостатність N-ацетилгалактозамін-4-сульфатази; синдром Марото-Ламі)
Елоссульфаза A16AB12	ВІМІЗИМ BioMarin, Ірландія		МПС IVA типу (синдром Моркіо А, МПС IVA)
Ідурсульфаз A16AB09	ЕЛАПРАЗА Takeda, Ірландія		Синдром Хантера (МПС II типу (МПС II))
Іміглуцераза A16AB02	ЦЕРЕЗИМ® Genzyme, Ірландія		Хвороба Гоше (тип 1 або 3)
Ларонідаза A16AB05	АЛЬДУРАЗИМ Genzyme, Ірландія		МПС I типу, α-L-ідуронідазова недостатність
Таліглуцераза альфа A16AB11	ЕЛЕЛІСО Pharmacia & Upjohn, США		Хвороба Гоше 1-го типу
Еміцизумаб B02BX06 (30, 60, 105, 150 мг для дорослих і дітей)	ГЕМЛІБРА Roche, Швейцарія	Засоби, що впливають на систему крові та гемопоез. Антигеморагічні засоби	Профілактика кровотеч у хворих на гемофілію А (вроджений дефіцит VIII фактора згортання крові) з утворенням інгібіторів до фактора VIII
Антиінгібіторний коагулянтний комплекс B02BD03	ФЕЙБА Takeda, Австрія		Гемофілія А та інгібіторами до Фактора VIII
Інгібітор С1-естерази B06AC01	СІНРАЙЗ Takeda, Австрія	Інші гематологічні засоби	Первинні (вроджені) імунodefіцити
Тофацитинібу цитрат L04AA29	КСЕЛБЯНЗ Pfizer, Німеччина	Селективні імуносупресанти	Активний поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА) у дорослих і дітей з масою тіла > 40 кг
Рисдиплам M09AX10	ЕВРИСДІ Roche, Швейцарія	Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	Спінальна м'язова атрофія (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців

Ідурсульфаз (UA-2021-11-04-007744-b-b1), Ларонідаза (UA-2021-09-09-012786-c), Інгібітор С1-естерази (UA-2021-11-04-008402-b-b1). Іміглуцераза і таліглуцераза альфа також були закуплені у 2020–2021 рр. як централізовано (по 2 процедури закупівель), так і на місцевому рівні – ДОЗ (м. Київ) [18].

Варто зауважити, що за окремими позиціями в системі «Prozorro» міститься інформація про закупівлі ЛЗ, починаючи з 2016 р. Так, наприклад, пошук дозволив виявити інформацію про 15 процедур закупівлі ЛЗ «Антиінгібіторний коагулянтний комплекс», з них лише 3 договори організовані ЦЗО протягом 2020–2021 рр. Іншими замовниками були комунальні заклади ОЗ «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (м. Львів), Обласний клінічний перинатальний центр (м. Суми), Харківська міська клінічна дитяча лікарня № 16, 1-а міська клінічна лікарня (м. Полтава), ДОЗ м. Києва та Хмельницького. За даними ЕСЗ, тофацитиніб закуповувався за кошти місцевого бюджету замовником Львівською обласною клінічною лікарнею. Еміцизумаб, згідно з інформацією, що міститься в ЕСЗ «Prozorro», протягом 2020–2023 рр. закуповувався

за 21 договором, з них 5 договорів централізованих закупівель замовника ДП «МЗУ», 16 – ДОЗ виконавчого органу Київської міської ради (КМДА) [18].

Установлено, що протягом 2021–2025 рр. на закупівлю ЛЗ за МНН Рисдиплам було укладено 17 договорів закупівлі за кошти місцевих бюджетів. Державними замовниками були як заклади ОЗ «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», «Клінічний центр дитячої медицини», «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (Львів), так і установи ОЗ (департаменти ОЗ міських адміністрацій Києва, Івано-Франківська) [18].

Нусінерсен для лікування пацієнтів із СМА у 2021–2022 рр. був закуплений за бюджетні кошти за програмою «Здоров'я киян» (зокрема за рахунок гуманітарної допомоги). Цей ЛЗ отримували усього 9 пацієнтів дитячого віку, що становить 24 % від загальної кількості пацієнтів із СМА у м. Київ. Установлено, що Департаментом ОЗ за напрямом «Лікарські засоби для хворих на СМА» у 2021 р. було закуплено 21 флакон нусінерсену, у 2022 р. – 16, в 2023 р. – 15. Ціна нусінерсену, за даними ЕСЗ, становить 2 628 292,76 грн [19, 20].

Відповідно до висновку уповноваженого органу з ОМТ від 28.04.2023 р. рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо ДКД для ЛЗ Нусінерсен для лікування пацієнтів зі СМА II типу. З метою досягнення економічної доцільності застосування нусінерсену на рівні рекомендованого порогу готовності платити для України рекомендованим є зниження ціни на 98,4 та 97,1 % (відповідно до аналізу «витрати – користь»), до рівня 30 972,75 та 54 313,93 грн відповідно до порогу на рівні 3–5 ВВП на душу населення за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні (395 832,00–659 720,00 грн) [19].

За результатами проведених досліджень установлено, що ДКД є перспективним напрямом удосконалення системи фармацевтичного забезпечення пацієнтів, що страждають на Р(О)З і потребують постійного високовартісного лікування. Завдяки ДКД держава отримує змогу розширювати доступ пацієнтів до МТ, а фінансування здійснюється лише за умови підтвердження ефективності терапії. Водночас реалізація механізму ДКД стикається з низкою проблем: недостатня прозорість умов укладання угод; відсутність реєстру пацієнтів; обмежена аналітична база для оцінки клінічних результатів; брак фахівців у сфері ОМТ і фармакоекономічного аналізу. Для підвищення ефективності ДКД необхідним є створення національної бази даних клінічних результатів, розширення реєстрів орфанних хворих і посилення інституційної спроможності Національного агентства з ОМТ.

Перспективними напрямками розвитку практики ДКД в Україні є:

1. Розширення переліку нозологій, охоплених механізмом ДКД (відповідно до структури захворюваності та пріоритетів у сфері ОЗ).
2. Гармонізація українського законодавства з європейськими підходами до укладання та реалізації ДКД.
3. Запровадження системи моніторингу результатів лікування через національні реєстри пацієнтів та централізоване збирання даних.
4. Активна взаємодія з громадськими організаціями пацієнтів, залучення їх до формування політики забезпечення високовартісними МТ.

З метою підвищення ефективності ДКД на високовартісні інноваційні МТ в Україні необхідно удосконалення нормативно-правової бази (запровадження законодавчо визначених механізмів оплати

за результат, створення чітких правил купівлі на виплат, гарантій повернення коштів у разі відсутності клінічного ефекту, визначення релевантних показників / критеріїв та процедур / алгоритму моніторингу ефективності МТ), підвищення прозорості та аналітичного супроводу, підвищення професійної компетентності учасників процесу (проведення навчальних програм для державних замовників і медичних установ щодо особливостей укладання та виконання контрактів за результатами, розроблення методичних рекомендацій щодо оцінки ефективності МТ у реальних умовах лікування). У цьому контексті доречними є адаптація позитивного міжнародного досвіду щодо купівлі на виплат і оплати за результат, а також запровадження пілотних проєктів для окремих високовартісних МТ з оцінкою економічної доцільності та клінічного ефекту.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведено комплексне дослідження стану, проблем і перспектив розвитку ДКД як ефективного інструменту сучасної фармацевтичної політики, який гарантує доступність інноваційних високовартісних МТ для орфанних пацієнтів і водночас сприяє раціональному використанню обмежених ресурсів, а також підвищенню соціальної справедливості в системі ОЗ.

2. Установлено, що реалізація механізму ДКД в Україні стикається з низкою проблем: недостатня прозорість умов укладання угод, відсутність єдиного реєстру пацієнтів, що ускладнює моніторинг лікування, обмежена аналітична база для оцінки клінічних результатів і економічної ефективності, брак фахівців у сфері ОМТ і фармакоекономічного аналізу. Тобто для підвищення ефективності ДКД необхідним є створення національної бази даних клінічних результатів, розширення реєстрів орфанних хворих і посилення інституційної спроможності Національного агентства з ОМТ.

3. Подальший розвиток практики ДКД в Україні передбачає: розширення переліку нозологій, охоплених цим механізмом (онкологічні, імунологічні, неврологічні захворювання); гармонізацію українського законодавства з європейськими підходами до ДКД; запровадження системи моніторингу результатів лікування через реєстри пацієнтів; активну взаємодію з громадськими організаціями пацієнтів для реалізації пацієнт-орієнтованого підходу. Тому доцільно проводити дослідження у цьому напрямі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Rare diseases: a global health priority for equity and inclusion. *World Health Organization*. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB156/B156_CONF2-en.pdf (Date of access: 15.10.2025).
2. World Health Assembly Resolution on Rare Diseases. URL: <https://www.rarediseasesinternational.org/wha-resolution/> (Date of access: 15.10.2025).
3. Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи надання медичної допомоги пацієнтам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021–2026 роки : Розпорядження Кабінету Міністрів України від 11.10.2021 р. № 1235-р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1235-2021-%D1%80#Text> (дата звернення: 15.10.2025).
4. Методологія ціноутворення на лікарські засоби в системі охорони здоров'я та фармації : монографія / В. М. Назаркіна та ін. Київ : Фармацевт Практик, 2022. 288 с.

5. Performance-based risk-sharing arrangements (PBRSA): is it a solution to increase bang for the buck for pharmaceutical reimbursement strategy for our nation and around the world? / A. E. Kim et al. *Clinical Drug Investigation*. 2020. Vol. 40(12). P. 1107–1113. DOI: 10.1007/s40261-020-00972-w.
6. Wenzl M., Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers*. 2019. № 115. URL: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2019/12/performance-based-managed-entry-agreements-for-new-medicines-in-oecd-countries-and-eu-member-states_29505c44/6e5e4c0f-en.pdf (Date of access: 15.10.2025).
7. Managed Entry Agreements: Policy analysis from the European perspective / M. Dabbous et al. *Value in Health*. 2020. Vol. 23(4). P. 425–433. DOI: 10.1016/j.jval.2019.12.008.
8. Beninger P. Managed entry agreements: tools of necessity, works in progress. *Clinical Therapeutics*. 2025. Vol. 47(2). P. 115–116. URL: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(24\)00434-X/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(24)00434-X/fulltext) (Date of access: 15.10.2025).
9. A proposal for value-based managed entry agreements in an environment of technological change and economic challenge for publicly funded healthcare systems / E. Xoxi et al. *Frontiers in Medical Technology*. 2022. Vol. 4. DOI: 10.3389/fmedt.2022.888404.
10. Toumi M., Jarosławski S. Managed entry agreements and funding for expensive therapies. 1 ed. CRC Press, 2022. 179 p. DOI: 10.1201/9781003048565.
11. Managed entry agreement (MEA). *PPRI*. URL: <https://ppri.goeg.at/MEA> (Date of access: 15.10.2025).
12. Price and reimbursement for orphan medicines and managed entry agreements: does Italy need a framework? / C. Jommi et al. *Global and Regional Health Technology Assessment*. 2021. Vol. 8(1). P. 114–119. DOI: 10.33393/grhta.2021.2278.
13. Simoens S., De Groote K., Boersma C. Critical reflections on reimbursement and access of advanced therapies. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. P. 771966. DOI: 10.3389/fphar.2022.771966.
14. Чех М. Обмін досвідом: як Польщі вдалося забезпечити пацієнтів інноваційними ліками. І як договори керованого досвіду працюють на практиці. URL: <https://mind.ua/openmind/20227068-obmin-dosvidom-yak-polshchi-vdalosya-zabezpechiti-pacientiv-innovacijnimi-likami> (дата звернення: 15.10.2025).
15. Деякі питання щодо договорів керованого доступу та зупинення дії абзацу першого пункту 1-2 постанови Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 : Постанова Кабінету Міністрів України від 27.01.2021 р. № 61. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/61-2021-%D0%BF#Text> (дата звернення: 15.10.2025).
16. Про внесення змін до деяких законів України щодо розширення доступу пацієнтів до лікарських засобів, що підлягають закупівлі особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, шляхом укладення договорів керованого доступу : Закон України від 04.06.2025 р. № 4472-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4472-20#Text> (дата звернення: 15.10.2025).
17. Інформація по ДКД (статус договорів) : офіційний сайт ДП «Медичні закупівлі України». URL: <https://mpu.gov.ua/uk/meas/contract-status> (дата звернення: 15.10.2025).
18. Електронна система закупівель Прозорро. *Prozorro*. URL: <https://prozorro.gov.ua/uk> (дата звернення: 15.10.2025).
19. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: нусінерсен. *Державний експертний центр МОЗ України*. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoyi-ocinky-medychnyh-tehnologij-nusinersen_.pdf (дата звернення: 15.10.2025).
20. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: рисдиплам. *Державний експертний центр МОЗ України*. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-z-derzhavnoyi-omt-rysdyplam-evrisdi-vid-12.03.2024.pdf> (дата звернення: 15.10.2025).

REFERENCES

1. *Rare diseases: a global health priority for equity and inclusion*. World Health Organization. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB156/B156_CONF2-en.pdf
2. *World Health Assembly Resolution on Rare Diseases*. Rare Diseases International. <https://www.rarediseasesinternational.org/wha-resolution/>
3. Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro zatverdzhennia planu zakhodiv shchodo realizatsii Kontseptsii rozvytku systemy nadання medychnoi dopomohy patsiientam, yaki strazhdaiut na rikisni (orfanni) zakhvoriuvannia, na 2021-2026 roky» № 1235-r. (2021, October 11). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1235-2021-%D1%80#Text>
4. Nazarkina, V. M., Nemchenko, A. S., Kosiachenko, K. L., & Babenko, M. M. (2022). *Metodolohiia tsinoutvorennia na likarski zasoby v systemi okhorony zdorovia ta farmatsii*: monohrafiia. Farmatsevt Prakytk.
5. Kim, A. E., Choi, D. H., Chang, J., & Kim, S. H. (2020). Performance-based risk-sharing arrangements (PBRSA): is it a solution to increase bang for the buck for pharmaceutical reimbursement strategy for our nation and around the world? *Clinical Drug Investigation*, 40(12), 1107–1113. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00972-w>
6. Wenzl, M., & Chapman, S. (2019). Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers*, (115). https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2019/12/performance-based-managed-entry-agreements-for-new-medicines-in-oecd-countries-and-eu-member-states_29505c44/6e5e4c0f-en.pdf
7. Dabbous, M., Chachoua, L., Caban, A., & Toumi, M. (2020). Managed Entry Agreements: Policy analysis from the European perspective. *Value in Health*, 23(4), 425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.12.008>
8. Beninger, P. (2025). Managed entry agreements: tools of necessity, works in progress. *Clinical Therapeutics*, 47(2), 115–116. [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(24\)00434-X/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(24)00434-X/fulltext)
9. Xoxi, E., Rumi, F., Kanavos, P., Dauben, H.-P., Gutierrez-Ibarluzea, I., Wong, O., Rasi, G., & Cicchetti, A. (2022). A proposal for value-based managed entry agreements in an environment of technological change and economic challenge for publicly funded healthcare systems. *Frontiers in Medical Technology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.888404>

10. Toumi, M., & Jarosławski, S. (2022). *Managed entry agreements and funding for expensive therapies* (1 ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003048565>
11. *Managed entry agreement (MEA)*. (n.d.). PPRI. <https://ppri.goeg.at/MEA>
12. Jommi, C., Addis, A., Martini, N., Nicod, E., Pani, M., Scopinaro, A., & Vogler, S. (2021). Price and reimbursement for orphan medicines and managed entry agreements: does Italy need a framework? *Global and Regional Health Technology Assessment*, 8(1), 114–119. <https://doi.org/10.33393/grhta.2021.2278>
13. Simoens, S., De Groote, K., & Boersma, C. (2022). Critical reflections on reimbursement and access of advanced therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 771966. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.771966>
14. Chekh, M. (2021, Cherven 9). *Obmin dosvidom: yak Polshchi vdalosia zabezpechity patsientiv innovatsiinymy likamy. I yak dohovory kerovanoho dosvidu pratsiuiut na praktytsi*. <https://mind.ua/openmind/20227068-obmin-dosvidom-yak-polshchi-vdalosya-zabezpechiti-pacientiv-innovacijnimi-likami>
15. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Deiaki pytannia shchodo dohovoriv kerovanoho dostupu ta zupynennia dii abzatsu pershoho punktu 1-2 Postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 25 bereznia 2009 r. № 333» № 61 (2021, Sichn 27). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/61-2021-%D0%BF#Text>
16. Zakon Ukrainy «Pro vnesennia zmin do deiakykh zakoniv Ukrainy shchodo rozshyrennia dostupu patsientiv do likarskykh zasobiv, shcho pidliahaiut zakupivli osoboiu, upovnovazhenoiu na zdiisnennia zakupivel u sferi okhorony zdorovia, shliakhom ukladennia dohovoriv kerovanoho dostupu» № 4472-IX (2025, Cherven 4). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4472-20#Text>
17. *Informatsiia po DKD (status dohovoriv)*. Ofitsiinyi sait DP «Medychni zakupivli Ukrainy». <https://mpu.gov.ua/uk/meas/contract-status>
18. *Elektronna systema zakupivel Prozorro*. (n. d.). Prozorro. <https://prozorro.gov.ua/uk>
19. *Vysnovok upovnovazhenoho orhanu z derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii: nusinersen*. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-upovnovazhenogo-organu-z-derzhavnoyi-ocinky-medychnyh-tehnologij-nusinersen_.pdf
20. *Vysnovok upovnovazhenoho orhanu z derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii: rysdyplam*. (2024). Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/vysnovok-z-derzhavnoyi-omt-rysdyplam-evrisdi-vid-12.03.2024.pdf>

Відомості про авторів:

V. M. Nazarkina, доктор фармацевтичних наук, професор, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: victory.nazarkina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0767-6180>

V. V. Tutuk, кандидат фармацевтичних наук, голова ГО «Українське об'єднання хворих на фенілкетонурію «Особливі діти», член робочої групи МОЗ України з питань рідкісних (орфанних) захворювань. E-mail: tvv1@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4661-4908>

N. A. Slipsova, кандидат фармацевтичних наук, доцент, Донецький національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: apteka111888111@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-5396>

Information about the authors:

V. M. Nazarkina, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: victory.nazarkina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0767-6180>

V. V. Tutuk, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Head of the Ukrainian Association of Patients with Phenylketonuria "Special Children", member of the working group of the Ministry of Health of Ukraine on rare (orphan) diseases. E-mail: tvv1@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4661-4908>

N. A. Slipsova, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: apteka111888111@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-5396>

Надійшла до редакції 09.10.2025 р.

Г. Д. Сліпченко, А. А. Косаєва

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Медико-фармацевтичні аспекти надання першої допомоги у воєнно-польових умовах: стабільність ін'єкційних препаратів

У сучасних умовах ведення бойових дій питання оперативної медичної допомоги на передовій набуває особливої актуальності. Надання першої допомоги пораненим здійснюється безпосередньо в польових умовах – на місці ураження та під час подальшої евакуації до шпиталю. Догоспітальний етап є початковою ланкою «ланцюга виживання» та значною мірою визначає ефективність наступних етапів лікування. Важливим завданням є критичний аналіз усіх аспектів надання допомоги, зокрема рівня та причин смертності, особливо тих випадків, яких потенційно можна було б уникнути. Застосування ін'єкційних лікарських засобів у фронтових умовах є обґрунтованим завдяки їхнім численним перевагам, що роблять їх ключовим інструментом у наданні невідкладної медичної допомоги.

Мета – узагальнення даних літератури щодо аналізу причин смертності на полі бою військовослужбовців, дослідження асортименту ін'єкційних лікарських препаратів, які слід використовувати в складі наплічника медичного бойового медика, та дослідження стабільності окремих препаратів, які використані в бойових умовах.

Матеріали та методи. Аналіз наукової літератури та сучасних підходів до застосування готових ін'єкційних лікарських засобів у бойових умовах. Дослідження стабільності препаратів: транексамової кислоти, ондансетрону та декскетопрофену, які зберігались у боксах на бойових позиціях. Кількісне визначення діючих речовин проводили методами абсорбційної спектрофотометрії (декскетопрофен) та ВЕРХ (транексамова кислота та ондастерон). Статистичне оброблення результатів проводили за загальноприйнятими методиками ДФУ.

Результати та їхнє обговорення. Проаналізовано дані літературних джерел стосовно медичних станів, що є загрозою для життя військовослужбовців під час бойових дій. Швидкий початок медичної допомоги є вирішальним фактором у збільшенні шансів на виживання та відновлення фізичних функцій постраждалого. Критична важливість цього аспекту обумовлена концепцією «золотої години» – перших 60 хвилин після отримання травми, коли ефективна та кваліфікована медична допомога здатна значно знизити ризики фатальних ускладнень і сприяти стабілізації стану. У цей проміжок часу пріоритетом є контроль над кровотечею, забезпечення прохідності дихальних шляхів, стабілізація життєво важливих функцій і підготовка до подальшої евакуації. Вивчено асортимент лікарських засобів, які найчастіше використовуються для зниження ризику смертності та запобігання загрозливим станам. Розглянуто переднаповнені шприци як препарати, які використовують на полі бою та альтернативне упакування для ін'єкційних засобів. Проведено контроль якості препаратів, які зберігались у 3D-друкованих боксах.

Висновки. Узагальнено літературні джерела щодо етапів надання невідкладної допомоги на передовій та вивчено ін'єкційні препарати, придатні для аптечок військових. Проведено експериментальну перевірку якості транексамової кислоти, ондансетрону та декскетопрофену, що підтвердила їхню відповідність стандартам протягом 3–6 місяців зберігання. Перспективним є використання спеціальних 3D-друкованих боксів для шприців, у які розміщують шприци, наповнені препаратами з ампул.

Ключові слова: бойові дії; смертність; кровотеча; попередньо наповнені шприци; екстрена медична допомога.

H. D. Slipchenko, A. A. Kosaeva

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Medical and pharmaceutical aspects of providing first aid in military field conditions: stability of injectable drugs

In modern combat conditions, the issue of emergency medical care on the front lines is becoming particularly relevant. First aid to the wounded is provided directly in the field – at the site of injury and during subsequent evacuation to the hospital. The prehospital stage is the initial link in the «chain of survival» and largely determines the effectiveness of subsequent stages of treatment. An important task is to critically analyze all aspects of care, including mortality rates and causes, especially those cases that could potentially be avoided. The use of injectable drugs in front-line conditions is justified due to their numerous advantages, which make them a key tool in providing emergency medical care.

Aim. To summarize the literature data on the analysis of the causes of death of the military personnel on the battlefield; to study the range of injectable drugs that should be included in the combat medic's backpack, as well as the stability of individual drugs used in combat conditions.

Materials and methods. The scientific literature and modern approaches to the use of ready-made injectable drugs in combat conditions were analyzed. The stability of drugs, such as tranexamic acid, ondansetron, and dexketoprofen stored in boxes in combat positions were studied. The quantitative determination of active substances was performed using absorption spectrophotometry (dexketoprofen) and HPLC (tranexamic acid and ondansetron). The statistical processing of the results was performed according to generally accepted methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results. The article analyzes the data of literary sources on medical conditions that pose a threat to the lives of the military personnel during combat operations. The rapid initiation of medical care is a decisive factor in increasing the victim's chances of survival and recovery of physical functions. The critical importance of this aspect is due to the concept of the «golden hour» – the first 60 minutes after injury when effective and skilled medical care can significantly reduce the risk of fatal complications and help to stabilize the condition. During this period of time, the priority is to control bleeding, ensure airway patency, stabilize vital functions, and prepare for further evacuation. The range of drugs most commonly used to reduce the risk of mortality and prevent life-threatening conditions has been studied. Pre-filled syringes as drugs used on the battlefield and alternative packaging for injectable drugs have been considered. Quality control of drugs stored in 3D-printed boxes has been performed.

Conclusions. The literature sources on the stages of providing emergency care on the front lines have been summarized and injectable drugs suitable for military first-aid kits have been studied. An experimental quality check of tranexamic acid, ondansetron, and dexketoprofen has been conducted; it has confirmed their compliance with standards within 3–6 months of storage. The use of special 3D-printed boxes for syringes filled with drugs from ampoules is promising.

Keywords: combat operations; mortality; bleeding; pre-filled syringes; emergency medical care.

Вступ. Процес надання допомоги пораненим у воєнно-польових умовах складається з трьох основних етапів [1]:

Червона зона (Care Under Fire) – це зона активного обстрілу, де існує високий ризик поранень і загибелі. Основний пріоритет – забезпечення власної безпеки. Якщо постраждалий перебуває в червоній зоні, його слід попросити самостійно накласти турнікет або затиснути рану, надаючи необхідні команди. За можливості, постраждалого потрібно евакуювати в укриття – за допомогою евакуаційної стропи чи заклику переповзти. У цій зоні проводиться лише зупинка критичних кровотеч, а подальша допомога, як, наприклад, перев'язка та очищення дихальних шляхів, здійснюється вже в жовтій зоні.

