

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

Рік заснування – 1993

# ВІСНИК ФАРМАЦІЇ

# NEWS OF PHARMACY

2026 – № 1 (111)

Харків  
НФаУ

## **Головний редактор**

Л. І. Вишневська, д-р фармацевт. наук, професор (м. Харків)

## **Заступник головного редактора**

К. В. Семченко, д-р фармацевт. наук, професор (м. Харків)

## **Відповідальний секретар (науковий редактор)**

С. С. Зуйкіна, д-р фармацевт. наук, професор (м. Харків)

## **Редакційна колегія:**

С. Б. Білоус (м. Львів); С. В. Власов (м. Київ); Л. Л. Давтян (м. Київ);  
І. В. Драпак (м. Львів); Л. В. Деримедмідь (м. Харків); І. О. Журавель (м. Харків);  
І. В. Кіреєв (м. Харків); С. В. Колісник (м. Харків); Н. М. Кононенко (м. Харків);  
О. М. Кошовий (м. Тарту); Ю. М. Краснопольський (м. Харків);  
О. М. Кривов'яз (м. Вінниця); О. С. Кухтенко (м. Харків); В. М. Назаркіна (м. Харків);  
А. С. Немченко (м. Київ); Л. О. Перехода (м. Харків); Н. П. Половко (м. Харків);  
Ж. М. Полова (м. Київ); О. В. Посилкіна (м. Харків); О. А. Рубан (м. Харків);  
Р. В. Сагайдак-Нікітюк (м. Харків); Н. В. Сидора (м. Київ); Н. О. Ткаченко (м. Запоріжжя);  
Л. М. Унгурян (м. Одеса); М. І. Федоровська (м. Луцьк); Н. В. Хохленкова (м. Харків);  
О. О. Шмалько (м. Миколаїв); О. С. Шпичак (м. Харків); С. Ю. Штриголь (м. Харків);  
В. К. Яковенко (м. Харків); Raal Ain (м. Тарту, Естонія); Valdas Jakštas (м. Каунас, Литва)

**Засновник:** *Національний фармацевтичний університет.*

**Заснований та видається з 1993 року,** з 2019 року видається в електронному вигляді.

**Періодичність публікацій:** 2 рази на рік (раз на 6 місяців).

**Мова видання:** українська, англійська, мова анотації: українська, англійська.

Журнал «Вісник фармації» затверджено у Переліку друкованих фахових наукових журналів України (категорія «Б»), рекомендовано для публікації результатів докторських дисертацій, є професійним виданням. Кластер (науковий профіль) – Хімія, хімічні технології та фармація, Спеціальність – І8 Фармація (за спеціалізаціями).

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».

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях даних несуть автори.

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

Здано до набору 23.03.2026 р. Підписано до друку 31.03.2026 р. Формат 60x84 1/8.

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

«Вісник фармації», № 1 (111), 2026.

ISSN 2415-8844 (Online); префікс DOI: 10.24959/nphj

© Національний фармацевтичний університет, 2026



**До 60-річчя завідувачки кафедри  
аптечної технології ліків  
Національного  
фармацевтичного  
університету,  
доктора фармацевтичних наук,  
професора,  
заслуженого викладача  
Лілії Іванівни ВИШНЕВСЬКОЇ**

Вишневська Лілія Іванівна народилася 23 лютого 1966 року в с. Подвірне Новоселицького району Чернівецької області.

У 1983 р. Л. І. Вишневська розпочала свій трудовий шлях у Харківському фармацевтичному інституті (ХФІ) на посаді лаборанта, ще до вступу на навчання. У 1985 р. вона вступила до ХФІ і, поєднуючи роботу з навчанням, продовжувала працювати лаборантом, а згодом старшим лаборантом кафедри аптечної технології ліків. У 1990 р. Лілія Іванівна на «відмінно» захистила дипломну роботу, закінчивши ХФІ з відзнакою і здобувши кваліфікацію провізора.

Здобувши вищу освіту, Л. І. Вишневська продовжила працювати у ХФІ (з 1992 р. – Українська фармацевтична академія (УкрФА), згодом Національний фармацевтичний університет (НФаУ)) на посадах старшого лаборанта (1990-1991), викладача-стажиста (1991-1992), асистента (1991-1995) та доцента (1995-2005). Свої перші наукові дослідження вона розпочала під керівництвом досвідчених науковців кафедри, зосередившись на розробленні лікарських засобів на основі природної сировини.

У 1996 р. Л. І. Вишневська захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему «Розробка складу і технології таблеток з фенольним гідрофільним препаратом прополісу» за спеціальністю «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи».

У 2001 р. Лілії Іванівні присвоєно вчене звання доцента кафедри аптечної технології ліків.

З 2000 р. Л. І. Вишневська розпочала свою діяльність на адміністративній ниві, обійнявши посаду заступника декана фармацевтичного факультету. У 2004 р. вона стала деканом фармацевтичного факультету НФаУ, зробивши значний внесок у його розвиток, удосконалення освітнього процесу та підготовку висококваліфікованих фахівців для фармацевтичної галузі. Її діяльність на цій посаді була відзначена дипломом конкурсу «Вища школа Харківщини – кращі імена» у номінації «Декан факультету».

У 2009 р. Л. І. Вишневська захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук на тему «Наукове й експериментальне обґрунтування складу і технології настоек складних та їх стандартизація». У дисертації вчена узагальнила результати багаторічних досліджень з розроблення та стандартизації багатокомпонентних фітопрепаратів.

У 2010 р. отримала диплом доктора наук, у 2011 р. – вчене звання професора, а у 2026 р. – почесне звання «Заслужений професор НФаУ».

З вересня 2018 року очолює кафедру аптечної технології ліків. За час її керівництва кафедрою оновлено навчально-методичне забезпечення дисциплін, що викладаються, удосконалено лабораторну базу для проведення наукових досліджень та практичних занять студентів.

Під керівництвом професорки Лілії Вишневської було захищено понад 16 кандидатських дисертацій та дисертацій доктора філософії, а також підготовлено 3 докторів наук (К. В. Семченко, С. С. Зуйкіна, О. О. Шмалько). З-поміж її учнів – Ю. Г. Пісковацький, Н. М. Косяченко, К. О. Хохлова, В. І. Горлачова, О. Ю. Ткачук, М. Л. Бавикіна, В. В. Постой, О. І. Бурбан, О. Мацюк, А. І. Олефір, К. Є. Кисельова, І. В. Гончаров, М. С. Вишневська, О. О. Шмалько, К. О. Дегтярьова, О. М. Ткачук, які успішно працюють у фармацевтичній галузі.

Наукові інтереси професорки Л. І. Вишневської сьогодні зосереджені на актуальних напрямках фармацевтичної технології: розробленні складу та технології лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини; створенні гомеопатичних препаратів; удосконаленні технології екстемпоральних лікарських засобів та їхньої стандартизації; дослідженні біофармацевтичних аспектів ліків.

Лілія Вишневська є авторкою понад 640 наукових і навчально-методичних праць, включно з монографіями, навчальними посібниками, патентами України на винаходи, статтями у фахових виданнях, зокрема у тих, що індексуються у Scopus та Web of Science. Її роботи цитуються науковцями в галузі фармації, технології ліків та медичних наук. Вона є співавторкою підручників та навчальних посібників, які використовуються здобувачами вищої освіти України.

Лілія Іванівна є головною редакторкою наукового журналу «Вісник фармації».

За вагомий внесок у розвиток фармацевтичної освіти і науки Лілія Вишневська відзначена Почесними грамотами МОЗ України, Харківської обласної державної адміністрації, Харківської міської ради, Національного фармацевтичного університету та профспілкової організації.

Лілія Іванівна Вишневська є членкинею спеціалізованої вченої ради НФаУ за спеціальністю «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація», Центральної методичної ради та вченої ради НФаУ. Вона очолює науковий напрям «Гомеопатичні лікарські засоби» у відділі Державної фармакопеї України ДП «Український науково-фармакопейний центр якості лікарських засобів», а також керує низкою науково-дослідних тем, зокрема: «Створення гомеопатичних лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000962), «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів» (№ 0114U000947), що вкотре підтверджує її багатогранне спрямування в академічному секторі фармації.