Жовта зона (Tactical Field Care) – це ділянка, де активні бойові дії припинені або є укриття. Стан пораненого оцінюється відповідно до правила КОЛЕСО (рис. 1) [2], до якого належить перевірка кровотечі, дихальних шляхів, функції легень, якості дихання, роботи серця, загального стану тіла та рівня свідомості.

Основні дії полягають у зупинці небезпечних кровотеч, забезпеченні прохідності дихальних шляхів, обробці відкритих ушкоджень грудної клітини, декомпресії у разі напруженого пневмотораксу, перевірці кровоспинних джгутів, у лікуванні інших травм (переломи, опіки). Якщо це можливо, слід використовувати аптечку постраждалого для введення знеболювальних чи антибіотиків, запобігати шоківому стану. Дані про огляд та лікувальні заходи фіксуються в адаптованій картці, яку можуть заповнити медик, побратим або сам поранений.

Зелена зона (Tactical Evacuation Care) – це етап, де здійснюється евакуація постраждалого. На цьому етапі завершується зона відповідальності парамедика, і подальшу медичну допомогу надають лікарі в польових шпиталях [3].

Поранення, які отримують військовослужбовці під час бойових дій, часто супроводжуються інтенсивним, нестерпним болем, що може суттєво вплинути на їхній фізичний та психологічний стан [2, 4]. Вибухи, постріли, уламки можуть спричинити в учасників бойових дій різноманітні травми, які в подальшому можуть призвести до інвалідності. Це, зі свого боку,

може викликати такі хронічні больові синдроми, як невропатичний біль, дегенеративний артрит тощо. Ефективне полегшення болю не тільки сприяє покращанню якості життя поранених, але і є вирішальним фактором для швидкого одужання та відновлення боєздатності [1, 5].

Також поширеною проблемою на полі бою може бути блювання та нудота, які можуть бути викликані різними факторами. Травми голови, наприклад, удари чи поранення, можуть призводити до блювання через порушення внутрішнього вестибулярного апарату. Рефрактерний шок, який може виникати внаслідок великої втрати крові або пошкодження внутрішніх органів, також може викликати блювання.

Найчастіше використовуються такі групи препаратів, як: анальгетики, антифібринолітики, антибіотики, місцеві анестетики, протиблювотні засоби, а також протишокові препарати [6–10]. Використання кожного препарату наведено у відповідному переліку Міністерства оборони України [11, 12].

Мета – узагальнення даних джерел літератури щодо комплексного аналізу чинників смертності військовослужбовців на полі бою, аналіз асортименту ін'єкційних лікарських засобів, які використовують для надання першої допомоги військовослужбовцям, та оцінити стабільність окремих препаратів, що застосовуються у бойових умовах.

Матеріали та методи. Проаналізовано наукові джерела (Scopus, PUBMED, Google Scholar, ScienceDirect, Research4Life) щодо причин смертності на полі бою та ефективності лікарських засобів. Об'єктами



Рис. 1. Правило «КОЛЕСО»

дослідження були розчини транексамової кислоти, ондансетрону та декскетопрофену, які зберігались у 3D-друкованих боксах (від 3 до 6 міс.), наповнених в асептичних умовах аптеки. Розчини зберігались у боксах під час виконання бойових завдань (температура зберігання не більше -5 до $+25$ °C) та в холодильнику в період спокою (на позиції). Використовували фізико-хімічні, мікробіологічні методи згідно з вимогами ДФУ. Потенціометричним методом вимірювали рН середовища розчину. Кількісне визначення діючих речовин проводили методом абсорбційної спектрофотометрії (декскетопрофен) та методом ВЕРХ (транексамова кислота). Статистичне оброблення результатів проводили за загальноприйнятими методиками ДФУ.

Результати та їхнє обговорення. Дослідження структури бойових ушкоджень показує, що, незалежно від масштабу бойових дій, поранення кінцівок переважають з-поміж бойових санітарних втрат, складаючи 52,3–60,1 %. 32,5–39,8 % випадків ураження це вогнепальні переломи довгих кісток, які супроводжувалися значними дефектами м'яких тканин, пошкодженням великих судин і нервів. У складі тяжкої поєднаної бойової травми вогнепальні ушкодження кінцівок становили 67,5–74,4 % [3, 4].

Надані дані вказують на те, що летальність з-поміж постраждалих із бойовою травмою у сучасних конфліктах залишалася стабільно високою. Зберігалася значна частота ізольованих і поєднаних травм грудної клітини, живота і таза, що пояснюється широким застосуванням автоматичної стрілецької зброї з потужним уражальним ефектом, а також удосконаленням характеристик снарядів, мін і гранат [3, 5, 6].

Солдати з бойовими пораненнями, до яких належать проникні травми або відкриті переломи, мають підвищений ризик виникнення інфекційних ускладнень, вони часто містять такі сторонні речовини, як речовини навколишнього середовища, уламки та кулі. Проникальні пошкодження живота можуть спричинити інфекції у 4–31 % випадків. Відкриті переломи також значно збільшують імовірність інфекцій, хоча рівень ризику залежить від тяжкості ушкодження, стану організму та локалізації перелому. Приблизно 25 % відкритих переломів великогомілкової кістки, пов'язаних із бойовими діями, супроводжуються глибокими інфекціями. Наявні дані свідчать, що профілактичне застосування антибіотиків покращує результати лікування відкритих переломів, пов'язаних з інфекціями, і що ризик інфікування значно підвищується вже за кілька годин після колонізації рани. Крім того, евакуація до лікувального закладу та хірургічна санація часто затримуються через тактичні обмеження.

Раннє та адекватне знеболення є дуже важливим кроком у процесі надання медичної допомоги на фронті. Для знеболення перевага надається препаратам з мінімальним впливом на систему згортання крові. Так, широко використовуються такі селективні інгібітори циклооксигенази 2, як парекоксиб та мелоксикам, які ефективно знеболюють та зменшують запалення,

не підвищуючи ризик кровотеч. Крім того, застосовуються опіоїди – морфін, трамадол, ненаркотичні анальгетики – диклофенак, кетамін, декскетопрофен, кетопрофен, місцеві анестетики – ультракаїн, лідокаїн [13–17]. На основі вивченого асортименту вітчизняного ринку ін'єкційних лікарських засобів для використання на полі бою в Україні (табл. 1) встановлено, що станом на 17.03.2025 р. зареєстровано близько 73 торговельних найменувань (ТН) препаратів вітчизняного та іноземного виробництва [7, 18, 19].

За наведеними найменуваннями та фірмами-виробниками можемо побачити, що кількість парентеральних лікарських засобів обмежена, а препаратів у попередньо наповнених шприцах зовсім немає [7].

Аналіз поточного асортименту лікарських засобів виявляє нагальну потребу у виробництві попередньо наповнених шприців вітчизняного виготовлення, зокрема для потреб військовослужбовців [7, 19]. У сфері надання першої медичної допомоги в польових умовах критично важливо забезпечити стабільність та безпечність лікарських засобів навіть у разі тривалого зберігання. Підготовка наплічника бойового медика для надання першої допомоги полягає у зберіганні спеціально обраних ін'єкційних препаратів, зокрема транексамової кислоти, ондансетрону та декскетопрофену, в умовах, де контроль за температурою, вологістю та іншими критичними параметрами є викликом [19–22].

Новітньою заміною переднаповненим шприцам та автоін'єкторам є використання шприців, які заповнюються в аптеках готовими ін'єкційними розчинами з ампул. Після заповнення шприци поміщають у спеціальні бокси, розроблені київською командою ТА-КО [23]. Ці бокси виготовляють методом 3D-друку. Полімерні бокси фірми «ТА-КО» виготовлені з ударостійкого поліпропілену (PP) або ABS-пластику.

Полімери мають високу механічну міцність і стійкість до стискання, не вбирають вологу, стійкі до більшості хімічних речовин (зокрема медичних препаратів), витримують широкий діапазон температур (від -40 до $+60$ °C). Кришка запаюється або фіксується термозварюванням стрічки.

Результати дослідження актуального асортименту свідчать, що на ринку досі немає переднаповнених шприців із препаратами невідкладної дії, необхідних бойовим медикам. Такі шприци бувають різних кольорів під різні лікарські препарати об'ємом 2–10 мл. Ця лікарська форма дозволяє надати допомогу вчасно, може забезпечити точне дозування лікарського засобу, запобігти мікробній контамінації, є зручною у застосуванні, транспортуванні та зберіганні, оскільки забирає менше місця і менше піддається впливу зовнішніх факторів (рис. 2).

Шприци існують різної ємності та кольору, що надає змогу систематизувати наповнення кожного препарату. Забезпечують захист від механічних пошкоджень, впливу вологи, пилу чи екстремальних температур, що важливо для збереження стерильності та ефективності препаратів.

Таблиця 1

Асортимент ін'єкційних препаратів, що найчастіше використовуються на полі бою

Код АТС	Міжнародне непатентоване найменування	Торговельне найменування	Форма випуску, дозування	Виробник, країна
1	2	3	4	5
B02AA 02	Acidum tranexamicum	Гемаксам	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл; по 5 мл в ампулі поліетиленовій	ТОВ «Фармасел», Україна
		Трамікс	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі	ПАТ «Галичфарм», Україна
		Неотранекс	Розчин для ін'єкцій 500 мг/5 мл, по 5 мл в ампулі	Біоіндастрія Лабораторіо Італіано Медіціналі С.П.А., Італія
		Гемотран	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, по 5 мл або 10 мл в ампулі; розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл або 10 мл в ампулі	АТ «Фармак», Україна
		Санегра	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл або по 10 мл в ампулі	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
		Транстоп	Розчин для ін'єкцій 100 мг/мл по 5 мл в ампулі	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія
		Азептил	Розчин для ін'єкцій, 500 мг/5 мл по 5 мл в ампулі	Медокемі ЛТД, Кіпр
		Транексамова кислота-Здоров'я	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл, по 5 мл в ампулі	ТОВ «Корпорація здоров'я», Україна
		Тренакса	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл; по 5 мл або по 10 мл в ампулах	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія
		Гемоактив	Розчин для ін'єкцій, по 100 мг/мл, по 5 мл в ампулах № 5	М.БІОТЕК ЛТД, Велика Британія, «Мікрохім», Україна
		Євронекс	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл в ампулі	Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія
		Атраксан	Розчин для ін'єкцій 50 мг/мл, по 5 мл в ампулах; розчин для ін'єкцій 100 мг/мл, по 5 мл в ампулах	ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна
		Гемоактив МБ	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі	М.Біотек Лімітед, Велика Британія
		Транексамова кислота	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл; по 5 мл в ампулі; розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл; по 5 мл в ампулі	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна
		Тексакайнд	Розчин для ін'єкцій 100 мг/мл, по 5 мл в ампулах	Манкайнд Фарма Лімітед, Індія
		Стерксамік	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл в ампулі	ТОВ «Аміла Хелс Кеа», Україна
		Транаар	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл по 5 мл в ампулі	ААР Фарма ФЗ-ЛЛС, Об'єднані Арабські Емірати
		Скайтран	Розчин для ін'єкцій, 100 мг/мл, по 5 мл в ампулах	Скай Фарма ВЗ-ТОВ, Об'єднані Арабські Емірати
		Транексам	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл по 5 мл в ампулі	ДП «Стада-Україна, Україна
		Тугіна	Розчин для ін'єкцій 100 мг/мл по 5 мл	Туліп Лаб Прайвіт Лімітед, Індія
M01A E17	Dexketoprofen	Депіофен	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	Профарма Інтернешнл Трейдинг Лімітед, Мальта
		Кейвер	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	АТ «Фармак», Україна
		Декса-Здоров'я	Розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл	ТОВ «Корпорація здоров'я», Україна
		Сертофен	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	Фарма Віжн Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
		Роталфен	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна
		Міалдекс	Розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл	ЗАТ «Інтелі Генерикс норд», Литва
		Дексаром	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	К.Т. Ромфарм компанії С.РЛ., Румунія
		Де-спан	Розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл	ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна
		Дескет	Розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна
		Ауксилен	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	АТ «Калцекс», Латвія
		Декенор	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	КРКА, д.д., Ново место, Словенія
		Кедол	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	ТОВ «Беркана +», Україна
		Мовіфлекс Декс	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	ТОВ «Мові Хелс», Україна
		Декспро	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
		Роталфен	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна
		Альфорт Декса I.B.	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл,	Дельта Медікел Промоушнз АГ, Швейцарія
		Продекс	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна
		Кетодекса	Розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл	ТОВ «Корпорація Здоров'я», Україна
		Дексофен	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	Євро Лайфкер Прайвіт Лімітед, Індія
		Декскетопрофен	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл; розчин для ін'єкцій 25 мг/мл	АТ «Лубнифарм», Україна; ТОВ «Аміла Хелс Кеа», Україна
		Кейдекс ін'єкт	Розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна
		Анальгодекс	Розчин для ін'єкцій 25 мг/мл	Стерил-Джен Лайф Сайєнсиз (П) Лтд, Індія
		Декта	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія
		Декамакс	Розчин для ін'єкцій 25 мг/мл	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна
		Декскетопрофен абрил	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/2 мл	Абрил Формулейшнз Пвт. Лтд., Індія
		Дексодев	Розчин для ін'єкцій/інфузій, 50 мг/2 мл	Абрил Формулейшнз Пвт. Лтд., Індія
		Декскетопрофен-Новофарм	Розчин для ін'єкцій/інфузій, 25 мг/мл	ТОВ «Новофарм-Біосинтез», Україна
A04A A01	Ondansetron	Еметон	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	ТОВ «ФАРМАСЕЛ», Україна
		Ауроданс	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія
		Ондансет	Розчин для ін'єкцій 2 мг/мл	М.Біотек Лтд, Велика Британія
		Юнорм	Розчин для ін'єкцій, 2,0 мг/мл	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна
		Зетрон	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	Фармацевтична компанія «ВОКАТЕ С.А.», Греція
		Вомікайнд	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	Манкайнд Фарма Лімітед, Індія
		Воменда	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	Аспіро Фарма Лімітед, Індія
		Ондавел	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	ТОВ «О2 ФАРМА», Україна
		Ондансетрон-Віста	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія
		Ондансетрон-Бакстер	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	Бакстер Холдінг Бі.Бі., Нідерланди

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
		Ондансетрон	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	ПАТ «Лекхім-Харків», Україна Дочірнє підприємство «Фарматрейд», Україна ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко- фармацевтичний завод», Україна
		Ондаар	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	ААР фарма ФЗ-ЛЛС, Об'єднані Арабські Емірати
		Емесетрон- Здоров'я	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	ТОВ «Корпорація Здоров'я», Україна
		Осетрон	Розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія
N01A X03	Ketamine	Кетамін-ЗН	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл	ТОВ «Корпорація Здоров'я», Україна
		Кетамін	Розчин для ін'єкцій, 50 мг/мл	АТ «Фармак», Україна

З метою контролю якості зберігання цих препаратів було проведено дослідження за показниками: прозорість та каламутність розчину, кольоровість, рН, стерильність, пірогени, бактерійні ендотоксини, механічні вclusions, контроль діючих речовин, які проводили згідно з вимогами ДФУ [24, 25]. Термін зберігання препаратів (транексамової кислоти, ондан-

сетрону та декскетопрофену) – від 3 до 6 місяців (табл. 2). Вибірку проводили по п'ять боксів кожного найменування препарату. Умови зберігання відповідали бойовим умовам, але не виходили за межі -5 та $+25$ °C (на позиції зберігались у холодильнику). Дослідження проведені на базі відділу контролю якості та сертифікації ФК «Здоров'я».



Рис. 2. Бокси для шприців, попередньо заповнених в аптечних умовах

Таблиця 2

Дослідження контролю якості зразків препаратів, які зберігались у спеціальних боксах

Досліджувані параметри	Норма нормативної документації, ДФУ	Результат свіжоприготовленого розчину	Результат через 3 місяці	Результат через 6 місяців
1	2	3	4	5
Аналіз транексамової кислоти (серія 01032024)				
Зовнішній вигляд (прозорість та каламутність розчину)	Прозорий, безбарвний розчин, без осаду і видимих механічних частинок	Розчин прозорий, безбарвний, без осаду і видимих частинок Каламутність не виявлена	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Кольоровість	Розчин має бути безбарвний або злегка жовтуватий	Розчин безбарвний, зміни кольору не спостерігається	Розчин безбарвний, зміни кольору не спостерігається	Розчин залишається безбарвним, незначний жовтуватий відтінок у межах норми
pH	3,5–5,5	4,32	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Вміст діючої речовини	Припустимий діапазон 95.0–105.0 %	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Об'єм, що витягається	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл
Стерильність	Відповідає, якщо протягом 14 діб інкубації в жодному середовищі не спостерігається росту мікроорганізмів	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено
Пірогенність	LAL-тест (гелеутворення) згідно з ДФУ 2.6.14	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна
Бактеріальні ендотоксини	Не більше 35 ЄОД/мл або 350 ЄОД/дозу	Ендотоксини не виявлені (<0,25 ЄОД/мл)	Ендотоксини не виявлені (<0,25 ЄОД/мл)	Ендотоксини не виявлені (<0,25 ЄОД/мл)
Видимі механічні частинки	Не повинно бути видно жодних частинок	Розчин прозорий, безбарвний, механічні включення відсутні	Розчин прозорий, безбарвний, механічні включення відсутні	Розчин прозорий, безбарвний, механічні включення відсутні
Невидимі механічні частинки	≤25 частинок ≥10 мкм /мл; ≤3 частинки ≥25 мкм /мл	4 частинки ≥10 мкм/мл; 0 частинок ≥25 мкм/мл	4 частинки ≥10 мкм/мл; 0 частинок ≥25 мкм/мл	4 частинки ≥10 мкм/мл; 0 частинок ≥25 мкм/мл
Аналіз ондансетрону (серія 28012024)				
Зовнішній вигляд (прозорість та каламутність розчину)	Прозорий, без осаду та каламутності	Прозорий, без осаду	Прозорий, без осаду	Прозорий, без осаду
Кольоровість	Безбарвний або злегка жовтуватий	Безбарвний	Безбарвний	Безбарвний
pH	3,0 – 4,5	3,6	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Об'єм, що витягається	2 мл	2 мл	2 мл	2 мл
Вміст діючої речовини	Припустимий діапазон 95.0–105.0 %	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
Стерильність	Відповідає, якщо протягом 14 діб інкубації в жодному середовищі не спостерігається росту мікроорганізмів	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено
Пірогенність	LAL-тест (гелеутворення) згідно з ДФУ 2.6.14	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна
Бактеріальні ендотоксини	$\leq 17,5$ ЄОД/мл або ≤ 175 ЄОД/дозу (для стандартної дози 2 мл)	Ендотоксини не виявлені ($<0,25$ ЄОД/мл)	Ендотоксини не виявлені ($<0,25$ ЄОД/мл)	Ендотоксини не виявлені ($<0,25$ ЄОД/мл)
Видимі механічні частинки	Не повинно бути видно жодних частинок	Відсутність сторонніх частинок	Відсутність сторонніх частинок	Відсутність сторонніх частинок
Невидимі механічні частинки	≤ 25 частинок ≥ 10 мкм /мл; ≤ 3 частинки ≥ 25 мкм /мл	3 частинки ≥ 10 мкм/мл; 0 частинок ≥ 25 мкм/мл	3 частинки ≥ 10 мкм/мл; 0 частинок ≥ 25 мкм/мл	3 частинки ≥ 10 мкм/мл; 0 частинок ≥ 25 мкм/мл
Досліджувані параметри	Норма	Результат свіжеприготовленого розчину	Результат через 3 місяці	Результат через 6 місяців
Зовнішній вигляд (прозорість та каламутність розчину)	Прозорий, без осаду та каламутності	Прозорий, без осаду	Прозорий, без осаду	Прозорий, без осаду
Кольоровість	Безбарвний або злегка жовтуватий	Злегка жовтуватий	Злегка жовтуватий	Злегка жовтуватий
pH	4,0 – 5,5	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам	Відповідає вимогам
Аналіз декскетопрофену (серія 19022024)				
Об'єм, що витягається	2 мл	2 мл	2 мл	2 мл
Вміст діючої речовини	Припустимий діапазон 95,0–105,0 %	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Стерильність	Відповідає, якщо протягом 14 діб інкубації в жодному середовищі не спостерігається росту мікроорганізмів	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено	Ознак росту мікроорганізмів не виявлено
Пірогенність	LAL-тест (гелеутворення) згідно з ДФУ 2.6.14	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна	Ендотоксини не виявлені, реакція негативна
Бактеріальні ендотоксини	$\leq 17,5$ ЄОД/мл або ≤ 175 ЄОД/дозу (для стандартної дози 2 мл)	Ендотоксини не виявлені ($<0,25$ ЄОД/мл)	Ендотоксини не виявлені ($<0,25$ ЄОД/мл)	Ендотоксини не виявлені ($<0,25$ ЄОД/мл)
Видимі механічні частинки	Відсутність сторонніх частинок	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Невидимі механічні частинки	≤ 25 частинок ≥ 10 мкм/мл; ≤ 3 частинки ≥ 25 мкм/мл	4 частинки ≥ 10 мкм/мл; 0 частинок ≥ 25 мкм/мл	4 частинки ≥ 10 мкм/мл; 0 частинок ≥ 25 мкм/мл	4 частинки ≥ 10 мкм/мл; 0 частинок ≥ 25 мкм/мл

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Дослідження контролю якості наведених препаратів показало їхню відповідність за усіма показниками вимогам ДФУ. Результати експериментальних досліджень дозволяють зробити висновки щодо придатності препаратів для використання в екстремальних умовах та відповідності встановленим нормативним вимогам. Отримані дані є основою для подальшої оптимізації умов зберігання і транспортування у цьому виді пакування.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Узагальнено аналіз літературних джерел щодо причин смертності на полі бою та етапів надання невідкладної допомоги військовослужбовцям на передовій. Вивчено асортимент ін'єкційних засобів екстреної медичної допомоги, придатних для зберігання в наплічниках бойових медиків.

2. Досліджено стабільність препаратів, широко застосовуваних у бойових умовах (транексамової кислоти, ондансетрону та декскетопрофену), які зберігалися в 3D-друкованих боксах. Аналіз підтвердив відповідність препаратів усім показникам якості протягом усього терміну зберігання від 3 до 6 місяців.

Слід продовжити дослідження препаратів, які зберігались у наведених боксах. Оцінити їхню перспективу використання у складі наплічника медичного бойового медика та рекомендувати їх для подальшого використання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Подяка. Щиро вдячні бойовим медикам за **ЗАХИСТ** та співпрацю. Дякуємо відділу якості та сертифікації ФК «Здоров'я» за допомогу під час проведення досліджень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Адаптована настанова «Тактична екстрена медична допомога»: Наказ МОЗ України від 05.06.2019 р. № 1269. URL: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2016_612_akn_ekstr.pdf (дата звернення: 10.04.2025).
2. Тактична медицина: як діяти у разі поранень, травм, та надавати першу допомогу. URL: <https://armyinform.com.ua/2022/03/10/taktychna-medycyna-yak-diyaty-u-razi-poranen-travm-ta-nadavaty-pershu-dopomogu/> (дата звернення: 28.03.2025).
3. Клінічно-епідеміологічний аналіз структури бойової хірургічної травми при проведенні антитерористичної операції / Операції Об'єднаних сил на Сході України / І. П. Хоменко та ін. *Український журнал військової медицини*. 2021. Т. 2, № 2. С. 5–13.
4. Структура та ступінь тяжкості бойових травм верхніх кінцівок / С. С. Страфун та ін. *Літопис травматології та ортопедії*. 2016. № 1-2(33-34). С. 111–116.
5. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care / B. J. Eastridge et al. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73(5). P. 431–437. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182755dce.
6. Puhachova M. V. The Russian-Ukrainian War: the Possibility of Assessment of Demographic Losses. *Статистика України*. 2024. № 1. С. 61–68. DOI: 10.31767/su.1(104)2024.01.06.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 28.03.2025).
8. Pre-hospital Antibiotics in the Australian Defence Force. URL: <https://jmvh.org/article/pre-hospital-antibiotics-in-the-australian-defence-force/> (Date of access: 28.03.2025).
9. Генік С. М., Волошин М. М., Симчич А. В. Транексамова кислота в інтенсивній терапії кровотеч різного генезу. *Серце і судини*. 2019. № 3. С. 81–85. URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/view/yFileId/754148> (дата звернення: 28.03.2025).
10. Кислота транексамова. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3530/kislota-traneksamova> (дата звернення: 28.03.2025).
11. Перелік лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони в складі наплічника медичного бойового медика/старшого бойового медика (НМБМ): Наказ Міністерства оборони України від 24 лип. 2024 р. № 506. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1174-24#n2> (дата звернення: 28.03.2025).
12. Переліки лікарських засобів та медичних виробів, якими забезпечується особовий склад сил безпеки і сил оборони для надання тактичної догоспітальної допомоги: Наказ Міністерства оборони України від 24 лип. 2024 р. № 506 (у ред. наказу МОУ № 296 від 09 трав. 2025 р.). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1171-24#Text> (дата звернення: 28.03.2025).
13. Intravenous dexketoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: A randomized clinical trial / E. Demirozogul et al. *Am. J. Emerg. Med.* 2019. Vol. 37(12). P. 2136–2142. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.01.040.
14. After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study / D. R. Tribble et al. *Mil. Med.* 2019. Vol. 184(2). P. 18–25. DOI: 10.1093/milmed/usz027.
15. Ketamine Compared With Morphine for Out-of-Hospital Analgesia for Patients With Traumatic Pain: A Randomized Clinical Trial / C. Le Cornec et al. *JAMA Netw. Open.* 2024. Vol. 7(1). P. e2352844. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.52844.
16. Ketorolac vs. Fentanyl: A retrospective chart review of analgesia in the prehospital environment / K. Darling et al. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health.* 2024. Vol. 2. P. 100082. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949916X24000355#:~:text=Conclusion,environment%20when%20compared%20to%20fentanyl> (Date of access: 28.03.2025).
17. Kuczyńska J., Pawlak A., Nieradko-Iwanicka B. The comparison of dexketoprofen and other painkilling medications (review from 2018 to 2021). *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 149. P. 112819. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112819.
18. Marketing analysis of antihemorrhagic medicines used for wounded servicemen / T. V. Khortetska et al. *Ukrainian Journal of Military Medicine.* 2024. Vol. 5(3). P. 127–133. DOI: 10.46847/ujmm.2024.3(5)-127.
19. Компендіум. Довідник лікарських препаратів. URL: <http://compendium.com.ua> (дата звернення: 10.04.2024).
20. Tranexamic acid. URL: <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/EP7/DATA/0875E.PDF> (Date of access: 28.03.2025).
21. A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults / T. W. Barrett et al. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2011. Vol. 29(3). P. 247–255. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735675709004872> (Date of access: 28.03.2025).

22. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial / I. Roberts et al. *Lancet*. 2011. Vol. 377(9771). P. 1096–1101. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X.
23. Українські технології з любов'ю та турботою про життя. Команда ТА-КО. Київ, Україна. URL: <https://www.facebook.com/TAKOdevice/> (дата звернення: 26.03.2025).
24. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
25. Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві школи молодих науковців АТ «Фармак» : зб. матеріалів XII наук.-практ. конф. Київ, 2024. 103 с.

REFERENCES

1. Nakaz MOZ Ukrainy «Takychna ekstrena medychna dopomoha» № 1269 (2019, Cherven 05). https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2016_612_akn_ekstr
2. *Takychna medytsyna: yak diiaty u razi poranen, travm, ta nadavaty pershu dopomohu*. <https://armyinform.com.ua/2022/03/10/takychna-medycyna-yak-diyaty-u-razi-poranen-travm-ta-nadavaty-pershu-dopomogu/>
3. Khomenko, I. P., Korol, S. O., Khalik, S. V., Shapovalov, V. Yu., Yenin, R. V., Herasymenko, O. S., & Tertyshnyta, S. V. (2021). Klinichno-epidemiologichnyi analiz struktury boiovoi khirurhichnoi travmy pry provedenni antyterorystychnoi operatsii / Operatsii Ob'iednanykh syl na Skhodi Ukrainy. *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 2(2), 5–13.
4. Strafun, S. S., Borzykh, N. O., Laksha, A. A., Borzykh, O. V., Shypunov, V. H., & Yarmoliukta, O. Yu. (2016). Struktura ta stupin tiazhkosti boiovykh travm verkhnikh kintsivok. *Litopys travmatolohii ta ortopedii*, (1-2), 112–116.
5. Eastridge, B. J., Mabry, R. L., Seguin, P., Cantrell, J., Tops, T., Uribe, P., Mallett, O., Zubko, T., Oetjen-Gerdes, L., Rasmussen, T. E., Butler, F. K., Kotwal, R. S., Holcomb, J. B., Wade, C., Champion, H., Lawnick, M., Moores, L., & Blackbourne, L. H. (2012). Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care. *J. Trauma Acute Care Surg*, 73(5), 431–437. <http://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182755dcc>
6. Puhachova, M. V. (2024). The Russian-Ukrainian War: the Possibility of Assessment of Demographic Losses. *Statystyka Ukrainy*, (1), 61–68. [http://doi.org/10.31767/su.1\(104\)2024.01.06](http://doi.org/10.31767/su.1(104)2024.01.06)
7. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlist>
8. *Pre-hospital Antibiotics in the Australian Defence Force*. <https://jmvh.org/article/pre-hospital-antibiotics-in-the-australian-defence-force/>
9. Henyk, S. M., Voloshyn, M. M., & Symchych, A. V. (2019). Traneksamova kyslota v intensyvnii terapii krovotech riznoho henezu. *Sertse i sudyny*, (3), 81–85. <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewB yFileId/754148>
10. *Kyslota traneksamova*. Farmatsevtichna entsyklopediia. <https://www.pharmacycyclopedia.com.ua/article/3530/kislota-traneksamova>
11. Nakaz Ministerstva oborony Ukrainy «Perelik likarskykh zasobiv ta medychnykh vyrobiv, yakymy zabezpechuietsia osobovyi sklad syl bezpeky i syl oborony v skladi naplichnyka medychnoho boiovoho medyka/starshoho boiovoho medyka (NMBM)» № 506 (2024, Lypen 24). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1174-24#n2>
12. Nakaz Ministerstva oborony Ukrainy «Pereliki likarskykh zasobiv ta medychnykh vyrobiv, yakymy zabezpechuietsia osobovyi sklad syl bezpeky i syl oborony dlia nadannia taktychnoi dohospitalnoi dopomohy» № 506 (Lypen 24). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1171-24#Text>
13. Demirozogul, E., Yilmaz, A., Ozen, M., Turkcuer, I., Seyit, M., & Arikan, C. (2019). Intravenous dexketoprofen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: A randomized clinical trial. *Am. J. Emerg. Med.*, 37(12), 2136–2142. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.040>
14. Tribble, D. R., Clinton, K. M., Bradley, A. L., Anuradha, G., Mende, K., Blyth, D. M., Petfield, J. L., & McDonald J. (2019). After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Mil. Med.*, 184(2), 18–25. <http://doi.org/10.1093/milmed/usz027>
15. Cornec, C. Le., Le Pottier, M., Broch, H., Tixier, A. M., Rousseau, E., Laribi, S., Janière, C., Brenckmann, V., Guillerme, A., Deciron, F., Kabbaj, A., Jenvrin, J., Péré, M., & Montassier, E. (2024). Ketamine Compared With Morphine for Out-of-Hospital Analgesia for Patients With Traumatic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open*, 7(1), e2352844. <http://doi.org/10.1001/jamanet-workopen.2023.52844>
16. Darling, K., Wilkinson, B., Wong, C., MacFarlane, A., Brummett, C., & Zapata, I. (2024). Ketorolac vs. Fentanyl: A retrospective chart review of analgesia in the prehospital environment. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2, 100082. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949916X24000355#:~:text=Conclusion,environment%20when%20compared%20to%20fentanyl>
17. Kuczyńska, J., Pawlak, A., & Nieradko-Iwanicka, B. (2022). The comparison of dexketoprofen and other painkilling medications (review from 2018 to 2021). *Biomed. Pharmacother*, 149, 112819. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112819>
18. Khortetska, T. V., Smoylovska, H. P., Yerenko, O. K., Malyugina, O. O., Shmatenko, O. P., & Krasnianska, T. M. (2024). Marketing analysis of antihemorrhagic medicines used for wounded servicemen. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 5(3), 127–133. [http://doi.org/10.46847/ujmm.2024.3\(5\)-127](http://doi.org/10.46847/ujmm.2024.3(5)-127)
19. *Kompedium. Dovidnyk likarskykh preparativ*. <http://compendium.com.ua>
20. *Tranexamic acid*. <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/EP7/DATA/0875E.PDF>
21. Barrett, T. W., DiPersio, D. M., Jenkins, C. A., Jack, M., McCain, N. S., Storrow, A. B., Singleton, L. M., Lee, P., Zhou, C., & Slovis, C. M. (2011). A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults. *The American Journal of Emergency Medicine*, 29(3), 247–255. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735675709004872>
22. Roberts, I., Shakur, H., Afolabi, A., Brohi, K., Coats, T., Dewan, Y., Gando, S., Guyatt, G., Hunt, B. J., Morales, C., Perel, P., Prieto-Merino, D., & Woolley, T. (2011). The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*, 377(9771), 1096–1101. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60278-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60278-X)
23. *Ukrainski tekhnohohii z liuboviu ta turbotoiu pro zhyttia*. Komanda TA-KO. Kyiv, Ukraina. <https://www.facebook.com/TAKOdevice/>

24. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*: v 3 t. (2-he vyd.).(T. 1). Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv.
25. Nauka, innovatsii ta yakist v suchasnomu farmatsevtichnomu vyrobnytstvi shkoly molodykh naukotsiv AT «Farmak»: zb. materialiv XII nauk.-prakt. konf. (2024).

Відомості про авторів:

Г. Д. Сліпченко, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: galinaslipchenko@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

А. А. Косаєва, здобувачка 5 курсу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Information about the authors:

H. D. Slipchenko, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor of the Department of Industrial Technology of Drugs and Cosmetic Products, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: galinaslipchenko@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

A. A. Kosaeva, 5th-year student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Надійшла до редакції 13.10.2025 р.

О. В. Севрюков

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження ефективності навчальних тренінгів на етапі адаптації молодих фахівців до умов праці в аптеках

Мета – аналіз сучасних підходів до організації навчальних тренінгів на етапі адаптації молодих фахівців до умов праці в аптеках та оцінювання їхньої результативності.

Матеріали та методи. У роботі використано аналіз, узагальнення і систематизацію, соціологічний метод (опитування), статистичний, описовий, графічний методи. Об'єктом дослідження була система організації навчання молодих фахівців фармації на етапі професійної адаптації. Проведено онлайн опитування 2260 працівників аптек, які пройшли навчання на базі навчального центру компанії «Аптека 9-1-1» протягом 2023–2025 рр.

Результати та їхнє обговорення. Досліджені головні умови і напрями адаптації фармацевтичних працівників на робочому місці. Проведено комплексну оцінку змісту й результативності навчального курсу з адаптації нових співробітників аптеки, що проводиться на базі корпоративного навчального центру компанії «Аптека 9-1-1» за спеціально розробленою програмою та спрямований на розвиток компетенцій фармацевта відповідно до сучасних вимог професійного стандарту та ринку праці. За результатами проведеного опитування здійснено всебічну оцінку стану задоволення інформаційних потреб слухачів та досягнення конкретних цілей, змісту навчального курсу та педагогічної майстерності тренера/викладача, а також визначені проблемні питання в організації навчання та напрями удосконалення програми адаптації. Установлено, що переважна більшість фахівців (96,2 %) досягла бажаного результату навчання. Також було окремо наголошено на оптимальній організації підготовки: професійній, змістовній, сучасній, зокрема в умовах віддаленого доступу, з використанням сучасних інформаційно-комунікаційних технологій. Аналіз свідчить про високу оцінку здобувачами не тільки процесу набуття важливих знань, вмінь і навичок, а й забезпечення відповідного психологічного супроводу, що дозволяє прищепити любов до професії, повагу до колег та ідеалів компанії, впевненість у собі та своєму виборі, що врешті-решт мотивує на досягнення високих результатів, саморозвиток і відданість професії.

Висновки. Актуальність упровадження та реалізації проєктів з адаптації, навчання та розвитку кадрів обумовлена динамічними змінами у законодавстві та розвитком інноваційних технологій, що потребує постійного оновлення знань і формування нових цифрових компетенцій. Навчальні курси і тренінги для нових співробітників аптек не тільки сприяють професійному розвитку персоналу, а й підвищують конкурентоспроможність компанії, забезпечують відповідність регуляторним вимогам, сприяють цифровій трансформації, формують кваліфіковану та лояльну команду, здатну забезпечити високий рівень фармацевтичної допомоги.

Ключові слова: фармацевт; розвиток кадрового потенціалу; професійна адаптація; навчальна програма; корпоративний навчальний центр; тренінг; соціологічне опитування.

O. V. Sevriukov

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy
of the Ministry of Health of Ukraine

The study on the effectiveness of training courses at the stage of adaptation of young professionals to working conditions in pharmacies

Aim. To analyze current approaches to organizing training courses at the stage of adaptation of young professionals to working conditions in pharmacies and assess their effectiveness.

Materials and methods. The study was based on the analysis, generalization, and systematization, as well as sociological (survey), statistical, descriptive, and graphical methods. The study object was the system of organizing training for young pharmacy specialists at the stage of professional adaptation. An online survey of 2,260 pharmacy employees who underwent specialized training at the educational center of the company "Pharmacy 9-1-1" during 2023–2025 was conducted.

Results. The main conditions and directions of the pharmaceutical personnel adaptation in the workplace have been studied. A comprehensive assessment of the content and effectiveness of the training course on the adaptation of new pharmacy employees, which is conducted at the corporate training center of the company "Pharmacy 9-1-1" according to a specially developed program and is aimed at developing the competencies of pharmacists in accordance with the current requirements of professional standards and the labor market, has been conducted. Based on the results of the survey, a comprehensive assessment of the satisfaction of the information needs of the trainees and the achievement of specific goals, the content of the training course and the pedagogical skills of the trainer/teacher has been made; and problematic issues in the organization of training and areas for improving the adaptation program have been identified. It has been found that the vast majority of specialists (96.2 %) achieved the desired learning outcomes. The optimal organization of training (professional, substantive, modern) has been also emphasized, in particular in terms of remote access, using modern information and communication technologies. The analysis shows that applicants highly appreciate not only the process of acquiring important knowledge, skills, and abilities, but also

the provision of appropriate psychological support, which instills love for the profession, respect for colleagues and company ideals, confidence in oneself and one's choice, which ultimately motivates them to achieve high results, self-development, and dedication to the profession.

Conclusions. The relevance of the implementation of projects on the adaptation, training, and development of the personnel is due to dynamic changes in legislation and the development of innovative technologies, which requires constant updating of knowledge and the formation of new digital competencies. Training courses and workshops for new pharmacy employees not only contribute to the professional development of the staff, but also increase the company's competitiveness, ensure compliance with regulatory requirements, promote digital transformation, and form a qualified and loyal team capable of providing a high level of pharmaceutical care.

Keywords: *pharmacist; human resource development; professional adaptation; training program; corporate educational center; training; sociological survey.*

Вступ. Сучасний фармацевтичний ринок України перебуває у стані динамічних трансформацій, що зумовлює потребу в упровадженні системного підходу до управління персоналом аптечних мереж. Актуальність реалізації проєктів з адаптації, навчання та розвитку кадрів визначається постійними змінами у нормативно-правовому полі, диджиталізацією, активним розвитком інновацій в охороні здоров'я та фармації, які вимагають безперервного оновлення знань і формування нових професійних та цифрових компетентностей.

Створення навчальних курсів і тренінгів для нових співробітників аптек є одним із ключових напрямів підвищення якості кадрового потенціалу, що сприяє професійному зростанню працівників, удосконаленню стандартів фармацевтичного обслуговування та підвищенню ефективності діяльності аптечних закладів.

Питання адаптації, навчання та розвитку персоналу досліджували як вітчизняні, так і зарубіжні науковці, а саме: І. С. Яшук, Л. М. Унгурян, О. І. Беляєва [1], І. В. Бушуєва, О. К. Єренко, Т. В. Хортецька [2, 3], В. В. Малий, О. Ю. Рогуля, І. В. Пестун, Г. С. Бабічева та ін. [4], Н. М. Сахнацька, К. Л. Косяченко [5], A. Bharmal, R. Parekh, A. Maini, R. Pinder and A. Majeed [6], A. L. Mikolajczak, F. Eyvvard, S. Houet, B. Bellon [7], В. І. Куделя, Н. Гриценко [8], А. А. Котвіцька, Ю. С. Братішко, А. В. Волкова, Д. Ю. Тарасенко, О. В. Посилкіна, А. Б. Ольховська [9]. Водночас комплексних праць, присвячених оцінці ефективності навчальних тренінгів на етапі адаптації молодих фахівців аптечного профілю до нових умов професійної діяльності, останнім часом практично не проводилося. Це обумовлює наукову новизну та практичну значущість цього дослідження.

Мета дослідження – аналіз сучасних підходів до організації навчальних тренінгів на етапі адаптації молодих фахівців до умов праці в аптеках та оцінювання їхньої результативності.

Матеріали та методи. У роботі використано комплекс наукових методів, що забезпечують всебічність і достовірність отриманих результатів, зокрема: аналіз, узагальнення та систематизацію – для опрацювання наукових джерел, навчально-методичних матеріалів і нормативно-правових документів у сфері фармацевтичної освіти та управління персоналом; соціологічний метод (анкетне опитування) – для вивчення думки респондентів щодо ефективності навчальних тренінгів під час адаптації до умов праці; статистичний,

описовий і графічний методи – для оброблення, узагальнення та візуалізації результатів дослідження.

Об'єктом дослідження виступила система організації навчання молодих фахівців фармації на етапі їхньої професійної адаптації. У межах дослідження проведено онлайн-опитування 2260 працівників аптек, які пройшли навчання на базі навчального центру компанії «Аптека 9-1-1» упродовж 2023–2025 рр. Усі учасники надали добровільну поінформовану згоду на участь в опитуванні, яке проводилося анонімно, з дотриманням положень Кодексу етики Американської соціологічної асоціації (ASA) та Міжнародного кодексу етики ICC/ESOMAR. Це забезпечило захист персональних даних і гарантувало прозорість, достовірність та об'єктивність під час збору й аналізу інформації.

Структура анкети передбачала чотири блоки питань: соціально-демографічні характеристики респондентів (вік, стать, освіта, посада, стаж роботи у фармації); оцінка змісту та організації навчальних програм (актуальність матеріалів, якість викладання, доступність подачі інформації, відповідність потребам практичної діяльності); вплив тренінгів на професійну адаптацію (зміна рівня впевненості у роботі, комунікативних навичок, умінь працювати з клієнтами, розуміння корпоративних стандартів); загальна задоволеність навчанням і пропозиції щодо його вдосконалення.

Результати та їхнє обговорення. Сучасна система підготовки й професійного становлення фармацевтичних кадрів вимагає поєднання класичних та інноваційних підходів до навчання, орієнтованих на практичні потреби аптечного бізнесу та вимоги системи охорони здоров'я [9, 10]. В умовах цифровізації, зміни споживацьких очікувань і підвищення стандартів обслуговування особливої актуальності набувають гнучкі форми адаптації та розвитку компетентностей фармацевтів, що забезпечують їхню конкурентоспроможність і професійну мобільність [11-13].

До сучасних форм адаптації нових співробітників аптек належать:

- онбординг-програми (onboarding programs) – структурований процес ознайомлення новачків із корпоративною культурою, місією, цінностями компанії, стандартами обслуговування, політиками якості та внутрішніми процедурами;
- Buddy-програма (наставництво) – закріплення за новим співробітником досвідченого фармацевта-наставника, який допомагає адаптуватися до робочого

середовища, засвоїти внутрішні стандарти й норми комунікації;

- онлайн-курси та мікронавчання (microlearning) – короткі інтерактивні модулі, що дозволяють швидко опанувати практичні навички роботи з клієнтами, новими лікарськими засобами (ЛЗ) чи електронними сервісами аптечної мережі;

- інтерактивні навчальні платформи (Learning Management System, LMS) – цифрові системи управління навчанням, які надають доступ до відеолекцій, тестів, симуляцій, кейсів і дозволяють відстежувати прогрес у реальному часі;

- вебінари та відеотренінги – гнучка форма дистанційного навчання, що поєднує теоретичний матеріал з практичними прикладами, обговореннями й можливістю отримати зворотний зв'язок від тренера;

- проблемно-ситуаційне навчання (кейс-методи) та тренінги з розвитку soft skills – навчальні заходи, спрямовані на вдосконалення комунікативних, управлінських і психологічних навичок, необхідних для роботи з клієнтами та колегами;

- симуляційне навчання – відпрацювання практичних ситуацій (наприклад, відпуск рецептурних ЛЗ, консультування пацієнта, реагування на скарги) у контрольованому середовищі, що дозволяє безпечно відпрацювати професійні дії;

- корпоративні навчальні центри – спеціалізовані освітні підрозділи аптечних мереж, де проводяться тренінги, атестації, сертифікаційні програми та внутрішні конкурси професійної майстерності. Такі центри наразі створені як на промислових фармацевтичних підприємствах (АТ «Фармак», корпорація «Артеріум»), так і у мережах аптек «Подорожник», «Аптека 9-1-1», «АНЦ», «Аптека Доброго Дня», «Бажаємо здоров'я» тощо [14-16].

Досвід Великої Британії демонструє високі стандарти професійного розвитку фармацевтів. Так, Королівське фармацевтичне товариство (Royal Pharmaceutical Society, RPS) наполягає, що всі фармацевти повинні мати можливість здійснювати освітню та дослідницьку діяльність у межах захищеного робочого часу (Protected Learning Time). Такий підхід забезпечує участь фармацевтів у програмах безперервного професійного розвитку (Continuing Professional Development, CPD) відповідно до навчальних програм RPS, що сприяє підвищенню гарантій професійної компетентності, безпеки пацієнтів та якості фармацевтичної допомоги. Надання фармацевтам можливості професійного розвитку в межах робочого дня позитивно впливає на їхнє ментальне здоров'я та добробут, підвищує привабливість фармацевтичної діяльності як кар'єри, а також сприяє залученню та утриманню висококваліфікованих фахівців у професії [17].

У межах дослідження було всебічно проаналізовано досвід організації процесу адаптації персоналу в одній із провідних аптечних мереж України – «Аптека 9-1-1». До складу компанії входить понад 1700 аптечних закладів, розташованих у 490 населених пунктах України, а також оптовий аптечний

склад і логістичне підприємство, що забезпечують ефективне функціонування мережі. Загальна чисельність персоналу компанії перевищує 10 000 співробітників, з-поміж яких значну частку становлять фармацевти та асистенти фармацевта, які проходять системну підготовку та професійну адаптацію на базі корпоративного навчального центру, який функціонує з 2014 р.

Фармацевтична компанія «Аптека 9-1-1» реалізує комплексний підхід до адаптації та навчання персоналу, орієнтований на довгостроковий професійний розвиток працівників і підвищення якості фармацевтичного обслуговування. З метою забезпечення всебічної підготовки нових співробітників у структурі компанії створено корпоративний навчальний центр, обладнано спеціалізовані навчальні класи та модель реальної аптеки із сучасним програмним забезпеченням. Такий підхід дає можливість формувати практичні навички в умовах, максимально наближених до реальних виробничих процесів. З урахуванням викликів пандемічного періоду компанія запровадила онлайн-версію навчального центру, що забезпечує дистанційний доступ до навчальних матеріалів і симуляцій робочих ситуацій. Слухачі мають змогу встановлювати програмне забезпечення на власні пристрої, що дозволяє віддалено моделювати процеси фармацевтичного обслуговування, здійснювати контроль знань і відпрацьовувати алгоритми дій у типових виробничих ситуаціях. У 2023 р. освітні ініціативи компанії (програма адаптації нових співробітників, а також програми розвитку «Вища Ліга» та «Кар'єрний ліфт») були об'єднані в єдину корпоративну програму під назвою «URTEKA: Академія розвитку 9-1-1», яка спрямована на формування високого рівня професійних компетентностей фармацевтів відповідно до концепції «фармацевт десяти зірок» [4], розвиток корпоративної культури, удосконалення комунікативних навичок і підвищення якості фармацевтичного обслуговування. Наступним кроком було створення у 2024 р. на базі аптеки-музею м. Харків особливого освітнього простору «Pharm Hub», що дає змогу організовувати й проводити освітньо-професійні заходи.

Для забезпечення ефективної підготовки нових співробітників розроблено авторську програму та навчально-методичні матеріали, що містять опис бізнес-процесів, етапів навчання, методів контролю знань і оцінювання результатів. Тривалість курсу становить 5 днів (загальний обсяг – 40 годин). За 11 років діяльності навчального центру курс підготовки пройшли понад 13 000 співробітників компанії, що свідчить про сталість і ефективність запровадженої системи підготовки.

Навчальний курс структуровано за чотирма тематичними блоками (модулями) (рис. 1), які охоплюють ключові напрями професійної діяльності фармацевтів. Під час формування змістовної частини програми враховано сучасні вимоги до фахівців галузі, зокрема положення професійного стандарту «Фармацевт», затвердженого наказом ГО «Об'єднання організацій



Рис. 1. Структура навчального курсу для адаптації нових працівників

роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України» від 23.03.2023 р. № 02-23 [18].

Навчальний курс з адаптації нових працівників поєднує набуття практичних навичок професійної діяльності фармацевта на робочому місці, використання аптечних інформаційних систем (електронний рецепт, облік), роботу з реєстраторами розрахункових операцій, техніки ефективного спілкування з колегами і відвідувачами аптеки, формування лояльності та довіри до аптеки. Протягом тижня слухачі мають можливість ознайомитися з організаційними аспектами діяльності аптечної мережі, її корпоративною культурою та цінностями, застосовувати на практиці отримані під час навчання в університеті знання, вміння і навички, спираючись на норми чинного законодавства та Належної аптечної практики (GPP), посадові інструкції та Кодекс етики фармацевтичного працівника. Підсумковий модуль містить тестування та перевірку знань, практичне відпрацювання навичок (симуляційні ситуації), зворотний зв'язок від наставника/керівника.