О. С. Калюжная, Н. В. Хохленкова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Досягнення в галузі терапевтичних моноклональних антитіл: структура, стратегії розроблення та інноваційні форми

**Мета** – комплексний аналіз еволюції технологій отримання моноклональних антитіл, від класичної гібридомної до сучасних трансгенних платформ, з оцінкою їхнього впливу на розроблення повністю людських, біспецифічних та кон'югованих моноклональних антитіл (МкАТ).

**Матеріали та методи.** Дослідження базується на систематичному огляді літератури з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та регуляторних джерел (FDA Purple Book, EMA Medicines database).

**Результати та їхнє обговорення.** Гібридомна технологія, розроблена в 1975 році, лягла в основу перших МкАТ, але мишаче походження спричиняло високу імуногенність (НАМА). Еволюція привела до химерних та гуманізованих МкАТ з 95 % гомологією до людських IgG для зменшення НАСА/НАНА. Повністю людські МкАТ генеруються фаговим дисплеєм, одиничними В-клітинами і трансгенними тваринами. Трансгенні платформи (XenoMouse, HuMabMouse, VelocImmune, OmniAb) забезпечують *in vivo* дозрівання з повним людським репертуаром. Біспецифічні антитіла (bsAb) мінімізують токсичність через Т-клітинну активацію або блокування сигнальних шляхів. Кон'юговані МкАТ (ADC) доставляють цитостатики селективно.

**Висновки.** Еволюція методів отримання МкАТ дозволила мінімізувати імуногенність та оптимізувати терапевтичну ефективність препаратів. Упровадження bsAb та ADC розширило можливості селективної імунотерапії. Подальший розвиток галузі пов'язаний з інтеграцією штучного інтелекту для дизайну CDR-регіонів, застосуванням CRISPR/Cas9 та розробленням мультиспецифічних антитіл для подолання резистентності пухлин і лікування нейродегенеративних захворювань.

**Ключові слова:** імуноглобуліни; моноклональні антитіла; інноваційні препарати.

O. S. Kaliuzhnaia, N. V. Khokhlenkova

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### Advances in therapeutic monoclonal antibodies: the structure, development strategies, and innovative forms

**Aim.** To comprehensively analyze the evolution of monoclonal antibody production technologies, ranging from classical hybridoma methods to modern transgenic platforms, with an assessment of their impact on the development of fully human, bispecific, and antibody-drug conjugates (ADCs).

**Materials and methods.** The study is based on a systematic literature review of the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, as well as regulatory sources (FDA Purple Book, EMA Medicines database).

**Results.** The hybridoma technology developed in 1975 laid the foundation for the first monoclonal antibodies (mAbs); however, their murine origin resulted in high immunogenicity (HAMA). Evolution led to the development of chimeric and humanized mAbs with 95 % homology to human IgG to reduce НАСА/НАНА responses. Fully human mAbs are currently generated using a phage display, the single B-cell isolation, and transgenic animals. Transgenic platforms (XenoMouse, HuMabMouse, VelocImmune, OmniAb) provide the *in vivo* maturation with a complete human repertoire. Bispecific antibodies (bsAb) minimize toxicity through the T-cell activation or pathway blockade, while antibody-drug conjugates (ADCs) deliver cytotoxic agents selectively.

**Conclusions.** The evolution of mAb production methods has made it possible to minimize immunogenicity and optimize the therapeutic efficacy of drugs. The introduction of bsAbs and ADCs has expanded the potential for selective immunotherapy. Future developments in the field are linked to the integration of artificial intelligence for the CDR design, the application of CRISPR/Cas9, and the engineering of multi-specific antibodies to overcome tumor resistance and treat neurodegenerative diseases.