Опитування за результатами навчального курсу з адаптації нових співробітників аптеки передбачало всебічну оцінку стану задоволення інформаційних потреб, зокрема респонденти мали зробити загальну оцінку курсу, а також зміст курсу (чи був навчальний матеріал зрозумілим і корисним для роботи), організацію навчання (формат проведення курсу (лекції, тренінги, практика, наставництво), роботу тренера/наставника. Також в результаті опитування респондентами були оцінені отримані знання та навички з позицій, чи допомогло навчання краще зрозуміти свої посадові обов'язки та надати впевненості. У формі відкритих відповідей респонденти поділилися думками стосовно основних проблемних питань та напрямів удосконалення програми адаптації.

За результатами анкетування було встановлено, що переважна більшість фахівців (2174 респонденти, що становить 96,2 %) досягли бажаного результату навчання, негативну відповідь надали лише 9 опитаних, тоді як не визначилися з відповіддю 77. На запитання «Чи відповідає курс вашим очікуванням?» позитивно відповіли 2221 респондент. Стосовно загального рівня задоволеності знаннями, отриманими

впродовж курсу, респонденти відповіли таким чином (рис. 2).

Водночас у процесі проходження тренінгів молоді спеціалісти стикаються з низкою труднощів, які впливають на ефективність засвоєння знань і практичних навичок. З-поміж основних проблем варто відзначити динамічні зміни нормативно-правової бази у сфері фармацевтичної діяльності, що обумовлюють варіабельність навчального контенту та потребу в постійному оновленні навчальних матеріалів. Нерівномірний рівень початкової підготовки учасників призводить до різної швидкості засвоєння інформації та ускладнює роботу тренерів із формування групової динаміки. Обмежений час для відпрацювання практичних навичок, зокрема моделювання реальних фармацевтичних ситуацій, а також низька мотивація частини учасників, зумовлена формальним підходом до навчання або відсутністю системи заохочення, знижує залученість молодих фахівців у навчальний процес.

Частина запитань стосувалася оцінки змісту навчальних матеріалів і підготовленості викладача. Загальний рівень було оцінено як досить високий: 2203 респонденти оцінили якість навчального контенту в 5 балів за 5-бальною шкалою, 17 респондентів дали оцінку 4; 34 опитаних – 3, 5 респондентів – 2.



Рис. 2. Відповіді на запитання «Чи задоволені ви знаннями, що отримали в процесі опанування курсу?»

Таблиця 1

Оцінка респондентами педагогічної майстерності тренера/викладача за окремими складовими

Складові організації навчального процесу	Результати оцінювання за 5-бальною шкалою (кількість відповідей, частка)							
	5 балів		4 бали		3 бали		2 бали	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Роз'яснення мети курсу	2205	97,6	1	0,04	20	0,88	1	0,04
Проста та зрозуміла мова викладення	2208	97,7	1	0,04	20	0,88	5	0,22
Заохочення до активної участі в заняттях, інтерактив	2192	97,0	2	0,09	20	0,88	5	0,22
Підтримка уваги і зацікавленості протягом усього курсу	2183	96,6	34	1,50	20	0,88	5	0,22
Відповіді на запитання	2204	97,5	16	0,71	20	0,88	1	0,04
Розподіл часу протягом заняття	2190	96,9	4	0,18	20	0,88	1	0,04
Пояснення навчальних завдань	2209	97,7	10	0,44	20	0,88	5	0,22
Навчальні матеріали	2097	92,8	12	0,53	20	0,88	2	0,09
Навчальні заходи	2143	94,8	5	0,22	20	0,88	2	0,09
Використання сучасних технологій на заняттях	2128	94,2	85	3,76	21	0,93	1	0,04

Окремі складові педагогічної майстерності тренера/викладача були оцінені після завершення курсу таким чином (табл. 1).

Аналіз відкритих відповідей здобувачів свідчить про високу оцінку не тільки процесу набуття професійно важливих знань, вмінь і навичок, а й забезпечення відповідного психологічного супроводу, що дозволяє прищепити любов до професії, віру в себе, повагу до колег, впевнено володіти сучасними технологіями. Також було окремо наголошено на оптимальній організації підготовки: професійній, змістовній, сучасній, із залученням віддаленого доступу. Використовується ефективна система оцінки та розвитку професійних компетенцій фармацевтів (табл. 2).

Аналіз сучасних підходів до організації адаптації нових співробітників аптечних закладів свідчить, що вони спрямовані насамперед на вирішення низки ключових проблем, пов'язаних із професійним становленням і закріпленням молодих фахівців у колективах аптечних мереж.

До основних завдань адаптаційних програм належать:

1. Опанування професійних стандартів діяльності фармацевта. В умовах зростання конкуренції на фармацевтичному ринку та підвищення вимог до якості обслуговування нові співробітники мають у короткі строки засвоїти стандарти надання фармацевтичної допомоги, правила відпуску рецептурних і безрецептурних ЛЗ,

Таблиця 2

Трирівнева система оцінки та розвитку професійних компетенцій фармацевтів

Рівень	Зміст оцінювання	Ключові індикатори / очікувані результати
I рівень – Персоналізовані KPI	Формування індивідуальної «скарбнички досягнень» на основі персональних метрик ефективності праці	- своєчасність виконання професійних обов'язків; - досягнення індивідуальних цільових показників; - системність у виконанні завдань; - раціональний розподіл ресурсів і часу; - підвищення особистої продуктивності
II рівень – Технічні компетенції та стандартизовані процедури (hard skills)	Оцінка дотримання стандартів, скриптів і алгоритмів фармацевтичної діяльності з використанням цифрових підказок і контрольних інструментів	- відповідальність за якість фармацевтичних рекомендацій; - точність і послідовність у дотриманні процедур; - орієнтація на результат під час взаємодії з пацієнтами; - ефективна командна взаємодія; - розвиток аналітичного мислення
III рівень – Фармацевтична опіка як вища компетенція	Комплексна оцінка здатності забезпечувати високоякісну фармацевтичну опіку, поєднуючи знання, етику та комунікаційні навички	- глибокі знання фармакотерапії та їхнє практичне застосування; - дотримання етичних стандартів; - пацієнтоорієнтований підхід; - здатність пояснювати складну інформацію зрозумілою мовою; - уміння пропонувати оптимальні терапевтичні альтернативи; - формування довіри та підвищення прихильності до лікування

інших товарів аптечного асортименту, а також принципи консультування відвідувачів.

2. Дотримання чинного правового поля у фармацевтичній практиці. Часті зміни у нормативно-правовому регулюванні сфери охорони здоров'я потребують від працівників аптек систематичного оновлення знань, особливо в частині ліцензування, обігу ЛЗ і контролю якості.

3. Попередження професійних помилок і формування відповідальності. Помилки під час відпуску ліків можуть мати серйозні наслідки для здоров'я пацієнтів, тому під час навчальних тренінгів особливо увага приділяється професійній відповідальності, точності дій і дотриманню стандартів фармацевтичної практики.

4. Розвиток гнучких навичок (soft skills). Значну увагу в сучасних програмах адаптації приділяють формуванню навичок ефективної комунікації, роботи зі скаргами, управлінню конфліктними ситуаціями, емоційній стійкості та командній взаємодії.

5. Адаптація до корпоративної культури аптечної мережі. Кожна аптека має власні стандарти сервісу, внутрішні правила, цінності та підходи до взаємодії з клієнтами. Навчальні програми сприяють швидкій інтеграції нового працівника у колектив і формуванню його лояльності до корпоративних норм.

6. Підвищення конкурентоспроможності аптечного закладу. Якісно підготовлений персонал є ключовим чинником формування позитивного іміджу аптеки, зростання рівня задоволеності клієнтів і зміцнення позицій мережі на фармацевтичному ринку.

7. Зменшення плинності кадрів. Ефективні програми адаптації допомагають новим працівникам легше освоїтися на робочому місці, підвищують задоволеність працею, сприяють закріпленню молодих фахівців у колективі та знижують ризик звільнення у перші місяці роботи.

Сучасні виклики – зростання ролі фармацевта та диджиталізація охорони здоров'я на тлі військових дій, економічної нестабільності, міграційних процесів та дефіциту кадрів, а також зміна профілю потреб населення – вимагають оновлення змісту тренінгових програм та адаптації форм навчання до реалій кризового періоду. Тобто основними напрямками удосконалення тренінгових програм можуть бути такі:

- упровадження гнучкої модульної системи навчання, що дозволяє вибудовувати індивідуальну траєкторію розвитку фармацевта залежно від інформаційних потреб, обираючи короткострокові тренінги/семінари (1–2 дні) з фокусом на конкретних темах (наприклад, фармацевтична допомога в надзвичайних ситуаціях; зміни у нормативно-правовому регулюванні окремих аспектів діяльності фармацевта/аптеки; ефективна комунікація зі споживачами; ментальне здоров'я і психологічна підтримка тощо);

- розвиток цифрових компетентностей фармацевта – обов'язкове навчання роботі з eHealth, е-рецептами, системами обліку запасів, аналітичними базами; використання інтерактивних методів навчання

(онлайн-платформ, симуляцій, рольових ігор, тренінгів «case-based learning»);

- інституційна підтримка безперервного професійного розвитку (CPD) – формування системи кредитів і електронного портфоліо фармацевта, де фіксуються усі пройдені тренінги та сертифікати.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Професійна адаптація є ключовим етапом становлення молодого фармацевта, що забезпечує інтеграцію теоретичних знань і практичних навичок у реальних умовах аптечної діяльності. Досліджено сучасні підходи, зокрема й міжнародний досвід організації системи адаптації та навчання персоналу: наставництво, онбординг-програми, онлайн-курси, симуляційне та кейс-навчання, що сприяють формуванню професійних і комунікативних компетентностей. Численними дослідженнями доведено, що навчальні тренінги, які відтворюють реальну виробничу атмосферу на робочому місці, є дієвим інструментом розвитку професійних, комунікативних і цифрових компетентностей, формування корпоративної культури та мотивації до саморозвитку. Корпоративні навчальні центри, створені на промислових фармацевтичних підприємствах, а також у роздрібних аптечних мережах, є ефективною платформою для організації системного навчання, оцінки результативності тренінгів і вдосконалення програм адаптації.

2. Проведено аналіз організаційно-методичних аспектів та змісту навчального курсу з адаптації нових працівників на базі корпоративного навчального центру в змішаному (очно-дистанційному) форматі. Проведено анкетування слухачів курсів для оцінки стану задоволення інформаційних потреб та досягнення результатів навчання, а також виявлення проблем і можливих напрямів удосконалення програми адаптації. За результатами анкетування стосовно змісту та ефективності навчального курсу встановлено, що 96,2 % слухачів досягли запланованих результатів, високо оцінивши зміст, організацію та педагогічну якість тренінгу. Підтверджено, що психологічний супровід і сучасні освітні технології сприяють підвищенню задоволеності, формують упевненість у професійному виборі та відданість компанії, зміцнюють мотивацію та сприяють формуванню стабільного колективу.

3. У сучасних складних умовах воєнного часу, зважаючи на зростання ролі фармацевта в системі ОЗ та дефіцит кваліфікованих кадрів, запровадження проєктів з адаптації, навчання та розвитку персоналу є стратегічною необхідністю для аптечних мереж. Фокусована підготовка персоналу до якісного виконання професійних обов'язків на конкретному робочому місці, розвиток soft-skills та цифрових компетентностей дозволяють підвищити конкурентоспроможність компанії, забезпечують відповідність регуляторним вимогам (ліцензійним умовам) та формують кваліфіковану команду, здатну забезпечити високий рівень фармацевтичної допомоги, чітко дотримуватися мети компанії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Навчання персоналу як один зі стратегічних напрямів підвищення конкурентоспроможності фахівців фармацевтичних підприємств / І. С. Яшук та ін. *Одеський медичний журнал*. 2023. Т. 181, № 1. С. 82–92. DOI: 10.32782/2226-2008-2023-1-19.
2. Бушуєва І. В. Внутрішньофірмові тренінги фармацевтичних працівників як один з елементів безперервного професійного розвитку. *Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини* : матеріали Всеукр. наук.-метод. відеоконф. з міжнар. участю, м. Запоріжжя, 25–26 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 72–74.
3. Бушуєва І. В., Єренко О. К., Хортецька Т. В. Управління та економіка фармації : навч. посіб. до практ. занять для фармацевтів-інтернів спец. «Фармація» з дисципліни «Управління та економіка фармації». 2-ге вид. Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. 196 с.
4. Впровадження освітніх та кар'єроформуючих напрямів співпраці з роботодавцями у системі підготовки фармацевтів / В. В. Малий та ін. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 21 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 4–14.
5. Сахнацька Н. М., Косяченко К. Л. Роль стейкхолдерів у неформальній освіті майбутніх фармацевтів. *Health Education*. 2025. № 2. С. 123–131. DOI: 10.32782/health-2025.2.15.
6. The NHS Long Term Workforce Plan: what does this mean for general practices? / A. Bharmal et al. *British Journal of General Practice*. 2024. Vol. 74(742). P. 198–199. DOI: 10.3399/bjgp24X737073.
7. E-learning program adapted to pharmacy staff: A 1 year assessment / A. Mikolajczak et al. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2016. Vol. 23(1). P. 165–166. DOI: 10.1136/ejhpharm-2016-000875.373.
8. Куделя В. І., Гриценко Н. Управління адаптацією персоналу сучасного підприємства. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Серія : Економіка і управління*. 2020. Вип. 4. С. 128–131.
9. Аналіз сучасних вимог роботодавців щодо функціональних обов'язків і компетентностей фармацевтичного персоналу / А. А. Котвицька та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 6. С. 847–857. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218472.
10. Pharmacy Skills: What Are Employers Looking For? URL: <https://www.indeed.com/career-advice/finding-a-job/pharmacy-skills> (Date of access: 15.10.2025).
11. Employee Training and Development: The Benefits of Upskilling or Reskilling Your Team. URL: <https://www.greatplacetowork.com/resources/blog/employee-training-development-benefits-planning> (Date of access: 15.10.2025).
12. Transforming Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Education in the Context of Workforce Development. The Hague : International Pharmaceutical Federation, 2017. URL: <https://www.fip.org/file/1387> (Date of access: 15.10.2025).
13. 4 Ways To Promote Professional Growth and Development In Your. URL: <https://www.rxrelief.com/blog/4-ways-to-promote-professional-growth-and-development-in-your-pharmacy/> (Date of access: 15.10.2025).
14. Корисні поради про те, як допомогти новому працівнику адаптуватися до роботи в аптеці. *Аптека Онлайн*. 04.06.2025. URL: <https://www.apteka.ua/article/722325> (дата звернення: 15.10.2025).
15. O'Byrne R., Warren S. Educational supervision, assessment and feedback for pharmacists. *Pharm. Journal*. 2022. URL: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/educational-supervision-assessment-and-feedback-for-pharmacists> (Date of access: 15.10.2025).
16. Кадровий голод vs інновації: як аптеки перетворюють виклики на можливості. *Економічна правда*. 10 верес. 2025. URL: <https://pravda.com.ua/projects/kadroviy-golod-811393/> (дата звернення: 15.10.2025).
17. Core Advanced Pharmacist Curriculum. *Royal Pharmaceutical Society*. URL: <https://www.rpharms.com/development/credentialing/core-advanced-pharmacist-curriculum> (Date of access: 15.10.2025).
18. Фармацевт. *Ресурс Кваліфікацій*. URL: <https://register.nqa.gov.ua/profstandart/farmacevt> (дата звернення: 15.10.2025).

REFERENCES

1. Yashchuk, I. S., Unhurian, L. M., Bielyaieva, O. I., Obrazenko, M. S., & Voloshchuk, C. Y. (2023). Navchannia personalu yak odyin zi stratehichnykh napriamiv pidvyshchennia konkurentospromozhnosti fakhivtsiv farmatsevtichnykh pidpriemstv. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 181(1), 82–92. <http://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-1-19>
2. Bushuieva, I. V. (2018). Vnutrishnofirmovi treninyh farmatsevtichnykh pratsivnykiv, yak odyin z elementiv bezperervnoho profesiinoho rozvytku. In *Aktualni pytannia dystantsiinoi osvity ta telemedytsyny* (p. 72–74). ZDMFU.
3. Bushuieva, I. V., Yerenko, O. K., & Khortetska, T. V. (2023). *Upravlinnia ta ekonomika farmatsii*: navch. posib. do prakt. zaniat dla farmatsevtiv-interniv spets. «Farmatsiia» z dystsypliny «Upravlinnia ta ekonomika farmatsii» (2-he vyd.). ZDMFU.
4. Malyi, V. V., Rohulia, O. Y., Barkovska, O. Y., Pestun, I. V., Babicheva, H. S., Bondarieva, I. V., Zhadko, S. V., Shuvanova, O. V., & Sofronova, I. V. (2024). Vprovadzhennia osvity i kar'eroformuiuchykh napriamiv spivpratsi z robotodavtsiamy u systemi pidhotovky farmatsevtiv. *Menedzhment ta marketing u skladі suchasnoi ekonomiky, nauky, osvity, praktyky* (p. 4–14.). Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet.
5. Sakhnatska, N. M., & Kosiachenko, K. L. (2025). Rol steikholderiv u neformalnii osviti maibutnikh farmatsevtiv. *Health Education*, (2), 123–131. <http://doi.org/10.32782/health-2025.2.15>
6. Bharmal, A., Parekh, R., Maini, A., Pinder, R., & Majeed, A. (2024). The NHS Long Term Workforce Plan: what does this mean for general practices? *British Journal of General Practice*, 74(742), 198–199. <http://doi.org/10.3399/bjgp24x737073>
7. Mikolajczak, A., Eyvrard, F., Houet, S., & Bellon, B. (2016). E-learning program adapted to pharmacy staff: A 1 year assessment. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 23(1), 165–166. <http://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-000875.373>
8. Kudelia, V. I., & Hrytsenko N. (2020). Upravlinnia adaptatsiiei personalu suchasnoho pidpriemstva. *Vcheni zapysky TNU imeni V. I. Vernadskoho. Seriia: Ekonomika i upravlinnia*, (4), 128–131.
9. Kotvitska, A. A., Bratishko, Y. S., Volkova, A. V., Tarasenko, D. Y., Posylkina, O. V., & Olkhovska, A. B. (2020). Analiz suchasnykh vymoh robotodavtsiv shchodo funktsionalnykh oboviazkiv i kompetentnostei farmatsevtichnoho personalu *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*. 22(6), 847–857. <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218472>

10. *Pharmacy Skills: What Are Employers Looking For?* (2025, June 9). Indeed. <https://www.indeed.com/career-advice/finding-a-job/pharmacy-skills>
11. *Employee Training and Development: The Benefits of Upskilling or Reskilling Your Team.* (2025, February 14). Great Place To Work. <https://www.greatplacetowork.com/resources/blog/employee-training-development-benefits-planning>
12. *Transforming Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Education in the Context of Workforce Development.* (2017). International Pharmaceutical Federation. <https://www.fip.org/file/1387>
13. *4 Ways To Promote Professional Growth and Development In Your Pharmacy* (n. d). RxRelief. <https://www.rxrelief.com/blog/4-ways-to-promote-professional-growth-and-development-in-your-pharmacy/>
14. *Korysni porady pro te, yak dopomohy novomu pratsivnyku adaptuvatysia do roboty v aptetsi.* (2025, Cherven 4). Apteka Onlain. <https://www.apteka.ua/article/722325>
15. O'Byrne, R., & Warren, S. (2022). Educational supervision, assessment and feedback for pharmacists. *Pharm. Journal*. <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/educational-supervision-assessment-and-feedback-for-pharmacists>
16. *Kadrovyyi holod vs innovatsii: yak apteky peretvoriuiut vyklyky na mozhlyvosti.* (2025, Veresen 10). Ekonomichna pravda. <https://pravda.com.ua/projects/kadrovyy-golod-811393/>
17. *Core Advanced Pharmacist Curriculum.* Royal Pharmaceutical Society. <https://www.rpharms.com/development/credentialing/core-advanced-pharmacist-curriculum>
18. *Farmatsevt. Reiestr Kvalifikatsii.* <https://register.nqa.gov.ua/profstandart/farmacevt>

Відомості про авторів:

О. В. Севрюков, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри організації, економіки та управління фармацією, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

E-mail: al.sevryukoff@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>

Information about the authors:

Sevriukov O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Organization, Economics, and Management of Pharmacy, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.

E-mail: al.sevryukoff@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>

Надійшла до редакції 09.10.2025 р.

Ю. А. Беркало, В. Ю. Кузнєцова

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження гострої токсичності та фармакологічної активності шавлії блискучої трави екстракту густого

Мета роботи – вивчення гострої токсичності, протизапальної та антиоксидантної активності шавлії блискучої трави екстракту густого.

Матеріали та методи. Для вивчення гострої токсичності шавлії блискучої трави екстракт густий вводили піддослідним тваринам у дозі 5000 мг/кг. З метою оцінки протизапальної активності вивчали антиексудативну дію на моделі гострого набряку лапи у щурів, викликаного шляхом субплантарного введення 0,1 мл 1 % розчину карагеніну під апоневроз задньої правої кінцівки. Ефективність застосування оцінювали порівняно з тваринами групи контрольної патології та препаратів порівняння: диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг та кверцетину у дозі 50 мг/кг. Активність окиснювальних процесів оцінювали за активністю каталази та вмістом ТБК-активних продуктів.

Результати та їхнє обговорення. Дослідження гострої токсичності не виявило випадків летальності піддослідних тварин від введення у дозі 5000 мг/кг, що свідчить про відсутність токсичного впливу досліджуваного екстракту у разі передозування. Установлено, що досліджуваний екстракт за класифікацією К. К. Сидорова належить до класу практично нетоксичних ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). У результаті вивчення антиексудативної активності встановлено, що досліджуваний екстракт має протизапальну дію і може бути використаний для подальшого розроблення лікарських засобів, спрямованих на зменшення запального процесу в організмі. Проте досліджувані екстракти не мають достатнього рівня антиоксидантної дії і не можуть активно пригнічувати окиснювальний стрес за запального процесу.

Висновки. Установлено, що шавлії блискучої трави екстракт густий належить до класу практично нетоксичних. Протизапальна дія досліджуваного екстракту виявляється у пригніченні ексудативних процесів. Оцінка антиоксидантної активності показала його низьку ефективність щодо пригнічення окиснювального стресу за запального процесу.

Ключові слова: *Salvia splendens*; трава; екстракт густий; гостра токсичність; протизапальна, антиоксидантна активності.

Yu. A. Berkalo, V. Yu. Kuznetsova

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy
of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the acute toxicity and pharmacological activity of the *Salvia splendens* herb thick extract

Aim. To study the acute toxicity, anti-inflammatory and antioxidant activity of the *Salvia splendens* herb thick extract.

Materials and methods. To study the acute toxicity, the *Salvia splendens* herb thick extract was administered to experimental animals in the dose of 5000 mg/kg. When assessing the anti-inflammatory activity, the anti-exudative effect was studied in a model of acute paw edema in rats caused by subplantar administration of 0.1 ml of 1 % carrageenan solution under the aponeurosis of the hind right limb. The effectiveness of the application was evaluated compared to animals of the control pathology group and reference drugs – diclofenac sodium in the dose of 8 mg/kg and quercetin in the dose of 50 mg/kg. The activity of oxidative processes was evaluated by the catalase activity and the content of TBA-reactive products.

Results. The acute toxicity study has not revealed any cases of mortality in experimental animals when administered in the dose of 5000 mg/kg, indicating the absence of toxic effects of the extract studied in overdose. It has been found that the extract, according to K. K. Sidorov classification, belongs to the class of practically non-toxic substances ($LD_{50} > 5000$ mg/kg). When studying the anti-exudative activity, it has been determined that the extract under research has the anti-inflammatory effect and can be used for the further development of drugs aimed at reducing the inflammatory process in the body. However, the extracts studied do not have a sufficient level of the antioxidant activity and cannot actively suppress oxidative stress in the inflammatory process.

Conclusions. It has been determined that the *Salvia splendens* herb thick extract belongs to the class of practically non-toxic substances. The anti-inflammatory effect of the extract studied is manifested by inhibition of exudative processes. The antioxidant activity assessment has shown its low effectiveness in suppressing oxidative stress in the inflammatory process.

Keywords: *Salvia splendens*; herb; extract thick; acute toxicity; anti-inflammatory, antioxidant activity.

Вступ. Представники родини глухокропиво-ві (*Lamiaceae*) поширені на Земній кулі та застосовуються у офіциналній і традиційній медици- нах багатьох країн. Одним з найпоширеніших з них є рід Шавлія (*Salvia* L.), латинська назва якого по- ходить від *salvare* – лікувати. Незважаючи на вели- ку кількість видів (близько 900), в офіциналній ме- дицині використовуються лише два культивовані види роду: шавлія лікарська (*Salvia officinalis* L.) та шавлія мускатна (*Salvia sclarea* L.) [1]. До Державної фар- макопеї України входять монографії на лікарську си- ровину, олію та настоянку з шавлії лікарської, шав- лії мускатної, шавлії лавандолистої (*Salvia lavandu- lifolia* Vahl.), шавлії трилопатевої (*Salvia fruticosa* Mill. або *Salvia trioba* L. f.) та шавлії червонокореневищ- ної (*Salvia miltiorrhiza* Bunge). Хімічний склад різн- них видів роду Шавлія нараховує понад 300 біологіч- но активних речовин: алкалоїди, вуглеводи, жирні та органічні кислоти, фенольні сполуки (фенольні кислоти, флавоноїди та антоціани, таніни), поліаце- тилени, терпеноїдні сполуки (сесквітерпеноїди, ди- терпеноїди, сестертерпеноїди, тритерпеноїди та сте- роїди), мінеральні речовини [1-3]. Завдяки цьому види роду Шавлія виявляють антибактеріальну, антиокси- дантну, ранозагоювальну, протизапальну, нейропро- текторну, гіпоглікемічну та протипухлинну дію [1-3]. Ефірна олія виявляє дезінфекційну, протимікробну та відхаркувальну дію [1]. Препарати різних видів роду Шавлія використовують для лікування гострих і хронічних запальних процесів, грипу, захворювань нирок, серцево-судинної, нервової систем, запальних катаракт слизових оболонок, ожиріння, радикуліту, ішемії головного мозку, діабету, раку та хвороби Альцгеймера [1, 2]. Препарат Сальвін має потужну антимікробну дію, згубно впливає на грампозитив- ні мікроорганізми, зокрема стрепто- і стафілококи, стійкі до дії антибіотиків.

Це створює передумови для вивчення нових, близь- ких у систематичному відношенні, культивованих видів роду Шавлія, одним з яких є шавлія блискуча (*Salvia splendens* Sellow ex Roem. et Schultes), широ- ко культивована в Україні. Однак у фармакологічно- му плані ця рослина майже не вивчена. Відомо, що трава шавлії блискучої використовується в традицій- ній медицині як протизапальний, протидіабетичний та антибактеріальний засіб [4]. Метанольний ек- тракт трави шавлії блискучої має нейропротектор- ну активність у лікуванні хвороби Альцгеймера у щу- рів [5]. Листя шавлії блискучої мають значні анти- оксидантні властивості та високу антимікробну дію проти *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida al- bicans* та *Aspergillus niger* [1, 4, 6]. Також в експери- менті встановлено антикоагулянтну, антигіпергліке- мічну, протизапальну, відхаркувальну активність, ци- тотоксичну дію проти раку легень людини [1, 4-12].

Нами підтверджено антимікробну дію шавлії бли- скучої трави екстракту густого (екстрагент 70 % етанол) до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subti- lis*, *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes* [13].

Тому в наступному фармакогностичному дослі- дженні трави шавлії блискучої **метою** нашої роботи стало вивчення гострої токсичності, протизапаль- ної та антиоксидантної активності екстракту густо- го з неї.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був шавлії блискучої трави екстракт густий, сирови- ну заготовляли в період масового цвітіння рослини у 2023 році в Полтавській області. Екстракт був одер- жаний за таких умов: співвідношення сировина – екстрагент 1:10, екстрагент – етанол 70 %, час ек- тракції – 180 хв, ступінь подрібнення сировини – до 2 мм [14]. Стандартизацію екстракту проводили за вмістом гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 0,75 %) та флавоної- дів у перерахунку на рутин (не менше 1,25 %).

Дослідження гострої токсичності та фармаколо- гічної активності проводили на базі Навчально- наукового інституту прикладної фармації, у віварії Навчально-наукової тренінгової лабораторії медико- біологічних досліджень НФаУ відповідно до таких нормативних документів: Наказ МОЗ України від 25.10.2024 р. № 1803, методичні рекомендації [15] та директива ЄС щодо питання захисту тварин 2010/63/EU, з дотриманням вимог Належної лабораторної прак- тики [16].

Дослідження були проведені на нелінійних ста- тевозрілих щурах (самках) та мишах (самці, самки).

Для вивчення гострої токсичності шавлії бли- скучої трави екстракт густий вводили у вигляді вод- ної суспензії натще одноразово внутрішньошлунково у максимальній дозі IV класу токсичності – 5000 мг/кг відповідно до методичних рекомендацій [15]. Інтакт- ним тваринам внутрішньошлунково вводили воду для ін'єкцій в об'ємі 1,5 мл. Дослід проводили на 4 гру- пах мишей (по 6 тварин у кожній) – 2 інтактного кон- тролю (самці/самки) та 2 дослідних (самці/самки). Після введення досліджуваних речовин кожен гру- пу тварин поміщали в ізольовану клітку за стандарт- ного температурного і харчового режиму та спосте- рігали протягом перших 24 год, особливо перших 4 год, потім щодня протягом 14 діб [15]. Фіксували зміни стану шкіри та шерсті, очей та слизових обо- лонок, дихальної, кровоносної, вегетативної та цен- тральної нервової систем, соматомоторної активнос- ті та моделі поведінки тварин. Після закінчення тер- міну спостереження тваринам проводили евтаназію під легким хлороформним наркозом, робили розтин та макроскопічне дослідження внутрішніх органів: грудної (серце, легені, тимус) та черевної (печінка, се- лезінка, нирки, наднирники, сім'яники/яєчники) по- рожнин.

Оцінюючи протизапальну активність, вивчали ан- тиексудативну дію на моделі гострого набряку лапи у щурів, викликаного шляхом субплантарного вве- дення 0,1 мл 1 % розчину карагеніну (Sigma-Aldrich, США) під апоневроз задньої правої кінцівки [15]. Дослід проводили на щурах-самках масою 200-220 г, які розподілили на 6 груп по 5 тварин у кожній. Досліджуваний шавлії блискучої трави екстракт

густий вводили внутрішньошлунково у дозах 100, 200 і 300 мг/кг профілактично протягом 3 діб, останнє введення за 1 год до введення флогогену та спостерігали за розвитком набряку протягом 5-ти год. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість води очищеної. Ефективність застосування оцінювали за пригніченням розвитку набряку лапи у динаміці (1, 2, 3, 4 та 5 год) порівняно з тваринами групи контрольної патології та препаратів порівняння: диклофенаку натрію (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», Україна) у дозі 8 мг/кг (група ПП1) та гранул кверцетину (ПАО НПП «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 50 мг/кг (група ПП2). Препарати порівняння вводили у вигляді водної суспензії в об'ємі 1 мл/100 г маси тварини за годину до введення флогогену. Тваринам з групи контрольної патології вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину. Вираженість місцевої реакції оцінювали за співвідношенням величини об'єму лапи до та після введення флогогену. Об'єм ураженої стопи (еквівалент кількості витисненої рідини (V , мл) під час занурення лапи тварини у колбу пристрою) вимірювали за допомогою плетизмометра LE7500 (Panlab, Італія) [15].

Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваного екстракту за такої патології використовували показник антиексудативної активності (АА, %), який визначали за здатністю зменшувати набряк стопи у дослідних тварин порівняно з групою тварин контрольної патології:

$$AA = 100 - \frac{(V_s - V_h) \cdot 100}{V_{sc} - V_{hc}},$$

де V_s – об'єм лапи в досліді у відповідний термін після введення флогогену, мл; V_h – об'єм лапи в досліді до введення флогогену, мл; V_{sc} – об'єм лапи в контролі у відповідний термін після введення флогогену, мл; V_{hc} – об'єм лапи в контролі до введення флогогену, мл.

Активність окиснювальних процесів і стан антиоксидантної системи після введення коригувальних чинників оцінювали за активністю каталази та за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) на моделі гострого набряку лапи щурів, викликаного карагеніном [15]. У дослідних тварин проводили забір крові для подальших біохімічних досліджень.

Активність каталази та вміст ТБК-АП у сироватці крові щурів визначали спектрофотометричним методом за довжини хвилі 410 та 532 нм відповідно.

Активність каталази (E , мкмоль/(хв • л)) у сироватці крові обчислювали за формулою:

$$E = \frac{(E_{хол.} - E_{досл.}) \cdot 1 \cdot 100}{T \cdot 0,02 \cdot 10^{-3} \cdot 22,2 \cdot 10^3},$$

де $E_{хол.}$ та $E_{досл.}$ – оптична густина (екстинція) холостої та дослідної проб; $0,02 \cdot 10^{-3}$ – об'єм проби, л; T – час реакції, хв; $22,2 \cdot 10^3$ – коефіцієнт мілімолярної екстинції перекису водню, ммоль⁻¹ • см⁻¹; 1 – розведення (якщо є).

Вміст ТБК-АП (C , мкмоль/л) у сироватці крові обчислювали за формулою:

$$C = E_{досл.} \cdot \frac{1}{1,56 \cdot 10^5} \cdot 2 \cdot 10^6,$$

де $E_{досл.}$ – оптична густина дослідної проби.

Увесь фактичний матеріал обробляли методами варіаційної статистики (середнє значення, його стандартна похибка, медіана, верхній та нижній квартилі) з використанням параметричних (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні) [17]. Експериментальні дані були оброблені відповідно до вимог ДФУ 2.0, т. 1 (заг. ст. 5.3 «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень» та 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту») за допомогою програмного забезпечення «Microsoft Office Excel 2016» та «Statistica, v. 10.0» (StatSoft inc., США). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення. Після внутрішньошлункового введення препарату в дозі 5000 мг/кг спостерігали зниження рухової поведінки, яка відновлювалася протягом години, що могло бути зумовлено переважанням об'ємом уведеного розчину досліджуваного екстракту. Жодних інших ознак інтоксикації, змін у поведінкових реакціях, стані шерсті, слизових оболонок та дихальної, нервової або серцево-судинної систем не виявлено. Під час спостереження за тваринами протягом 2 тижнів не було встановлено загибелі в жодній з експериментальних груп (табл. 1).

Таблиця 1

Результати дослідження гострої токсичності шавлії блискучої трави екстракту густого за внутрішньошлункового шляху введення

Групи тварин	Шлях уведення	Доза, мг/кг	Кількість загиблих тварин/ загальна кількість тварин у групі
Самці			
Інтактний контроль	–	–	0/6
Тест-зразок	Внутрішньошлунковий	5 000	0/6
Самки			
Інтактний контроль	–	–	0/6
Тест-зразок	Внутрішньошлунковий	5 000	0/6

Таблиця 2

Динаміка маси тіла щурів під час вивчення гострої токсичності шавлії блискучої трави екстракту густого за внутрішньошлункового шляху введення ($M \pm m$, $n = 6$)

Групи тварин	Маса тіла тварин, г			
	вихідна	3 доба	7 доба	14 доба
Самці				
Інтактний контроль	33,87 $\pm$ 0,96	37,62 $\pm$ 0,63	36,75 $\pm$ 0,43	35,00 $\pm$ 0,48
Тест-зразок	35,45 $\pm$ 0,57	38,08 $\pm$ 0,77	36,70 $\pm$ 0,71	36,98 $\pm$ 1,08
Самки				
Інтактний контроль	34,12 $\pm$ 1,50	36,17 $\pm$ 1,66	33,82 $\pm$ 1,29	34,02 $\pm$ 0,95
Тест-зразок	35,00 $\pm$ 0,96	35,85 $\pm$ 1,08	36,68 $\pm$ 1,35	35,68 $\pm$ 1,78

Спостереження за динамікою маси тіла щурів показало позитивну динаміку змін маси тіла дослідних тварин і тварин інтактного контролю. Тварини обох груп рівномірно набирали масу, хоча темпи приросту в групах дослідних мишей були дещо нижчими порівняно з інтактним контролем, що може свідчити про певний вплив досліджуваного екстракту на обмінні процеси (табл. 2). Проте статистично значущих відмінностей між масою інтактних тварин і тих, що одноразово отримували досліджуваний екстракт, виявлено не було.

Розтин та наступне макроскопічне дослідження внутрішніх органів мишей показали відсутність міжгрупових відмінностей у зовнішньому вигляді внутрішніх органів інтактних і дослідних тварин. За розміром, кольором, консистенцією, а також розташуванням внутрішні органи тварин обох груп не виходили за межі фізіологічної норми і не відрізнялися між собою.

Після визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів було встановлено, що цей показник не відрізнявся у тварин обох статей інтактного контролю та дослідної групи (табл. 3). Отримані результати узгоджуються з даними макроскопічного дослідження та свідчать про відсутність токсичної дії досліджуваного екстракту.

Отже, дослідження гострої токсичності не виявило випадків летальності мишей самців/самиць від уведення у дозі 5000 мг/кг, що свідчить про відсутність токсичного впливу досліджуваного екстракту у разі передозування. Виходячи з наявних даних, можна говорити, що досліджуваний екстракт за класифікацією К. К. Сидорова належить до класу практично нетоксичних ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Під час вивчення антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку встановлено, що після ін'єкції флогогенного фактора у тварин у групі позитивного контролю відмічався набряк стопи, об'єм якого зростав протягом усіх 5 годин спостереження. Так, порівняно з початковими значеннями, об'єм набряку стопи на 1 год спостереження склав 0,37 мл, на 2 год – 0,62 мл, на 3 та 5 год – 1,10 мл. У тварин дослідних груп також відмічався динамічний розвиток набряку стопи, але менш виражений порівняно з позитивним контролем. Результати наведені у табл. 4.

Проведене дослідження продемонструвало, що шавлії блискучої трави екстракт густий у дозах 100, 200 та 300 мг/кг на першу годину спостереження не вплинув значуще на набряк лапи щурів. На другу годину спостереження досліджуваний екстракт у дозі 200 мг/кг зменшив набряк лапи на 73 % порівняно з групою позитивного контролю. Екстракт у дозі 100 мг/кг показав нижчі результати, ніж від застосування у дозі 200 мг/кг. Екстракт у дозі 100 мг/кг лише на четверту годину достовірно ($p < 0,05$) зменшив набряк лапи порівняно з групою позитивного контролю. Екстракт у дозі 300 мг/кг продемонстрував зменшення набряку на 44, 42 та 51 % на третю, четверту та п'яту години порівняно з позитивним контролем, що було статистично значущим ($p < 0,05$). Шавлії блискучої трави екстракт густий у дозі 300 мг/кг краще знімав набряк на п'ятій годині запалення, ніж у дозах 100 та 200 мг/кг.

Таблиця 3

Коефіцієнти маси внутрішніх органів мишей самців/самок після внутрішньошлункового введення шавлії блискучої трави екстракту густого ($M \pm m$)

Внутрішні органи	Групи тварин	
	Інтактний контроль	Тест-зразок
Самці		
Печінка	4,58 (3,99 $\div$ 5,26)	5,19 (4,04 $\div$ 5,97)
Нирки	1,68 (1,36 $\div$ 2,03)	1,81 (1,62 $\div$ 2,07)
Серце	0,48 (0,40 $\div$ 0,55)	0,49 (0,40 $\div$ 0,61)
Легені	0,63 (0,54 $\div$ 0,76)	0,70 (0,60 $\div$ 0,87)
Селезінка	0,35 (0,26 $\div$ 0,43)	0,43 (0,33 $\div$ 0,66)
Тимус	0,158 (0,142 $\div$ 0,177)	0,155 (0,104 $\div$ 0,202)
Сім'яники	0,60 (0,52 $\div$ 0,79)	0,61 (0,55 $\div$ 0,74)
Самки		
Печінка	5,11 (4,22 $\div$ 5,75)	4,96 (4,52 $\div$ 5,81)
Нирки	1,37 (1,24 $\div$ 1,50)	1,58 (1,43 $\div$ 1,74)*
Серце	0,44 (0,36 $\div$ 0,55)	0,51 (0,37 $\div$ 0,65)
Легені	0,79 (0,65 $\div$ 1,21)	0,78 (0,61 $\div$ 0,92)
Селезінка	0,45 (0,35 $\div$ 0,67)	0,62 (0,53 $\div$ 0,73)*
Тимус	0,160 (0,143 $\div$ 0,178)	0,159 (0,116 $\div$ 0,200)

Примітка: * – рівень статистичної значущості за порівняння з групою інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні).

Таблиця 4

Антиексудативна активність шавлії блискучої трави екстракту густого на моделі карагенінового набряку лапи щурів-самок (у динаміці 5 год, $M \pm m$)

Групи тварин	Показники	Збільшення об'єму лапи (мл) в динаміці та АА (%) протягом 5 год					Середня активність АА, %
		1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	
Позитивний контроль	ΔV , мл	$0,37 \pm 0,16$	$0,62 \pm 0,07$	$1,10 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,11$	$1,10 \pm 0,11$	–
Диклофенак натрію, 8 мг/кг (ПП1)	ΔV , мл	$0,24 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,08^*$	$0,46 \pm 0,07^*$	$0,47 \pm 0,11^*$	$0,53 \pm 0,11^*$	53
	АА, %	35	66	58	54	52	
Кверцетин, 50 мг/кг (ПП2)	ΔV , мл	$0,21 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,13$	$0,83 \pm 0,11^{**}$	$0,71 \pm 0,11$	$0,94 \pm 0,11^{**}$	30
	АА, %	43	39	24	30	15	
Екстракт шавлії, 100 мг/кг	ΔV , мл	$0,26 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,07^{**}$	$0,75 \pm 0,20$	$0,51 \pm 0,09^{*}/^{***}$	$0,87 \pm 0,15$	30
	АА, %	29	19	32	50	21	
Екстракт шавлії, 200 мг/кг	ΔV , мл	$0,34 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,06^{*}/^{***}$	$0,54 \pm 0,10^{*}/^{***}$	$0,54 \pm 0,07^{*}/^{***}$	$0,87 \pm 0,07^{**}$	40
	АА, %	9	73	51	47	21	
Екстракт шавлії, 300 мг/кг	ΔV , мл	$0,27 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,18$	$0,59 \pm 0,04^{***}$	$0,54 \pm 0,18^{*}/^{***}$	37
	АА, %	27	20	44	42	51	

Примітка: * – рівень статистичної значущості під час порівняння з групою контрольної патології (критерій Манна-Уїтні);

** – рівень статистичної значущості під час порівняння з групою диклофенаку натрію (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$;

*** – рівень статистичної значущості під час порівняння з групою кверцетину (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$;

ΔV – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої лап, мл; АА – антиексудативна активність, %.

Порівнюючи антиексудативну активність шавлії блискучої трави екстракту густого у дозах 100, 200 та 300 мг/кг з препаратом ПП1, встановили, що екстракт у дозах 200 і 300 мг/кг показав кращий антиексудативний ефект, ніж диклофенак натрію на другу і п'яту години відповідно. Також екстракт у дозі 200 мг/кг на другу годину значуще зменшив набряк порівняно з групою тварин, що отримувала ПП2 (табл. 4). На четверту годину антиексудативна активність екстракту в дозах 100, 200 і 300 мг/кг була вище за ПП2 на 20, 18 і 15 % відповідно.

Відомо, що в патогенезі запалення, викликаного карагеніном, у перші 30-90 хвилин після уведення

флогогену провідну роль відіграють біогенні аміни (гістамін, серотонін), що діють як фактори проникності судин та хемоатрактанти, в проміжок часу між 1,5 та 2,5 годинами – кініни, а на піку запалення – з 2,5 до 5,5 годин – простагландини [2, 15]. Все це дозволяє зробити висновок, що густий екстракт з трави шавлії блискучої у дозі 200 мг/кг активно пригнічує тканинну кінінову систему і меншою мірою накопичення простагландинів у вогнищі запалення, а у дозах 100 і 300 мг/кг – лише утворення простагландинів.

Отже, шавлії блискучої трави екстракт густий має протизапальну дію і може бути використаним для

Таблиця 5

Вплив шавлії блискучої трави екстракту густого на біохімічні показники сироватки крові під час вивчення антиоксидантної дії на моделі карагенінового запалення лапи щурів-самок ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність каталази, мкмоль/(хв • л)	Вміст ТБК-АП, мкмоль/л
Інтактний контроль	$67,61 \pm 2,51$	$0,267 \pm 0,014$
Контрольна патологія	$26,22 \pm 2,42^1$	$0,221 \pm 0,018$
Диклофенак натрію, 8 мг/кг (ПП1)	$48,38 \pm 10,33$	$0,182 \pm 0,008^1$
Кверцетин, 50 мг/кг (ПП2)	$26,04 \pm 2,88^1$	$0,159 \pm 0,015^1$
Екстракт шавлії, 100 мг/кг	$26,35 \pm 1,99^1$	$0,323 \pm 0,041^{3,4}$
Екстракт шавлії, 200 мг/кг	$26,35 \pm 4,91^1$	$0,239 \pm 0,013^{3,4}$
Екстракт шавлії, 300 мг/кг	$27,12 \pm 1,63^1$	$0,323 \pm 0,012^{1,2,3,4}$

Примітка: 1 – рівень статистичної значущості при порівнянні з групою інтактного контролю (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$;

2 – рівень статистичної значущості за порівняння з групою контрольної патології (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$; 3 – рівень

статистичної значущості за порівняння з групою кверцетину (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$; 4 – рівень статистичної значущості

за порівняння з групою диклофенаку натрію (критерій Манна-Уїтні), $p < 0,05$.

подальшого розроблення лікарських засобів, дія яких спрямована на зменшення запального процесу в організмі.

Під час визначення показників оксидативного балансу було встановлено, що застосування шавлії блискучої трави екстракту густого в усьому діапазоні досліджуваних доз не викликало підвищення активності каталази та зниження рівня ТБК-АП у сироватці крові дослідних тварин порівняно з групою контрольної патології (табл. 5).

Зважаючи на те, що каталаза є захисним антиоксидантним ферментом, який відповідає за зниження рівня перекису водню та, відповідно, окисного стресу в організмі, а ТБК-АП – добре відомий біомаркер окисного стресу *in vivo*, можна зробити висновок, що досліджувані екстракти не мають достатнього рівня антиоксидантної дії, тобто не можуть активно пригнічувати окисний стрес за запального процесу.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Установлено, що шавлії блискучої трави екстракт густий належить до класу практично нетоксичних.

2. Протизапальна дія шавлії блискучої трави екстракту густого виявляється у пригніченні ексудативних процесів.

3. Оцінка антиоксидантної активності досліджуваного екстракту на моделі карагенінового запалення показала його низьку ефективність щодо пригнічення окисного стресу за запального процесу.

4. Проведені дослідження гострої токсичності та фармакологічної активності шавлії блискучої трави екстракту густого свідчать про доцільність подальших досліджень з метою визначення перспектив розроблення та упровадження в клінічну практику препаратів на його основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Salvia spp. plants – from farm to food applications and phytopharmacotherapy / M. Sharifi-Rad et al. *Trends in Food Science Technology*. 2018. Vol. 80. P. 242–263. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.08.008.
2. Natural compounds of Salvia L. genus and molecular mechanism of their biological activity / G. Zhumaliyeva et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11(12). P. 3151. DOI: 10.3390/biomedicines11123151.
3. Chemical profile and bioactivity evaluation of Salvia species from Eastern Europe / S. V. Luca et al. *Antioxidants*. 2023. Vol. 12(8). P. 1514. DOI: 10.3390/antiox12081514.
4. Беркало Ю. А., Кузнецова В. Ю., Кисличенко В. С. Шавлія блискуча – перспективне джерело лікарських засобів. *Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації* : матеріали IX Міжнар. заочної наук.-практ. конф. молодих учених, м. Ніжин, 23 трав. 2023 р. Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2023. С. 7–11.
5. Neuroprotective effect of Salvia splendens extract and its constituents against A β 1–39-induced Alzheimer's disease in rats / S. A. El-Sawi et al. *Advances in Traditional Medicine*. 2020. Vol. 20. P. 381–393. DOI: 10.1007/s13596-019-00421-w.
6. Narayan S., Mittal A. Salvia splendens Roem ex Schult: a review of phytochemical and pharmacological studies. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 4(8). P. 957–964.
7. Mittal A., Narayan S. Antiaging effect of leaves of different extract Salvia splendens. *International Journal of Pharmaceutical Biological Archive*. 2018. Vol. 9(3). P. 36–46.
8. El Sawi S. A., Sleem A. A., Merghany R. M. In vivo antioxidant, anti-inflammatory and anti-hyperglycemic effects of Salvia splendens aerial parts in male albino rat models. *Journal of Herbs, Spices Medicinal Plants*. 2021. Vol. 27(2). P. 149–160. DOI: 10.1080/10496475.2021.1891173.
9. Raut Y., Wankhade A., Paithankar V. A comprehensive review on the pharmacological potential of Salvia splendens. *Int. J. of Pharm. Sci.* 2025. Vol. 3(4). P. 1655–1664. DOI: 10.5281/zenodo.15206093.
10. Chemical composition, antioxidant, antitumor and antifungal activities of methanolic extracts of Coleus blumei, Plectranthus amboinicus and Salvia splendens (Lamiaceae) / M. Taher et al. *Journal of Agricultural Chemistry and Biotechnology*. 2021. Vol. 12(11). P. 177–187. DOI: 10.21608/jacb.2021.209208.
11. Poly phenolics-rich extracts of Lagerstroemia indica and Salvia splendens attenuate behavioural alterations and oxidative damage of reserpine-induced depression in rats / S. A. El-Sawi et al. *J. Mater. Environ. Sci.* 2019. Vol. 10(12). P. 1230–1237.
12. To evaluate the antiobesity activity of Salvia splendens extract in high fat diet induced rat model / M. T. Balaji et al. *International Journal of Creative Research Thoughts*. 2024. Vol. 12(5). P. 797–803.
13. Беркало Ю. А., Кузнецова В. Ю. Дослідження протимікробної активності густого екстракту трави шавлії блискучої (Salvia splendens). *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали наук.-практ. конф., м. Харків, 25 жовт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 345.
14. Беркало Ю. А., Кузнецова В. Ю. Визначення оптимальних умов екстракції біологічно активних речовин з трави шавлії блискучої. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 12 квіт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 70.
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
16. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.0:2008. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-7-0-2008/> (дата звернення: 15.10.2025).
17. Indrayan A., Malhotra K. R. Medical biostatistics. 4th ed. Boca Raton : CRC Press, 2018. 685 p.