**Keywords:** immunoglobulins; monoclonal antibodies; novel therapeutics.

**Вступ.** Моноклональні антитіла (МкАТ) на сьогодні є одним із найбільш динамічних сегментів світового ринку біологічних лікарських засобів [1-3]. З моменту відкриття гібридомної технології Г. Келером та С. Мілштейном у 1975 році, біотехнологія антитіл пройшла шлях від перших мишачих конструкцій до повністю людських молекул, що широко застосовуються в терапії онкологічних, аутоімунних та інфекційних захворювань. Основною причиною цього розвитку стала необхідність мінімізації імуногенності та оптимізації фармакокінетичних параметрів,

що зумовило появу високоефективних трансгенних платформ та інноваційних терапевтичних форм, зокрема біспецифічних антитіл і кон'югатів «антитіло – препарат».

У роботі проаналізовано структурні особливості імуноглобулінів, етапи історичного розвитку методів їхнього отримання, а також охарактеризовано провідні технологічні платформи та їхнє клінічне значення з урахуванням наявних переваг і викликів. На сьогодні регуляторними органами США та ЄС (FDA, U.S. Food and Drug Administration – Управління

з продовольства і медикаментів США та ЕМА, European Medicines Agency – Європейське агентство з лікарських засобів) схвалено близько 200 препаратів на основі МкАТ [4-6]. У статті наведено детальну характеристику найбільш перспективних представників людських, біспецифічних та кон'югованих МкАТ, що визначають сучасні стандарти таргетної терапії.

**Мета** – комплексний аналіз еволюції технологій отримання моноклональних антитіл, від класичної гібридомної до сучасних трансгенних платформ, з оцінкою їхнього впливу на розроблення повністю людських, біспецифічних та кон'югованих МкАТ.

**Матеріали та методи.** Дослідження базується на систематичному огляді літератури з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та регуляторних джерел (FDA Purple Book, EMA Medicines database). Ключові слова: «monoclonal antibodies», «hybridoma technology», «transgenic mice platforms», «bispecific antibodies», «antibody-drug conjugates». Аналіз проводився за такими критеріями: структура антитіл, технології отримання, клінічні схвалення, ефективність, безпека. Таблиці сформовано на основі хронологічного і технологічного групування.

**Результати та їхнє обговорення.** Антитіла (імуноглобуліни, Ig) – спеціалізовані глікопротеїни, що синтезуються В-лімфоцитами хребетних у відповідь на антигенну стимуляцію. Їхня основна роль полягає в ідентифікації, нейтралізації або елімінації антигенів. Здатність антитіл до тривалої циркуляції в системному кровотоці після первинного контакту з антигеном формує основу імунологічної пам'яті та захисту від повторних інфекцій [7].

Типова молекула імуноглобуліну (рис. 1) складається з двох ідентичних важких (H, Heavy chain) та двох ідентичних легких (L, Light chain) поліпептидних ланцюгів. Н-ланцюги ковалентно з'єднані між собою і з одним L-ланцюгом дисульфідними містками, концентрація яких є найвищою в шарнірній ділянці або «талії» молекули. Ця ділянка забезпечує

конформаційну лабільність субодиниць, дозволяючи їм обернутися для оптимального зв'язування з антигеном. Н-ланцюг складається із 440-450 амінокислотних залишків (молекулярна маса близько 50 кДа), L-ланцюг складається із 220-230 амінокислотних залишків (Мм близько 25 кДа). Кожен ланцюг містить варіабельні V- (variable) та константні C- (constant) ділянки. Варіабельність амінокислотної послідовності у V-ділянках визначає унікальну епітопну специфічність кожного антитіла [7, 8].

Структурно в молекулі Ig виділяють функціональні Fab- (Fragment antigen-binding – фрагмент, що зв'язує антиген) та Fc- (Fragment crystallizable – фрагмент, що кристалізується) фрагменти. Молекула антитіла має два Fab-фрагменти (по одному на кожному «плечі» Y-форми), кожен з яких складається з одного L-ланцюга і N-кінцевого домену H-ланцюга. Він містить варіабельні ділянки (V-домени), включаючи гіперваріабельні петлі (CDR – complementarity-determining regions), які формують сайт зв'язування з антигеном. Fab специфічно розпізнає та зв'язується з епітопом на поверхні цільової молекули, вірусу, клітини або патогену та блокує взаємодію антигена з рецепторами. Fc-фрагмент складається з C-кінцевих доменів важких ланцюгів, є консервативним і містить сайти глікозилювання, які впливають на функцію. Fc-фрагмент відповідає за ефекторні функції, зокрема за активацію системи комплементу, взаємодію з клітинними рецепторами та транспорт крізь плацентарний бар'єр [7, 8].