REFERENCES

- Sharifi-Rad, M., Ozcelik, B., Altin, G., Daşkaya-Dikmen, C., Martorell, M., Ramírez-Alarcón, K., Alarcón-Zapata, P., Morais-Braga, M. F. B., Carneiro, J. N. P., Borges Leal, A. L. A., Melo Coutinho, H. D., Gyawali, R., Tahergorabi, R., Ibrahim, S. A., Sahrifi-Rad, R., Sharopov, F., Salehi, B., Del Mar Contreras, M., Segura-Carretero, A., . . . Sharifi-Rad, J. (2018). *Salvia* spp. plants – from farm to food applications and phytopharmacotherapy. *Trends in Food Science Technology*, 80, 242–263. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.008>
- Zhumaliyeva, G., Zhussupova, A., Zhusupova, G. E., Błońska-Sikora, E., Cerreto, A., Omirbekova, N., Zhunusbayeva, Z., Gemejiyeva, N., Ramazanova, M., Wrzosek, M., & Ross, S. A. (2023). Natural compounds of *Salvia* L. genus and molecular mechanism of their biological activity. *Biomedicines*, 11(12), 3151. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123151>
- Luca, S. V., Skalicka-Woźniak, K., Mihai, C.-T., Gradinaru, A. C., Mandici, A., Ciocarlan, N., Miron, A., & Aprotosoae, A. C. (2023). Chemical profile and bioactivity evaluation of *Salvia* species from Eastern Europe. *Antioxidants*, 12(8), 1514. <https://doi.org/10.3390/antiox12081514>
- Berkalo, Yu. A., Kuznietsova, V. Yu., & Kyslychenko, V. S. (2023). Shavlīia blyskucha – perspektyvne dzherelo likarskykh zasobiv. In *Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia v suchasni khimii ta farmatsii* (p. 7–11). Nizhynskiy derzhavnyi universytet imeni Mykoly Hoholia.
- El-Sawi, S. A., Ezzat, S. M., Aly, H. F., Merghany, R., & Meselhy, R. (2020). Neuroprotective effect of *Salvia splendens* extract and its constituents against Aβ1–3-induced Alzheimer's disease in rats. *Advances in Traditional Medicine*, 20, 381–393. <https://doi.org/10.1007/s13596-019-00421-w>
- Narayan, S., & Mittal, A. (2015). *Salvia splendens* Roem ex Schult: a review of phytochemical and pharmacological studies. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(8), 957–964.
- Mittal, A., & Narayan, S. (2018). Antiaging effect of leaves of different extract *Salvia splendens*. *International Journal of Pharmaceutical Biological Archive*, 9(3), 36–46.
- El Sawi, S. A., Sleem, A. A., & Merghany, R. M. (2021). In vivo antioxidant, anti-inflammatory and anti-hyperglycemic effects of *Salvia splendens* aerial parts in male albino rat models. *Journal of Herbs, Spices Medicinal Plants*, 27(2), 149–160. <https://doi.org/10.1080/10496475.2021.1891173>
- Raut, Y., Wankhade, A., & Paithankar, V. (2025). A comprehensive review on the pharmacological potential of *Salvia splendens*. *Int. J. of Pharm. Sci*, 3(4), 1655–1664. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15206093>
- Taher, M. A., El-Daly, N., El-Khateeb, A. Y., & Hassan, S. (2021). Chemical composition, antioxidant, antitumor and antifungal activities of methanolic extracts of *Coleus blumei*, *Plectranthus amboinicus* and *Salvia splendens* (Lamiaceae). *Journal of Agricultural Chemistry and Biotechnology*, 12(11), 177–187. <https://doi.org/10.21608/jacb.2021.209208>
- El-Sawi, S. A., Merghany, R. M., Sleem, A. A., Aly, H. F., & Ibrahim, M. E. (2019). Poly phenolics-rich extracts of *Lagerstroemia indica* and *Salvia splendens* attenuate behavioural alterations and oxidative damage of reserpine-induced depression in rats. *J. Mater. Environ. Sci.*, 10(12), 1230–1237.
- Balaji, M. T., Paithankar, V. V., Vyas, J. V., & Wankhad, A. M. (2024). To evaluate the antiobesity activity of *Salvia splendens* extract in high fat diet induced rat model. *International Journal of Creative Research Thoughts*, 12(5), 797–803.
- Berkalo, Yu. A., & Kuznietsova, V. Yu. (2024). Doslidzhennia protymikrobnoi aktyvnosti hustoho ekstraktu travy salvii blyskuchoi (*Salvia splendens*). In *Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia u haluzi farmatsevtichnoi tekhnologii* (p. 345). Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet.
- Berkalo, Yu. A., & Kuznietsova, V. Yu. (2024). Vyznachennia optimalnykh umov ekstrakttsii biolohichno aktyvnykh rehovyn z travy shavlīi blyskuchoi. In *Suchasni dosiahnennia farmatsevtichnoi nauky v stvorenni ta standartyzatsii likarskykh zasobiv i diietnykh dobavok, shcho mistiat komponenty pryrodnoho pokhodzhennia* (p. 70). Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet.
- Stefanova, O. V. (Red.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*: metod. rek. Avitsena.
- Likarski zasoby. Nalezha vyrobnycha praktyka*: Nastanova ST-N MOZU 42–7.0:2008. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-7-0-2008/>
- Indrayan, A., & Malhotra, K. R. (2018). *Medical biostatistics* (4th ed.) CRC Press.

Відомості про авторів:

Ю. А. Беркало, аспірантка кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: berkalo.yulia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6916-4117>

В. Ю. Кузнєцова, доктор фармацевтичних наук, професор, директор, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kuznetsova.victoria@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2899-7933>. Researcher ID: P-6110-2018

Information about the authors:

Yu. A. Berkalo, postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: berkalo.yulia@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6916-4117>

V. Yu. Kuznetsova, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Director, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kuznetsova.victoria@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2899-7933>. Researcher ID: P-6110-2018

Надійшла до редакції 17.10.2025 р.

O. Yu. Maslov¹, M. A. Komisarenko¹, O. V. Haltseva¹, T. P. Osolodchenko²,
S. V. Kolisnyk¹, L. V. Derymedvid¹

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMS of Ukraine

The study of the antimicrobial activity of a new anhydrous gel “Hypericum-derma” for the treatment of purulent wounds

Aim. To determine the phytochemical composition and study the antimicrobial activity of a new anhydrous gel “Hypericum-Derm” for the treatment purulent wounds.

Materials and methods. The study objects were the anhydrous gel “Hypericum-Derm” containing α -arbutin, clotrimazole, lidocaine hydrochloride, the *Hypericum perforatum* herb extract, the *Crataegus monogyna* leaf and flower extract. The quantitative determination of the main biologically active compounds was performed by spectrophotometric and titrimetric method of analysis; the antimicrobial effect was assessed using the agar well diffusion method and the minimum inhibition concentration (MIC).

Results. The total content of polyphenols was 0.45 %, flavonoids – 0.35 %, organic acids – 0.16 %, hydroxycinnamic acid derivatives – 0.20 % and anthracene derivatives – 0.02 % in the anhydrous gel “Hypericum-Derm”. The experimental studies showed that the anhydrous gel “Hypericum-Derm” was active against strains of *Pseudomonas aeruginosa* (25.0 mm), *Proteus vulgaris* (25.0 mm), *Escherichia coli* (25.0 mm), *Staphylococcus aureus* (26.0 mm), *Bacillus subtilis* (25.0 mm) and *Candida albicans* (23.0 mm). The MIC values of the “Hypericum-Derm” gel was 0.018 mg/mL against *S. aureus* and *B. subtilis*, 0.035 mg/mL against *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli* and *C. albicans*, which was 10 times lower than the MIC values of the reference drug “Levomekol”.

Conclusions. The phytochemical composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” has been determined: phenolic compounds and flavonoids dominate in the gel, while anthracene derivatives have been found in the smallest amount. The anhydrous gel “Hypericum-Derm” has shown a high antimicrobial effect against Gram-positive and Gram-negative bacteria, and fungi. Thus, the anhydrous gel “Hypericum-Derm” can be used to treat purulent-necrotic wounds.

Key words: purulent wound; gel; *St. John's wort*; hawthorn; phenolic profile.

О. Ю. Маслов¹, М. А. Комісаренко¹, О. В. Гальцева¹, Т. П. Осолодченко²,
С. В. Колісник¹, Л. В. Деримедвідь¹

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії наук України

Дослідження антимікробної активності нового безводного гелю «Гіперікум-дерм» для лікування гнійних ран

Метою дослідження було визначення фітохімічного складу та дослідження антимікробної активності нового безводного гелю «Гіперікум-Дерм» для лікування гнійних ран.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був безводний гель «Гіперікум-Дерм», до складу якого входить α -арбутин, клотримазол, лідокаїну гідрохлорид, екстракт трави звіробою звичайного, екстракт листя та квіток глоду одноплідного. Кількісне визначення основних біологічно активних сполук проводили спектрофотометричним та титриметричним методами аналізу; антимікробний ефект оцінювали з допомогою методу дифузії в агарі в модифікації «колодязів» та мінімальної інгібувальної концентрації (МІК).

Результати та їхнє обговорення. Загальний вміст поліфенолів становив 0,45 %, флавоноїдів – 0,35 %, органічних кислот – 0,16 %, похідних гідроксикоринних кислот – 0,20 % та антраценпохідних – 0,02 % у безводному гелі «Гіперікум-Дерм». Експериментальні дослідження показали, що безводний гель «Гіперікум-Дерм» активний проти штамів *Pseudomonas aeruginosa* (25,0 мм), *Proteus vulgaris* (25,0 мм), *Escherichia coli* (25,0 мм), *Staphylococcus aureus* (26,0 мм), *Bacillus subtilis* (25,0 мм) та *Candida albicans* (23,0 мм). Значення МІК гелю «Гіперікум-Дерм» становило 0,018 мг/мл проти *S. aureus* та *B. subtilis*, 0,035 мг/мл проти *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli* та *C. albicans*, що було в 10 разів нижче за значення МІК препарату-стандарту «Левомеколь».

Висновки. Було встановлено фітохімічний склад безводного гелю «Гіперікум-Дерм», у складі якого домінують фенольні сполуки та флавоноїди, тоді як похідні антрацену виявлені в найменшій кількості. Безводний гель «Гіперікум-Дерм» виявив високу антимікробну дію проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, грибів. Отже, безводний гель «Гіперікум-Дерм» може бути використаний для лікування гнійно-некротичних ран.

Ключові слова: гнійна рана; гель; звіробій; глід; фенольний профіль.

Introduction. The armed confrontation in the area the anti-terrorist operation/Joint Forces Operation, which began in 2014 and transformed into a war on February 24, 2022, continues to this day. According to data provided by the Office of the UN High Commissioner for Human Rights, more than 40 thousand people became victims of the military conflict from April 2014 to the end of 2020. people, more than 4 thousand military personnel were killed, more than 12 thousand were injured [1]. There is a clear gradation in the types of injuries: up to 60 % are mine-explosive, 20-22 % are combined, 10-13 % are burns. These data indicate the relevance of the problem of the wound and burn treatment for the healthcare system, both in the civil and military spheres, as general state tasks [2].

In modern literature, a wound is defined as a violation of the integrity of the skin or mucous membranes caused by mechanical action and usually accompanied by damage to deeper tissues or organs [3]. During the wound healing process, three phases are usually distinguished: Phase I is the inflammatory phase characterized by the release of necrotic tissue and foreign bodies from the wound; Phase II is the proliferation or regeneration phase; Phase III is the maturation or remodeling phase characterized by the wound closure and final scar formation [4].

At the Department of General Chemistry of the National University of Pharmacy (NUPh), teaching assistants Maslov O. Yu. and Komisarenko M. A. under the supervision of Professor Kolisnyk S. V. developed an anhydrous gel "Hypericum-Derm" consisting of α -arbutin (0.05 %), clotrimazole (0.005 %), lidocaine hydrochloride (2.0 %), the St. John's wort (*Hypericum perforatum*) herb extract (4.0 % by dry residue) and the hawthorn (*Crataegus monogyna*) leaf and flower extract (3.0 % by dry residue). The anhydrous gel was obtained based on "Levomekol" technologies; polyethyleneglycol 400:1500 (8:2) was chosen as the base for the anhydrous gel since at the first phase of the wound it was necessary to clean the wound from necrotic tissues and reduce the inflammatory reaction. This task is easily solved using a PEG base due to its high osmotic strength (336 %) [5].

The next key issue is the composition of combinations of active pharmaceutical ingredients that will have an antimicrobial effect against bacteria and fungi, as well as help to suppress inflammation and inactivate free radicals. To solve this problem, we turned to the experience of Soviet pharmacists; in the 60s of the 20-th century, the drug "Novoimanin" was developed and introduced in the USSR [6]. This drug was used as a solution for the treatment of burns, purulent-inflammatory diseases of wounds infected with Gram-positive strains. The active component of "Novoimanin" is the extract of St. John's wort, the main biologically active substances of the extract are flavonoid derivatives (rutin, hyperoside, quercetin), and anthracene derivatives (hypericin). Many studies have described that the St. John's wort extract has anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, anticancer and analgesic effects [7], therefore, this extract is a suitable component for creating an anhydrous gel.

Since we had the task to obtain an anhydrous gel that could inhibit "superbugs", we selected an important component, such as α -arbutin, to solve this problem. In our earlier works [8, 9], it was shown that α -arbutin promoted the active inhibition of the biofilm formation mechanism in resistant bacteria, such as AHS LasI responsible for the biofilm formation signaling system.

To prevent the formation of a polymicrobial biofilm between bacteria and fungi, we selected an antifungal drug "Clotrimazole". Polymicrobial biofilm is the main cause for non-healing in chronic wounds, especially in burns. To prevent the occurrence of symbiosis between bacteria and fungi, an antifungal agent should be used together with the prescribed therapy of broad-spectrum antibacterial drugs.

To enhance the anti-inflammatory and antioxidant activity, we included the hawthorn leaf and flower extract in the composition since the extract contained such active compounds as vitexin and isovitexin. Available studies published in journals indexed in Scopus and Web of Science have shown that these compounds have high cardioprotective, antimicrobial, wound-healing, anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective effects [10].

The last and important component of our anhydrous gel is lidocaine hydrochloride. This component plays not only the role of a local anesthetic, but primarily as a compound that will suppress and prevent the bacterial film formation [11].

Thus, the aim of our work was to determine the phytochemical composition and study the antimicrobial activity of a novel anhydrous gel "Hypericum-Derm" for the treatment purulent wounds.

Materials and methods. The *Hypericum perforatum* (*H. perforatum*) herb and *Crataegus monogyna* (*C. monogyna*) leaves and flowers was the object of the study. They were collected in the places of their cultivation. The *H. perforatum* herb was collected in 2022 during the flowering period in July, whereas *C. monogyna* leaves and flowers were collected in 2023 during the flowering period in May in the vicinity of the village of Ternova, Kharkiv region (50°19'31" N, 36°66'93" E; the altitude above sea: 92 m).

25.0 g of the *H. perforatum* herb and *C. monogyna* leaves and flowers were ground to 1-2 mm in size. The extraction was carried out twice with 96 % ethanol in the ratio of 1/10 (*m/v*) of the raw material/solvent in a water bath at 80°C with reflux for 1 hour. After cooling, the solutions were filtrated and concentrated to the raw material mass ratio of 1 to 1 using a rotary evaporator at 40 °C under vacuum.

The total phenolic compounds were quantified using the Folin-Ciocalteu method, with absorbance readings taken at 760 nm [12]. The total content of flavonoids was found using the AlCl_3 assay where the absorbance was measured at 415 nm [12]. The total content of hydroxycinnamic acid derivatives was measured by the assay of complex formation with NaNO_2 - Na_2MoO_4 , the absorbance was measured at 505 nm [12]. The content of total organic acids was found through acid-base titration, using the potentiometric method to determine the

end-point [12]. The amount of anthracene derivatives was determined by the molecular absorption analysis [13], the absorbance was measured at 591 nm.

α -Arbutin ($\geq 98.0\%$); “Clotrimazole” ($\geq 98.0\%$); lidocaine hydrochloride ($\geq 98.0\%$); “Gentamycin” ($\geq 98.0\%$), “Fluconazole” ($\geq 98.0\%$) were provided by the pharmaceutical company “Astrapharm” Kyiv, Ukraine; and by the pharmaceutical company “Zdravopharm”, Kharkiv, Ukraine. “Levomelkol”, the batch number LMK-03-250722-01-UA, was from PrAT Pharmaceutical Factory “Viola”.

S. aureus ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6538, *C. albicans* ATCC 885/653, *P. vulgaris* NTCS 4636, and *P. aeruginosa* ATCC 27853 were used in accordance with the established guidelines for evaluating the antimicrobial efficacy of pharmaceuticals.

The agar well diffusion method was used in our work [14, 15].

The minimum inhibitory concentration (MIC) is defined as the lowest concentration of an antibacterial agent that completely prevents bacterial growth. The MIC for various extracts was determined using the microbroth dilution method [16].

To obtain statistical results, the Statistica 10 program was used, the results were analyzed using one-way ANOVA with the Tukey's criterion. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. According to the results obtained (Table 2), the anhydrous gel “Hypericum-Derm” ($0.45 \pm 0.04\%$) had a higher content of phenolic compounds than other biologically active compounds.

Table 2 demonstrates that the total content of flavonoids in the anhydrous gel “Hypericum-Derm” was $0.35 \pm 0.01\%$ calculated with reference to rutin and $0.17 \pm 0.01\%$ calculated with reference to vitexin. The percentage of flavonoids out of total polyphenols in the anhydrous gel “Hypericum-Derm” was 78 % and 38 % calculated with reference to rutin and vitexin, respectively.”

In the anhydrous gel “Hypericum-Derm”, the total organic acids were 2.8 times lower than polyphenols, whereas in the *C. sinensis* leaf, the total organic acids were 6.3 times lower than polyphenols (Table 2).

Table 1

Criteria for interpreting the sensitivity of microorganisms

Microbial sensitivity	Diameter of the growth inhibition zone, mm
High sensitivity	>25
Sensitive	15-25
Low sensitivity	10-15
No sensitivity	<10

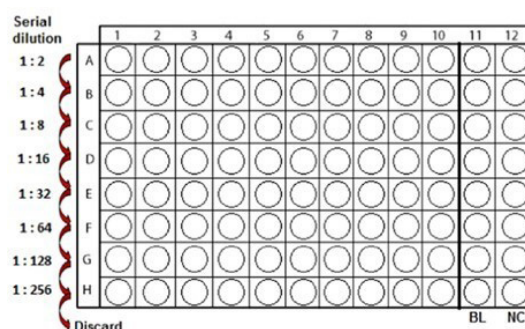


Figure 1. The serial dilution process in the microbroth dilution method

Table 2 demonstrates that the total content of hydroxycinnamic acid derivatives in the anhydrous gel “Hypericum-Derm” was $0.20 \pm 0.01\%$ calculated with reference to chlorogenic acid. The percentage of hydroxycinnamic acid derivatives out of total polyphenols was 44 % in the anhydrous gel “Hypericum-Derm”.

According to the results in Table 2, the anhydrous gel “Hypericum-Derm” ($0.02 \pm 0.001\%$) had a lower content of anthracene derivatives than other biologically active compounds. The percentage of anthracene derivatives out of total polyphenols was 4 % in the gel “Hypericum-Derm”.

The gel “Hypericum-Derm” had the greatest antibacterial effect. It demonstrated the inhibition effects against *P. aeruginosa* (25.0 mm), *P. vulgaris* (25.0 mm), *E. coli* (25.0 mm), *S. aureus* (26.0 mm), *B. subtilis* (25.0 mm) and *C. albicans* (23.0 mm). The antibacterial effect of the gel “Hypericum-Derm” was much higher than its own compounds: α -arbutin, clotrimazole, lidocaine

Table 2

The quantitative content of total phenolic compounds, flavonoids, hydroxycinnamic acid derivatives, anthracene derivatives and organic acids

Sample	Total phenolic content calculated with reference to gallic acid, %	Total anthracene derivatives calculated with reference to hypericin, %	Total flavonoid content calculated with reference to rutin, %	Total flavonoid content calculated with reference to vitexin, %	Total content of hydroxycinnamic acid derivatives calculated with reference to chlorogenic acid, %	Total organic acids calculated with reference to citric acid, %
Anhydrous gel “Hypericum-Derm”	0.45 ± 0.04	0.02 ± 0.001	0.35 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.16 ± 0.01

Notes: $n = 5$, $p < 0.05$.

hydrochloride, the *H. perforatum* herb and *C. monogyna* leaves and flowers. Moreover, this gel showed stronger antibacterial effects than the reference drug “Levomekol”. The growth inhibition zones of the gel “Hypericum-Derm” was higher than those of the drug “Levomekol” in case of *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. aureus* and *B. subtilis* (Table 3).

No literature review has revealed any previous studies of the antibacterial effect of “Clotrimazole” on Gram-negative and Gram-positive resistant strains. “Clotrimazole” caused antibacterial effects on *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. aureus* and *B. subtilis* with the inhibition zones of 17.0, 17.0, 17.0, 18.0 and 18.0 mm, respectively (Table 3).

The *H. perforatum* herb and *C. monogyna* leaf and flower extracts had the inhibition effect on the colony growth against *P. aeruginosa* (18.0 and 21.0 mm), *P. vulgaris* (18.0 and 20.0 mm), *E. coli* (15.0 and 19.0 mm), *S. aureus* (18.0 and 21.0 mm), *B. subtilis* (18.0 and 21.0 mm) and *C. albicans* (16.0 and 18.0 mm) (Table 3).

The polyethyleneglycol base exhibited the antibacterial activity against *P. aeruginosa* (21.0 mm), *P. vulgaris* (17.0 mm), *E. coli* (19.0 mm), *S. aureus* (20.0 mm), *B. subtilis* (22.0 mm) and *C. albicans* (18.0 mm).

Lidocaine hydrochloride and “Clotrimazole” showed the same antibacterial effects against strains, except *C. albicans* and *E. coli*. The growth inhibition zones of lidocaine hydrochloride were 17.0 and 18.0 mm, whereas “Clotrimazole” had 21.0 and 17.0 mm against *C. albicans* and *E. coli*, respectively (Table 3).

The gel “Hypericum-Derm” under study significantly inhibit the bacterial and fungi strains with MIC.

In the antimicrobial study previously conducted, the gel “Hypericum-Derm” was the most active independently of the strains tested. Table 4 shows that the gel “Hypericum-Derm” with the MIC value of 0.018 mg/mL was the most active against *S. aureus*, and *B. subtilis*, whereas in the case of *E. coli*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* the MIC was equal to 0.035 mg/mL. If the MIC values are compared with “Levomekol”, we can observe that the MIC values of the gel “Hypericum-Derm” were much higher than that of the reference drug “Levomekol”. The MIC values of “Clotrimazole” was the lowest in the study.

The MIC values of extracts *H. perforatum* and *C. monogyna* were much lower than MIC values of the gel “Hypericum-Derm”. α -arbutin had the highest MIC values – 0.21 mg/mL against *S. aureus* and *B. subtilis*, and 0.50 mg/mL against *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, and *C. albicans*. The MIC values of lidocaine hydrochloride was high – 0.16 mg/mL against *S. aureus*.

The results of studying the antimicrobial activity of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” and its components have shown that they are highly active against strains of *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* and *C. albicans*. According to the data obtained (Table 4), at first glance it can be said that the antimicrobial activity of the gel “Hypericum-Derm” does not differ much from the antimicrobial effect of the reference drug “Levomekol”. But upon further research determining the MIC value of the samples under study, we found that “Levomekol” was 10 times inferior to the anhydrous gel “Hypericum-Derm” developed. We found the same pattern in the case of extracts of *H. perforatum* and *C. monogyna*. In our opinion, such a low MIC value

Table 3

The inhibition zone (mm) obtained as a result of screening the antimicrobial activity of the anhydrous gel “Hypericum-Derm”, its components and the reference drugs: “Gentamycin”, “Fluconazole”, “Levomekol”

Sample	Concentration, %	Diameter of the growth inhibition zone, mm $\pm$ SD					
		Gramm-positive		Gramm-negative			Fungi
		<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 653/885
Anhydrous gel “Hypericum-Derm”	0.45 ^a	26.0 $\pm$ 0.1	25.0 $\pm$ 0.1	25.0 $\pm$ 0.1	25.0 $\pm$ 0.1	25.0 $\pm$ 0.1	23.0 $\pm$ 0.1
Polyethyleneglycol base 400 and 1500 (8:2)	–	20.0 $\pm$ 0.2	22.0 $\pm$ 0.2	19.0 $\pm$ 0.2	17.0 $\pm$ 0.2	21.0 $\pm$ 0.2	18.0 $\pm$ 0.2
<i>H. perforatum</i> extract	0.20 ^a	18.0 $\pm$ 0.2	18.0 $\pm$ 0.2	15.0 $\pm$ 0.2	18.0 $\pm$ 0.2	18.0 $\pm$ 0.2	16.0 $\pm$ 0.2
<i>C. monogyna</i> extract	0.25 ^a	21.0 $\pm$ 0.2	21.0 $\pm$ 0.1	19.0 $\pm$ 0.1	20.0 $\pm$ 0.1	21.0 $\pm$ 0.1	18.0 $\pm$ 0.1
α -Arbutin	0.05	19.0 $\pm$ 0.1	18.0 $\pm$ 0.1	16.0 $\pm$ 0.1	16.0 $\pm$ 0.1	17.0 $\pm$ 0.1	18.0 $\pm$ 0.1
“Clotrimazole”	0.005	18.0 $\pm$ 0.1	18.0 $\pm$ 0.1	17.0 $\pm$ 0.1	17.0 $\pm$ 0.1	17.0 $\pm$ 0.1	21.0 $\pm$ 0.1
Lidocaine hydrochloride	2.0	18.0 $\pm$ 0.2	18.0 $\pm$ 0.2	18.0 $\pm$ 0.2	17.0 $\pm$ 0.2	17.0 $\pm$ 0.2	17.0 $\pm$ 0.2
“Levomekol”	4.80 ^b	25.0 $\pm$ 0.1	25.0 $\pm$ 0.1	24.0 $\pm$ 0.1	23.0 $\pm$ 0.1	24.0 $\pm$ 0.1	23.0 $\pm$ 0.1
“Gentamycin”	0.60	22.0 $\pm$ 0.2	24.0 $\pm$ 0.2	25.3 $\pm$ 0.3	25.0 $\pm$ 0.2	25.6 $\pm$ 0.1	12.0 $\pm$ 0.1
“Fluconazole”	0.30	18.0 $\pm$ 0.2	12.0 $\pm$ 0.2	14.3 $\pm$ 0.3	12.3 $\pm$ 0.3	10.0 $\pm$ 0.2	20.0 $\pm$ 0.1

Notes: a – the concentration of total phenolic compounds calculated with reference to gallic acid; b – the total concentration (4.0 % of methyluracil and 0.8 % of chloramphenicol).

Table 4

The minimal inhibitory concentration of the anhydrous gel “Hypericum-Derm”, its components and the reference drug “Levomekol”

Sample	MIC, mg/mL					
	Gramm-positive		Gramm-negative			Fungi
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 653/885
Anhydrous gel “Hypericum-Derm”	0.018	0.018	0.035	0.035	0.035	0.035
<i>H. perforatum</i> extract	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06
<i>C. monogyna</i> extract	0.04	0.04	0.08	0.08	0.08	0.08
α -Arbutin	0.21	0.21	0.50	0.50	0.50	0.50
“Clotrimazole”	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.001
Lidocaine hydrochloride	0.16	0.16	0.32	0.32	0.32	0.64
“Levomekol”	0.18	0.18	0.32	0.32	0.18	0.32

of the “Hypericum-Derm” gel may be due to the fact that we use a combination of different groups of compounds that are capable of actively affecting all mechanisms of bacteria and fungi.

Conclusions and prospects for further research. The phytochemical composition of the anhydrous gel “Hypericum-Derm” has been determined: phenolic compounds and flavonoids dominate in the gel, while

anthracene derivatives have been found in the smallest amount. The anhydrous gel “Hypericum-Derm” has shown a high antimicrobial effect against gram-positive and gram-negative bacteria, and fungi. Thus, the anhydrous gel “Hypericum-Derm” can be used to treat purulent-necrotic wounds.

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

REFERENCES

- Hodgetts T. J., Naumann D. N., Bowley D. M. Transferable military medical lessons from the Russo-Ukraine war. *BMJ Military Health*. 2025. Vol. 171(2). P. 101–104. DOI: 10.1136/military-2023-002435.
- Gunshot injury to the colon by expanding bullets in combat patients wounded in hybrid period of the Russian-Ukrainian war during 2014–2020 / K. Gumeniuk et al. *BMC Surgery*. 2023. Vol. 23(1). P. 23. DOI: 10.1186/s12893-023-01919-6.
- Wound healing / P.-H. Wang et al. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018. Vol. 81(2). P. 94–101. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.11.002.
- Sorg H., Sorg C. G. G. Skin wound healing: of players, patterns and processes. *European Surgical Research*. 2022. Vol. 64(2). P. 141–157. DOI: 10.1159/000528271.
- Значення осмотичних властивостей мазей під час їх використання у медичній практиці / І. М. Перцев та ін. *Вісник фармації*. 2002. Т. 2, № 30. С. 7–10.
- Препарат Новоиманин : пат. 179424 СРСР. № 721945 ; заявл. 15.03.1961 ; опубл. 08.02.1966, Бюл. № 5.
- Hypericum perforatum*: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions / S. Z. Nobakht et al. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2022. Vol. 25(9). P. 1045–1058. DOI: 10.22038/ijbms.2022.65112.14338.
- The Application Arbutin in Elimination Resistance of Antibiotics Against Gramm-Negative Multi-Drug Resistance Bacteria of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* / O. Maslov et al. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2025. Vol. 36(2). P. 236–245. DOI: 10.22146/ijp.13966.
- The application of arbutin in elimination resistance gramm-negative multidrug resistance bacteria of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae* / O. Maslov et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 5(51). P. 38–46. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.305965.
- A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin / M. He et al. *Fitoterapia*. 2016. Vol. 115. P. 74–85. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.09.011.
- Razavi B. M., Fazly Bazzaz B. S. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*. 2019. Vol. 38(6). P. 991–1002. DOI: 10.1007/s10096-018-03460-4.
- Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
- Analytical methods for determination of anthraquinone dyes in historical textiles: A review / M. Shahid et al. *Analytica Chimica Acta*. 2019. Vol. 1083. P. 58–87. DOI: 10.1016/j.aca.2019.07.009.
- Antimicrobial effects of pharmaceutical compositions of nisin with auxiliary components / T. Osolodchenko et al. *Annals of Mechnikov's Institute*. 2024. Vol. 2. P. 19–23. DOI: 10.5281/zenodo.11636531.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський та ін. Київ : МОЗ України, 2004. 38 с.
- Evaluation of Changes Induced in the Probiotic *Escherichia coli* M17 Following Recurrent Exposure to Antimicrobials / M. J. A. Mbarga et al. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021. P. 158–167. DOI: 10.9734/jpri/2021/v33i29b31601.

REFERENCES

1. Hodgetts, T. J., Naumann, D., & Bowley, D. (2025). Transferable military medical lessons from the Russo-Ukraine war. *BMJ Military Health*, 171(2), 101–104. <https://doi.org/10.1136/military-2023-002435>
2. Gumeniuk, K., Lurin, I. A., Tsema, I., Malynovska, L., Gorobeiko, M., & Dinets, A. (2023). Gunshot injury to the colon by expanding bullets in combat patients wounded in hybrid period of the Russian-Ukrainian war during 2014–2020. *BMC Surgery*, 23(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12893-023-01919-6>
3. Wang, P.-H., Huang, B.-S., Horng, H.-C., Yeh, C.-C., & Chen, Y.-J. (2018). Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(2), 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>
4. Sorg, H., & Sorg, C. G. G. (2022). Skin wound healing: of players, patterns and processes. *European Surgical Research*, 64(2), 141–157. <https://doi.org/10.1159/000528271>
5. Pertsev, Y. M., Berkalo, N. N., Hutorov, S. A., & Postolnyk, V. V. (2002). Znachenye osmotycheskykh svoystv mazei pry ykh yspolzovanny v medytsynskoi praktyke [The Importance of Osmotic Properties of Ointments in Their Use in Medical Practice]. *Visnyk farmatsii*, 2(30), 7–10.
6. Drobotko, V. H., Derbentseva, N. A., Rabynovych, A. S., Pochynok, S. Y., Aizeyman, B. E., Shvaiher, M. O., Manryk, T. P., Dudko, N. E., Yvanova, N. A., & Suslov, H. V. (1966). *Preparat Novoymanyu* [The drug Novoimanin] (Patent SRSR № 179424).
7. Nobakht, S. Z., Akaberi, M., Mohammadpour, A., Tafazoli Moghadam, A., & Emami, A. (2022). Hypericum perforatum: Traditional uses, clinical trials, and drug interactions. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25(9), 1045–1058. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2022.65112.14338>
8. Maslov, O., Komisarenko, M., Ponomarenko, S., Osolodchenko, T., Marchenko, A., Kolisnyk, S., Koshovyi, O., & Komissarenko, A. (2024). The Application Arbutin in Elimination Resistance of Antibiotics Against Gram-Negative Multi-Drug Resistance Bacteria of Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 36(2), 236–245. <https://doi.org/10.22146/ijp.13966>
9. Maslov, O., Komisarenko, M., Ponomarenko, S., Osolodchenko, T., Kolisnyk, S., Koshovyi, O., & Komissarenko, A. (2024). The application of arbutin in elimination resistance gram-negative multidrug resistance bacteria of Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter cloacae. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5(51), 38–46. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.305965>
10. He, M., Min, J.-W., Kong, W.-L., He, X.-H., Li, J.-X., & Peng, B.-W. (2016). A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia*, 115, 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>
11. Razavi, B. M., & Fazly Bazzaz, B. S. (2019). A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *European Journal of Clinical Microbiology Infectious Diseases*, 38(6), 991–1002. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-03460-4>
12. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy* (2-he vyd.).
13. Shahid, M., Wertz, J., Degano, I., Aceto, M., Khan, M. I., & Quye, A. (2019). Analytical methods for determination of anthraquinone dyes in historical textiles: A review. *Analytica Chimica Acta*, 1083, 58–87. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.07.009>
14. Osolodchenko, T., Martynov, A., Andreieva, I., Zavada, N., Batrak, O., & Ryabova, I. (2024). Antimicrobial effects of pharmaceutical compositions of nisin with auxiliary components. *Annals of Mechnikov's Institute*, 2, 19–23.
15. Volianskyi, Y. L., Hrytsenko, I. S., & Shyrobokov, V. P. (2004). *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv* [Testing the specific activity of antimicrobial drugs] : metod. rek. MOZ Ukrainy.
16. Mbarga, M. J. A., Podoprighora, I. V., Volina, E. G., Ermolaev, A. V., & Smolyakova, L. A. (2021). Evaluation of Changes Induced in the Probiotic Escherichia coli M17 Following Recurrent Exposure to Antimicrobials. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 158–167. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i29b31601>

Відомості про авторів:

О. Ю. Маслов, Ph.D., асистент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: alexmaslov392@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-0934>

М. А. Комісаренко, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії та нутриціології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: a0503012358@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-8151>

О. В. Гальцева, аспірантка кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: chemistry29@meta.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2431-7184>

Т. П. Осолодченко, кандидат біологічних наук, завідувачка лабораторії біохімії та біотехнології, Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії наук України. E-mail: imi_lbb@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7258-3880>

С. В. Колісник, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: s_kolesnik@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-6064>

Л. В. Деримедвідь, доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: derimedved67@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Information about authors:

O. Yu. Maslov, Ph.D., Teaching Assistant of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: alexmaslov392@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-0934>

M. A. Komisarenko, Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: a0503012358@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-8151>

O.V. Haltseva, Ph.D. student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: chemistry29@meta.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2431-7184>

T. P. Osolodchenko, Candidate of Biology (Ph.D.), Head of the Laboratory of Biochemistry and Biotechnology, I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: imi_lbb@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7258-3880>

S. V. Kolisnyk, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6057-3447>

L. V. Derymedvid, Doctor of Medicine (Dr. habil.), Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: derimedved67@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Надійшла до редакції 08.09.2025 р.

В. М. Хоменко, О. І. Просандеєва

Донецький національний медичний університет, м. Кропивницький, Україна

Розроблення та дослідження наногелів і наночастинок із протизапальними препаратами для локального застосування у пародонтальних кишнях

Мета – проаналізувати і систематизувати дані про сучасні та перспективні нанотехнологічні методи (зокрема наногелі та композити наночастинок) для лікування пародонтиту з акцентом на системах локального доставляння ліків.

Матеріали та методи. Для аналізу застосовано метод системного огляду та бібліосемантичного аналізу наукової медичної літератури. Опрацьовано 78 джерел інформації, з яких 11 було відібрано для детального огляду. Для пошуку інформації було також опрацьовано бази даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Об'єктом дослідження були сучасні нанотехнологічні системи доставляння лікарських засобів.

Результати та їхнє обговорення. Композити наночастинок-гідрогелю (наногелі) демонструють значні переваги перед окремими компонентами, забезпечуючи мультимедикаментозну терапію, високу біоадгезивність та контрольоване вивільнення ліків. Підтверджено високий потенціал хітозану як мультифункціональної платформи для антимікробної та регенеративної терапії.

Висновки. Наногелеві системи є перспективною платформою для локального доставляння ліків у пародонтальні кишні, здатні забезпечити цільовий, контрольований терапевтичний ефект та подолати проблему короткого часу перебування традиційних форм.

Ключові слова: наногелі; пародонтит; наночастинок; локальне доставляння ліків; хітозан; біоадгезивність; протизапальна терапія.

V. M. Khomenko, O. I. Prosandyeyeva

Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

Development and study of nanogels and nanoparticles with anti-inflammatory drugs for local application in periodontal pockets

Aim. To analyze and systematize data on modern and promising nanotechnological methods (in particular, nanogels and nanoparticle composites) for the treatment of periodontitis with a focus on local drug delivery systems.

Materials and methods. The method of systematic review and biblio-semantic analysis of scientific medical literature was used for the analysis; 78 sources of information were processed, of which 13 were selected for detailed review. The PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases were also used to search for information. The study object was modern nanotechnological drug delivery systems.

Results. Nanoparticle-hydrogel composites (nanogels) show significant advantages over individual components, providing multi-medication therapy, high bio-adhesiveness, and controlled drug release. The high potential of chitosan as a multifunctional platform for antimicrobial and regenerative therapy has been confirmed.

Conclusions. Nanogel systems are a promising platform for local drug delivery in periodontal pockets, capable of providing a targeted, controlled therapeutic effect and overcoming the problem of the short residence time of traditional dosage forms.

Keywords: nanogels; periodontitis; nanoparticles; local drug delivery; chitosan; bio-adhesiveness; anti-inflammatory therapy.

Вступ. За останнє десятиріччя у фармацевтичній та стоматологічній науці суттєво зросла зацікавленість комбінованими наноструктурованими системами, що поєднують властивості гідрогелів і наночастинок. Такі системи, відомі як наногелі, розглядаються не лише як носії лікарських засобів, а як активні платформи для керованої локальної терапії. Їхнє застосування у пародонтології обумовлено здатністю адаптуватися до умов пародонтальної кишені, забезпечувати пролонговане утримання препарату та модифікувати профіль вивільнення залежно від фізико-хімічних параметрів середовища. Переваги цих систем полягають у застосуванні біоадгезивних полімерів для тривалого вивільнення ліків, підвищенні проникнення препаратів у пародонтальну кишеньку,

поліпшенні механічних властивостей та можливості завантаження декількох лікарських засобів в одну систему доставляння. Ці досягнення демонструють великий потенціал наночастинок (НЧ) як носіїв ліків, що може значно покращити якість стоматологічної допомоги. Спільне формулювання композиту НЧ-гідрогелю дозволяє отримати додаткові переваги, які значно переважають властивості окремих наночастинок або гідрогелів щодо доставляння ліків у пародонтальні кишні.

Сучасні клінічні підходи до лікування пародонтиту базуються на поєднанні механічного очищення та фармакологічної підтримки. Незважаючи на ефективність стандартних нехірургічних методів, клінічні спостереження свідчать про високу частоту рецидивів,

особливо у пацієнтів з глибокими пародонтальними кишнями. Це свідчить про обмеженість традиційних підходів і обґрунтовує доцільність пошуку альтернативних систем локального доставляння препаратів. Ключем до успішної терапії захворювань пародонта є регулярний моніторинг стану пацієнта. Існує висока ймовірність повторного розмноження патогенної бактеріальної флори біля основи кишні (≥ 5 мм) вже через три місяці після ретельного очищення під'ясенного простору. Низький рівень запалення пародонта та належна гігієна ротової порожнини мають вирішальне значення для запобігання рецидиву пародонтиту. Відзначається, що низький рівень запалення пародонта та належна гігієна ротової порожнини мають вирішальне значення для запобігання повторному розвитку пародонтиту [1]. Чим менше запалення, тим нижчий ризик пародонтиту.

Попередні експериментальні підходи до локального доставляння антибактеріальних і протизапальних препаратів у пародонтальні кишні базувалися переважно на мікро- та наночастинках синтетичних полімерів. Хоча такі системи демонстрували антимікробну активність *in vitro*, їхня клінічна ефективність обмежувалася недостатньою біоадгезією та коротким часом утримання у пародонтальній кишні, що знижувало терапевтичний потенціал. Проблема полягає у низькій біоадгезивності та короткому часі перебування традиційних лікарських форм у пародонтальній кишні, де їх легко змиває слина. Наприклад, у дослідженні наноемульгелів із кетопрофеном було встановлено недостатній ефект мукоадгезії (34 г), що суттєво впливає на терапевтичні результати. Дослідницька група розробила мікросфери офлоксацину, насичені полі(молочною-ко-гліколевою) кислотою (PLGA), для лікування пародонтиту [2]. Для виготовлення мікросфер використовували метод однієї емульсії. Їхню рецептуру характеризували з огляду на морфологію, мікробіологічну активність та токсичність *in situ*. В іншому дослідженні було запропоновано імплантований пристрій доставляння ліків на основі полімерів для лікування захворювань пародонта. Дослідники сформулювали мікрочастинки PLGA та завантажили їх хлоргексидином, застосовуючи методи однієї емульсії та випаровування розчинника. Автори показали антимікробний ефект своєї рецептури та певне покращання вивільнення хлоргексидину *in vitro*, але їхня рецептура показала короткий термін перебування в організмі з низькою біоадгезивністю в терапевтичних дослідженнях *in vivo*. Зовсім недавно А. К. Srivastava та Р. К. Srivastava повідомили про розробку гелетвірних наноемульгелів *in situ*, завантажених виключно кетопрофеном, для пародонтального доставляння. У цьому дослідженні оцінювали наноемульгелі, вимірюючи рН, вміст лікарського засобу, мукоадгезію, шпринцеву здатність та перехід золь-гель. Однак ефект мукоадгезії виявився недостатнім – 34 г. Препарати зі слабкою біоадгезивною силою можуть мати короткий час перебування, оскільки їх легко змити слиною

або під час споживання їжі [3]. Це може суттєво вплинути на терапевтичні результати у разі пародонтиту.

Критично аналізуючи захворювання пародонтиту, де запалення вважається важливим фактором його відновлення, пропонуємо розглянути препарати, які впливають на протизапальні фактори, що може мати велике значення на стадії загоєння рани у лікуванні пародонтиту. З огляду на те, що запалення є ключовим патогенетичним фактором, перспективним є використання препаратів, які впливають на протизапальні механізми.

Отже, ми мали на меті розробити біоадгезивну систему доставляння ліків на основі НЧ, що володіє протизапальними властивостями, щоб подолати вищезгадану проблему нетривалого часу перебування препарату в кишні, а також систему НЧ з антимікробною дією для ефективного лікування пародонтиту в межах кишні. Тут використано стратегії гідрогелю та НЧ, об'єднавши їх в єдину рецептуру.

Полікапролактон (PCL) використали для інкапсулювання активного антимікробного препарату триклозану (TCS) з метою поліпшення розчинності ліків за допомогою стратегії наночастинок. TCS – кристалічна сполука, яка погано розчиняється у воді. Тобто передбачається, що введення TCS до наночастинок підвищить їхню розчинність і, відповідно, полегшить проникнення в пародонтальну кишню [4]. Завдяки наявності гідрогелю ефекти можуть бути додатково пролонговані для досягнення бажаних терапевтичних результатів.

Метою роботи є аналіз, систематизація та наведення даних про сучасні та перспективні нанотехнологічні методи, які вивчаються для лікування пародонтиту й інших захворювань, з особливим акцентом на системах доставляння наногелів. Це дозволить окреслити напрями досліджень, що можуть посприяти розробленню ефективних систем доставляння ліків у пародонтальні кишні. Останні вирізняються унікальною здатністю забезпечувати мультимедикаментозну терапію та оптимальне поєднання властивостей наночастинок і гідрогелевих систем у межах єдиної системи доставляння.

Матеріали та методи

Об'єкт дослідження: сучасні нанотехнологічні системи доставляння лікарських засобів для локальної терапії захворювань пародонта, зокрема наногелі та композити наночастинок.

Методи дослідження: для аналізу наукової медичної літератури було застосовано метод системного огляду та бібліосемантичного аналізу. Для пошуку інформації також було опрацьовано бази даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. На першому етапі було опрацьовано 78 джерел інформації, що стосуються фармакології пародонта та нанотехнологій. На другому етапі для детального огляду та систематизації даних було відібрано 13 основних літературних джерел, які найбільш повно відповідають меті роботи. У відібраних джерелах наводяться методи, розробки та результати науковців,

які працюють у цій сфері. Наприклад, вчені сконструювали наногелі, основу яких склали НЧ, інтегровані в матричний гель, що містить хлоргексидин для протидії бактеріям. Для синтезу НЧ використовували процес вільнорадикальної кополімеризації мономерів. Ці самі мономерні застосовувалися для створення зшитих матриць, використовуючи фотополімеризацію. Саме вони були способом для фінального створення в результаті наногелів методом суміщення НЧ, мономерів та лікарського компоненту у водному розчині з наступним зшиванням за допомогою фотополімеризації. Зазначена інтегрована гелева структура продемонструвала вагомі переваги порівняно з традиційними НЧ або гідрогелями як системи доставляння, тому пропонує перспективу в розробці гнучких систем транспортування ліків у пародонтології [5].

Результати та їхнє обговорення

Мікрівисновок 1: Фармацевтико-технологічні переваги наногелевих систем

Завдяки унікальним характеристикам наногелів стає можливим уведення та доставляння багатьох лікарських засобів до цільового місця навіть без використання хімічного зшивання. Цей аспект є вкрай важливим для збереження початкової біологічної активності препарату. Наногелеві системи можуть бути відповідним чином виготовлені для різних шляхів уведення, включаючи ротову порожнину (зокрема пародонтальну ділянку), а також для парентерального, внутрішньоочного та назального введення. Додатковою перевагою наногелів є можливість для розробки як *пасивного*, так і *активного таргетування*, що забезпечується завдяки оптимальному співвідношенню їхньої поверхні та розміру молекул. Системи характеризуються високим ступенем завантаження лікарською речовиною, надзвичайно високим вмістом води (*гідрофільністю*), гнучкістю розміру, а також наявністю поверхневого електричного заряду. Це доповнюється легкістю виробництва та оброблення, доступністю сировини для виготовлення та чудовою біосумісністю. Цільовий вплив на певні ділянки може бути досягнутий шляхом кон'югації лігандів з поверхнею інтегрованих наночастинок, що, зі свого боку, здатне поліпшити розчинність та фармакокінетику кон'югованих молекул лікарських засобів.

Мікрівисновок 2: Використання наногелів у регенеративній медицині пародонта

Важливо зазначити, що клітини пародонтальної зв'язки (PDL-клітини) є невід'ємними компонентами тканин, що відіграють ключову роль у відновленні тканин пародонта. Було проведено значну кількість досліджень з метою виявлення та підтвердження їхніх ключових характеристик та функцій [6]. Останні дослідження, спрямовані на відновлення тканин пародонта (стан, що виникає внаслідок тяжкого пародонтиту) за допомогою трансплантації PDL-клітин, продемонстрували обнадійливі результати. Для оцінки процесу регенерації Фукуйта та співавтори дослідили можливість використання наногелів

пулулану, модифікованих аміногрупами (CHPNH), що містять холестерин, як носія для введення *квантових точок (КТ)* у PDL-клітини, отримані з первинної культури. Наногелі CHPNH утворюють комплекси з КТ, що сприяє формуванню монодисперсних гібридних наночастинок, які можуть доставлятися в живі клітини шляхом ендоцитозу у великій кількості. Установлено, що наногелі CHPNH є корисними носіями для введення КТ у PDL-клітини в культурі, що демонструє можливість подальшої характеристики PDL-клітин, а також дослідження регенеративних процесів. Ця властивість додатково підкреслює потенціал системи наногелів у пародонтологічній терапії.

Мікрівисновок 3: Хітозан як багатофункціональна платформа для антимікробної та регенеративної терапії

Особливе місце з-поміж біополімерів, що застосовуються у пародонтології, посідає хітозан. Його фармакологічна цінність полягає не лише у власній антимікробній активності, а й у здатності формувати стабільні гідрогелеві матриці з контрольованим вивільненням лікарських засобів. На відміну від синтетичних полімерів хітозан характеризується сприятливим профілем біосумісності та можливістю хімічної модифікації, що робить його перспективною основою для персоналізованих систем локальної терапії. У дослідженні, організованому Попою та співавторами [7], було розроблено хітозановий гель, що містить два антибактеріальні препарати (тетрацикліну гідрохлорид та метронідазолу бензоат) для місцевого введення ліків у пародонтальні кишені. На основі даних кінетики вивільнення та реологічних досліджень було зроблено висновок, що 3 % (мас./мас.) концентрація хітозану може слугувати оптимальною основою для модуляції дози препарату. Його гелі ефективні для місцевого лікування захворювань пародонта. Особливо цінним є те, що хітозанові гідрогелі можна модифікувати, створюючи «розумні системи доставляння лікарських засобів» [8]. Такі системи дозволяють поєднувати антибактеріальні препарати, фактори росту, антиоксиданти чи навіть пробіотики у вигляді персоналізованих «коктейлів», розроблених під конкретного пацієнта [9]. Завдяки цьому з'являється можливість не лише контролювати запальний процес, а й відновлювати пошкоджені тканини [10].

Особливий інтерес становить здатність хітозану руйнувати мікробні біоплівки (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*), які є основною причиною хронічності пародонтиту та низької ефективності стандартної антибіотикотерапії. У поєднанні з НЧ срібла або цинку він забезпечує синергічний протимікробний ефект за мінімальної токсичності [11]. Не менш важливим є екологічний аспект: хітозан отримують з природних відходів морепродуктів (панцирів креветок та крабів), що робить його не лише ефективним, а й «зеленим» матеріалом, актуальним для міжнародних наукових і клінічних проєктів [8, 12]. Тобто хітозанові системи доставляння виступають як мультифункціональна платформа, здатна вирішувати

два ключові завдання: *контроль інфекції та стимуляція регенерації тканин*. Їхня гнучкість дозволяє адаптувати систему під персоналізовані стратегії лікування, що може стати основою персоналізованого підходу до лікування пародонтиту.

Мікровисновок 4: Терапевтична ефективність нанокомпозитів *in vivo* та в реставраційній стоматології

Терапевтичну ефективність гелю з наноліпосомами доксицикліну з повільним вивільненням було оцінено на усталеній моделі пародонтиту в щурів. Дослідження біосумісності системи, проведене шляхом перорального введення зразка гелю протягом тривалого спостереження, підтвердило, що наногель доксицикліну демонструє відмінну біосумісність, що оцінювалося на підставі вимірювання ваги та оцінки тканинних зрізів. Крім того, композитна система НЧ та гідрогелю продемонструвала здатність покращувати стан пародонтиту в щурів з дефектами пародонта.

Для підвищення ефективності у відлякуванні пародонтальних патогенів дослідницька група розробила біоактивний нанокомпозит для реставрацій V класу, що поєднує білково-репелентні та антибактеріальні властивості для боротьби з пародонтальними біоплівками. Була виготовлена смола на основі етоксильованого бісфенолу А диметакрилату та піромелітового гліцериндиметакрилату з додаванням 2-метакрилоїлоксіетилфосфорилхоліну (МРС), диметиламіногексадецилметакрилату (DMAHDM) та НЧ аморфного фосфату кальцію. Механічні властивості отриманого нанокомпозиту були аналогічні властивостям комерційного композиту, який використовується в реставраціях V класу. Композит з 3 % DMAHDM продемонстрував сильну антибактеріальну здатність. Дослідники дійшли висновку, що використання подвійних агентів, тобто 3 % DMAHDM та 3 % МРС, у нанокомпозиті посприяло значному зниженню росту пародонтальної мікробної біоплівки, метаболічної активності та вироблення полісахаридів. Тобто цей новий нанокомпозит є перспективним пристроєм для реставрацій V класу, який пригнічує пародонтальні патогени та сприяє лікуванню пародонтиту [7].

Мікровисновок 5: Перспективи «розумних» наногелів та контрольоване вивільнення лікарських засобів

Наноструктуровані системи доставляння лікарських засобів поступово формують нову парадигму сучасної фармакотерапії, виходячи за межі суто стоматологічних застосувань і охоплюючи лікування системних та хронічних захворювань. Особливу увагу в цьому контексті привертають наногелі та гідрогелі на основі хітозану, які поєднують у собі властивості біосумісних матриць і функціональних наночастинок. Такі системи дозволяють локалізувати лікарський засіб у цільовій зоні та формувати керований профіль його вивільнення, що є критично важливим для терапії захворювань із тривалим запальним компонентом [13].

Експериментальні дані свідчать про здатність наногелевих платформ одночасно інкапсулювати і транспортувати сполуки з різними фізико-хімічними властивостями, зокрема гідрофільні та гідрофобні препарати. Це створює передумови для комбінованої та персоналізованої терапії, коли декілька фармакологічно активних агентів можуть доставлятися в межах однієї системи з прогнозованим фармакокінетичним профілем.

Подальший розвиток цього напрямку пов'язаний зі створенням так званих «розумних» наногелів, функціонування яких залежить від змін мікросередовища. Такі системи здатні реагувати на коливання рН, температури, окисно-відновного потенціалу або інші фізико-хімічні стимули, змінюючи швидкість і механізм вивільнення лікарського засобу. Особливу цінність ці властивості мають для препаратів із вузьким терапевтичним вікном або високим ризиком системних побічних ефектів, де точність дозування відіграє вирішальну роль.

Результати попередніх досліджень демонструють, що наногелі характеризуються більш швидкою та чутливою відповіддю на зовнішні стимули порівняно з традиційними гідрогелевими частинками, що робить їх перспективними кандидатами для створення адаптивних систем доставляння лікарських засобів. Установлено, що такі платформи можуть змінювати свої фізичні, хімічні та структурні параметри залежно від умов навколишнього середовища, що відкриває широкі можливості для їхнього використання у різних галузях медицини, включаючи лікування пародонтиту.

У пародонтологічній практиці хітозанові системи доставляння продемонстрували здатність ефективно пригнічувати ріст ключових патогенних мікроорганізмів та підтримувати бактерицидну концентрацію лікарських засобів у пародонтальних кишнях протягом тривалого часу. Поєднання хітозану з неорганічними НЧ або антисептичними агентами дозволяє досягти синергічного антимікробного ефекту за умови низької токсичності для навколишніх тканин. Окрім протимікробної дії, такі системи сприяють створенню умов для регенерації пошкоджених тканин пародонта, що є важливою складовою комплексної терапії.

Сучасні стратегії локального лікування захворювань пародонта полягають у використанні різноманітних лікарських форм – від гелів і плівок до мікро- та нанорозмірних носіїв, які забезпечують безпосереднє доставлення препаратів у пародонтальні кишні. Хоча ці підходи значно покращують локальну біодоступність лікарських засобів, вони все ще мають низку обмежень, пов'язаних із тривалістю дії, рівномірністю розподілу та селективністю впливу. У цьому контексті наногелеві платформи розглядаються як перспективний інструмент для подолання зазначених недоліків.

Отже, системи доставляння лікарських засобів на основі наногелів формують один із ключових напрямів

розвитку сучасної фармацевтичної та стоматологічної науки. Їхнє подальше удосконалення може забезпечити підвищення терапевтичної ефективності, зниження частоти побічних ефектів і покращання прихильності пацієнтів до лікування як у разі пародонтиту, так й у разі інших захворювань, що потребують тривалої та контрольованої фармакотерапії.

Висновки. Проведений аналіз літературних даних свідчить, що інтеграція НЧ у гідрогелеві матриці формує якісно новий підхід до локальної фармакотерапії захворювань пародонта. Саме поєднання біoadгезивних властивостей, контрольованого вивільнення та можливості мультимедикаментозного навантаження дозволяє розглядати наногелі як перспективну альтернативу традиційним лікарським формам.

Установлено, що ключовими перевагами наногелевих систем є їхній унікальний потенціал для забезпечення мультикомпонентної лікарської терапії та поєднання таких властивостей, як висока біoadгезивність та біосумісність (що забезпечуються полімерами), здатність інкапсулювати велику кількість препаратів у своїй матриці, висока стабільність у водному середовищі та особливість контрольованого вивільнення ліків.

Підтверджено, що застосування біoadгезивних полімерів дозволяє досягти пролонгованого вивільнення ліків, збільшення проникнення препаратів у кишеню та покращання механічних властивостей системи.

Досягнення у галузі наноматеріалів та нанотехнологій, зокрема поява інноваційних «розумних» наногелів, що дозволяють контролювати вивільнення ліків за допомогою зовнішніх або внутрішніх стимулів, створює

додаткові далекосяжні можливості для досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

Перспективи дослідження. Незважаючи на наявність певних успішних пристроїв доставляння, розроблених для лікування захворювань пародонта, залишається потреба у скоординованих зусиллях для повноцінного використання переваг у сфері систем доставляння на основі НЧ задля забезпечення ефективного лікування.

Ключовою необхідністю є розроблення внутрішньокішечкової системи доставляння НЧ із використанням біoadгезивного, біосумісного та біорозкладного полімеру (полімерів), здатного(их) забезпечувати цілеспрямоване та контрольоване вивільнення лікарських засобів.

Майбутні дослідження мають зосереджуватися на застосуванні біoadгезивних полімерів з метою збільшення тривалості дії систем доставляння у пародонті. Ці перспективні підходи мають гарантувати оптимальний контакт зі слизовими поверхнями пародонта та подовження часу перебування в цільовій ділянці (тобто в пародонті).

Подальша робота над «розумними» наногелями (контроль вивільнення за допомогою стимулів) є пріоритетною для досягнення оптимального терапевтичного ефекту, що значно покращить стоматологічну допомогу.

Характеристики та гнучкість, які забезпечують наногелі, прокладають шлях для подальших дослідницьких можливостей для розроблення систем доставляння ліків, тим самим сприяючи прогресу стоматологічної терапії та майбутньому лікуванню пародонтиту.

Конфлікт інтересів: відсутній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Cochran D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J. Periodontol.* 2008. Vol. 79, № 8. P. 1569–1576. DOI: 10.1902/jop.2008.080233.
2. Mizrahi B., Domb A. J. Mucoadhesive polymers for delivery of drugs to the oral cavity: A Review. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2008. Vol. 2, № 2. P. 108–119. DOI: 10.2174/187221108784534126.
3. Schäffer C., Andrukhov O. The intriguing strategies of *Tannerella forsythia*'s host interaction. *Front. Oral. Health.* 2024. Vol. 5. P. 1434217. DOI: 10.3389/froh.2024.1434217.
4. Su S. M., Kang P. Recent Advances in Nanocarrier-Assisted Therapeutics Delivery Systems. *Pharmaceutics.* 2020. Vol. 12(9). P. 837. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090837.
5. Evaluating the effects of crystallinity in new biocompatible polyester nanocarriers on drug release behavior / V. Karavelidis et al. *Int. J. Nanomedicine.* 2011. Vol. 6. P. 3021–3032. DOI: 10.2147/IJN.S26016.
6. Synthesis of biocompatible nanocomposite hydrogels as a local drug delivery system / J. Bako et al. *Colloid Polym. Sci.* 2008. Vol. 286. P. 357–363. DOI: 10.1007/S00396-007-1793-7.
7. Popa L., Ghica M. V., Dinu-Pîrvu C. E. Periodontal chitosan-gels designed for improved local intra-pocket drug delivery. *Farmacia.* 2013. Vol. 61, № 2. P. 240–250.
8. Accelerated wound closure of pressure ulcers in aged mice by chitosan scaffolds with and without bFGF / C. J. Park et al. *Acta Biomater.* 2009. Vol. 5, № 6. P. 1926–1936. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.03.002.
9. Chitosan/Alginate-Based Nanoparticles for Antibacterial Agents Delivery. May 2024 / N. Wathoni et al. *International Journal of Nanomedicine.* 2024. Vol. 19. P. 5021–5044. DOI: 10.2147/IJN.S469572.
10. Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A review / H. Hamed et al. *Carbohydr. Polym.* 2018. Vol. 199. P. 445–460. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.114.
11. Nano-Based Drug Delivery Systems for Periodontal Tissue Regeneration / H. Chen et al. *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14. P. 2250. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102250.
12. Drug-Loaded Chitosan Scaffolds for Periodontal Tissue Regeneration / G. A. N. Atia et al. *Polymers.* 2022. Vol. 14(15). P. 3192. DOI: 10.3390/polym14153192.
13. Nanoparticles in Periodontitis Therapy: A Review of the Current Situation / D. Wang et al. *Int J Nanomedicine.* 2024. Vol. 19. P. 6857–6893. DOI: 10.2147/IJN.S465089.

REFERENCES

1. Cochran, D. L. (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*, 79(8), 1569–1576. <http://doi.org/10.1902/jop.2008.080233>
2. Mizrahi, B., & Domb, A. J. (2008). Mucoadhesive polymers for delivery of drugs to the oral cavity: A Review. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2(2), 108–119. <http://doi.org/10.2174/187221108784534126>
3. Schäffer, C., & Andrukhov, O. (2024) The intriguing strategies of *Tannerella forsythia*'s host interaction. *Front. Oral. Health*, 5, 1434217. doi: <http://doi.org/10.3389/froh.2024.1434217>
4. Su, S. M., & Kang, P. (2020). Recent Advances in Nanocarrier-Assisted Therapeutics Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 12(9), 837. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090837>
5. Karavelidis, V., Karavas, E., Giliopoulos, D., Papadimitriou, S., & Bikiaris, D. (2011). Evaluating the effects of crystallinity in new bio-compatible polyester nanocarriers on drug release behavior. *Int. J. Nanomedicine*, (6), 3021–3032. <http://doi.org/10.2147/IJN.S26016>
6. Bako, J., Szepesi, M., Veres, A. J., Cserhati, C., Borbely, Z. M., Hegedus, C., & Borbély, J. (2008). Synthesis of biocompatible nanocomposite hydrogels as a local drug delivery system. *Colloid Polym Sci.*, 286, 357–363. <https://doi.org/10.1007/S00396-007-1793-7>
7. Popa, L., Ghica, M. V., & Dinu-Pirvu, C. E. (2013). Periodontal chitosan-gels designed for improved local intra-pocket drug delivery. *Farmacia*, 61(2), 240–250.
8. Park, C. J., Clark, S. G., Lichtensteiger, C. A. Jamison, R. D., & Wagoner Johnson, A. J. (2009). Accelerated wound closure of pressure ulcers in aged mice by chitosan scaffolds with and without bFGF. *Acta Biomater*, 5(6), 926–1936. <http://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.03.002>
9. Wathoni, N., Herdiana, Y., Suhandi, C., Mohammed, A. F. A., El-Rayyes, A. & Narsa, A. C. (2024). Chitosan/Alginate-Based Nanoparticles for Antibacterial Agents Delivery. May 2024. *International Journal of Nanomedicine*, 19, P. 5021–5044. <http://doi.org/10.2147/IJN.S469572>
10. Hamed, H., Moradi, S., Hudson, S. M., & Tonelli, A. E. (2018). Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A review. *Carbohydr. Polym*, 199, 445–460. <http://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.06.114>
11. Chen, H., Zhang, Y., Yu, T., Song, G., Xu, T., Xin, T., Lin, Y., & Han, B. (2022). Nano-Based Drug Delivery Systems for Periodontal Tissue Regeneration. *Pharmaceutics*, 14, 2250. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102250>
12. Atia, G. A. N., Shalaby, H. K., Zehravi, M., Ghobashy, M. M., Attia, H. A. N., Ahmad, Z., Khan, F. S., Dey, A., Mukerjee, N., & Alexiou, A. (2022). Drug-Loaded Chitosan Scaffolds for Periodontal Tissue Regeneration. *Polymers*, 14(15), 3192. <https://doi.org/10.3390/polym14153192>
13. Wang D., Li Q., Xiao C., Wang H., & Dong S. (2024). Nanoparticles in Periodontitis Therapy: A Review of the Current Situation. *Int. J. Nanomedicine*, 19, 6857–6893. <http://doi.org/10.2147/IJN.S465089>

Відомості про авторів:

В. М. Хоменко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармації, Донецький національний медичний університет.

E-mail: sweet.aleksa2005@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7149-9011>

О. І. Просандєєва, студентка 4 курсу факультету фармації та стоматології спеціальності «Стоматологія», Донецький національний медичний університет. E-mail: sweet.aleksa2005@gmail.com

Information about the authors:

V. M. Khomenko, Doctor of Medicine (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmacy, Donetsk National Medical University.

E-mail: sweet.aleksa2005@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7149-9011>

O. I. Prosandeyeva, 4th-year student of the Faculty of Pharmacy and Dentistry, specialty “Dentistry”, Donetsk National Medical University.

E-mail: sweet.aleksa2005@gmail.com

Надійшла до редакції 13.10.2025 р.



***До річниці світлої пам'яті
професора Валентина Михайловича
Толочка***

21 жовтня 2025 року минув рік, як пішов з життя Валентин Михайлович Толочко (30.08.1950–21.10.2024) – видатний науковець та наставник кількох поколінь фармацевтів.

Його шлях у фармацевтичній галузі розпочався у далекому 1976 р. після закінчення Харківського фармацевтичного інституту. Протягом багаторічної кар'єри він працював на різних наукових і керівних посадах, пройшовши шлях від лаборанта до директора Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, а також першого проректора Національного фармацевтичного університету (НФаУ).

Понад тридцять років Валентин Михайлович очолював кафедру в Інституті підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, зробивши неоціненний внесок у становлення наукової школи фармацевтичного менеджменту. Він був видатним організатором та науковцем, який робив вагомий внесок у розвиток наукової та освітньої діяльності, заклавши фундамент багатьох напрямів досліджень у цій сфері.

Валентин Михайлович був автором сотень наукових праць, підручників і методичних розробок. Високе визнання його роботи підтверджується 22 патентами та великим портфелем нагород, включно з почесними грамотами від урядових структур. Педагогічний талант Валентина Михайловича виявився у цілій плеяді науковців – 9 докторів та 29 кандидатів наук. А його людяність назавжди запам'яталась колегам та учням.

Пам'ять про Валентина Михайловича Толочка, як видатної постаті у фармації, наставника та людини з великим серцем, назавжди залишиться з нами!

Головний редактор Лілія Вишневська

ЗМІСТ / CONTENTS

ДО 60-РІЧЧЯ ЗАВІДУВАЧКИ КАФЕДРИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ, ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА ВІКТОРІЇ АКОПІВНИ ГЕОРГІЯНЦЬ	3
О. О. Веретільник, М. В. Буряк ТЕХНОЛОГІЯ ОТРИМАННЯ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ЕРВИ ШЕРСТИСТОЇ (<i>AERVA LANATA</i>)	5
О. О. Veretilnyk, M. V. Buriak / The technology for obtaining a thick extract of mountain knotgrass (<i>Aerva lanata</i>)	
Н. В. Двінських, Н. В. Хохленкова, О. С. Калюжная, О. В. Філіпцова АМІНОКИСЛОТИ З РОЗГАЛУЖЕНИМ ЛАНЦЮГОМ: АНАЛІЗ РИНКУ, ВИКОРИСТАННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВ СТВОРЕННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК	12
N. V. Dvinskykh, N. V. Khokhlenkova, O. S. Kaliuzhnaia, O. V. Filiptsova / Branched-chain amino acids: market analysis, use and prospects for creating domestic dietary supplements	
О. О. Dobrovolnyi, L. L. Davtian DETERMINATION OF THE COMPOSITION OF A COMBINATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS OF THE HERBAL MEDICINAL PRODUCT WITH THE HEPATOPROTECTIVE ACTION.....	23
О. О. Добровольний, Л. Л. Давтян / Визначення складу комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів рослинного лікарського засобу гепатопротекторної дії	
І. О. Федяк, І. В. Октисюк АНАЛІЗ РОЗДРІБНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ МЕЛОХІСАМ І NALBUPHINE, ЩО ВХОДИЛИ ДО АПТЕЧОК ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ВІД ПОЧАТКУ БОЙОВИХ ДІЙ В УКРАЇНІ.....	28
I. O. Fediak, I. V. Oktysiuk / Analysis of the retail pharmaceutical market of analgesic drugs Meloxicam and Nalbuphine included in military first aid kits since the beginning of hostilities in Ukraine	
О. Є. Богуцька, Т. В. Севастьянова, Т. А. Попович КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ЛІКУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ В УКРАЇНІ.....	38
O. Ye. Bohutska, T. V. Sevastianova, T. A. Popovych / Conceptual approaches and the current state of the atherosclerosis treatment in Ukraine	
П. О. Чуйкова, С. Ю. Штриголь ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ПАРАЦЕТАМОЛУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ НА СТАН СЕРЦЯ ЗА ГОСТРОЇ ТЕПЛОВОЇ ТРАВМИ У ЩУРІВ.....	47
P. O. Chuykova, S. Yu. Shtrygol' / The electrocardiographic assessment of the effect of paracetamol and celecoxib on the heart condition in rats with acute heat injury	
А. О. Marchenko, М. А. Komisarenko, О. Ю. Maslov, S. V. Kolisnyk.....	55
THE STUDY OF THE CHEMICAL COMPOSITION AND COMPARATIVE ANALYSIS OF THE TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY OF BLACKBERRY (<i>RUBUS PLICATUS</i> WEIHE & NEES) LEAVES AND FRUITS.....	55
А. О. Марченко, М. А. Комісаренко, О. Ю. Маслов, С. В. Колісник / Дослідження хімічного складу і порівняльний аналіз антиоксидантної ємності листя та плодів ожини складчастої (<i>Rubus plicatus Weihe & Nees</i>)	
О. Я. Міщенко, О. В. Андріяненко, С. В. Бондарев, Ю. І. Грешко, Д. С. Вульчук АНАЛІЗ ОБІЗНАНОСТІ КЛІНІЧНИХ ФАРМАЦЕВТІВ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ БЕТА-ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ: ФОКУС НА ПЕРЕХРЕСНУ РЕАКТИВНІСТЬ.....	62
O. Ya. Mishchenko, O. V. Andriianenkov, E. V. Bondariev, Iu. I. Greshko, D. S. Vulychuk / Analysis of clinical pharmacists' awareness on adverse effects of beta-lactam antibiotics: focus on cross-reactivity	

В. М. Назаркіна, В. В. Тутук, Н. А. Сліпцова ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ТА ПРОБЛЕМ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОРФАННИХ ПАЦІЄНТІВ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ЗА ДОГОВОРАМИ КЕРОВАНОГО ДОСТУПУ	71
V. M. Nazarkina, V. V. Tutuk, N. A. Sliptsova / The study of the state and problems of pharmaceutical provision of orphan patients with medicines under managed entry agreements	
Г. Д. Сліпченко, А. А. Косаєва МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ НАДАННЯ ПЕРШОЇ ДОПОМОГИ У ВОЄННО-ПОЛЬОВИХ УМОВАХ: СТАБІЛЬНІСТЬ ІН'ЄКЦІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ	80
H. D. Slipchenko, A. A. Kosaeva / Medical and pharmaceutical aspects of providing first aid in military field conditions: stability of injectable drugs	
О. В. Севрюков ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НАВЧАЛЬНИХ ТРЕНІНГІВ НА ЕТАПІ АДАПТАЦІЇ МОЛОДИХ ФАХІВЦІВ ДО УМОВ ПРАЦІ В АПТЕКАХ	91
O. V. Sevriukov / The study on the effectiveness of training courses at the stage of adaptation of young professionals to working conditions in pharmacies	
Ю. А. Беркало, В. Ю. Кузнєцова ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ШАВЛІЇ БЛИСКУЧОЇ ТРАВИ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО	99
Yu. A. Berkalo, V. Yu. Kuznetsova / The study of the acute toxicity and pharmacological activity of the <i>Salvia splendens</i> herb thick extract	
О. Ю. Маслов, М. А. Комісаренко, О. В. Гальцева, Т. П. Осолодченко, С. В. Колісник, Л. В. Деримедвідь THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A NEW ANHYDROUS GEL "HYPERICUM-DERMA" FOR THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS	106
О. Ю. Маслов, М. А. Комісаренко, О. В. Гальцева, Т. П. Осолодченко, С. В. Колісник, Л. В. Деримедвідь / Дослідження антимікробної активності нового безводного гелю «Гіперікум-дерм» для лікування гнійних ран	
В. М. Хоменко, О. І. Просандєєва РОЗРОБЛЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ НАНОГЕЛІВ І НАНОЧАСТИНОК ІЗ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕННЯХ	113
V. M. Khomenko, O. I. Prosandyeyeva / Development and study of nanogels and nanoparticles with anti-inflammatory drugs for local application in periodontal pockets	
ДО РІЧНИЦІ СВІТЛОЇ ПАМ'ЯТІ ПРОФЕСОРА ВАЛЕНТИНА МИХАЙЛОВИЧА ТОЛОЧКА	119