Як клас біологічних лікарських засобів моноклональні антитіла належать до штучно створених білків, які імітують природні антитіла імунної системи для зв'язування з конкретними антигенами. Механізми дії терапевтичних МкАТ реалізуються через Fab-і Fc-фрагменти молекули. Fab-опосередковані ефекти містять нейтралізацію (блокування взаємодії антигена з рецепторами, наприклад, VEGF у бевацизумабі або HER2 у трастузумабі), інгібування сигнальних

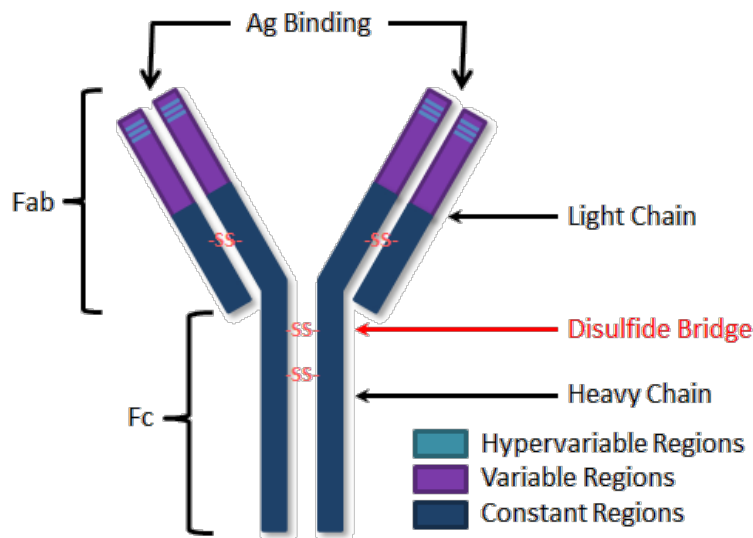


Рис. 1. Структура імуноглобуліну (ілюстрація взята з [7]): Ag Binding – антигензв'язувальні ділянки; Fab- та Fc-фрагменти; Light Chain – легкий ланцюг; Heavy Chain – важкий ланцюг; Disulfide Bridge – дисульфідний місток; Hypervariable Regions – гіперваріабельна ділянка; Variable Regions – змінна (варіабельна) ділянка; Constant Regions – стала (константна) ділянка

шляхів та індукцію апоптозу. Fc-опосередковані ефекти охоплюють антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC), комплементзалежну цитотоксичність (CDC) та антитілозалежний клітинний фагоцитоз (ADCP). У ADCC Fc-ділянка IgG1 зв'язується з рецептором FcγRIIIa (CD16) на натуральних кілерних (NK) клітинах, що призводить до вивільнення перфोरину та гранзимів (серинових протеаз), які індукують апоптоз цільової клітини. У CDC Fc-ділянка взаємодіє з першим компонентом комплементу C1q, активуючи класичний каскад комплементу з утворенням мембраноатакувального комплексу (MAC), що спричиняє осмотичний лізис клітини. ADCP реалізується через FcγR на макрофагах і нейтрофілах. Додатково Fc-фрагмент взаємодіє з неонатальним Fc-рецептором (FcRn). Важливими є також агоністичні ефекти щодо рецепторів (наприклад, блокування PD-1/PD-L1) [9, 10].

У контексті розроблення терапевтичних МкАТ ключове значення мають природні класи імуноглобулінів людини. Вони класифікуються на п'ять основних ізотипів на основі структури важких ланцюгів: IgM, IgG, IgA, IgE та IgD. Кожен клас має унікальну структуру, функції та розподіл в організмі. Класифікація базується на антигенних відмінностях константних доменів важких ланцюгів (μ, γ, α, ε, δ). Легкі ланцюги (κ або λ) спільні для всіх класів. Для створення терапевтичних МкАТ переважно використовується клас IgG, зокрема підкласи IgG1 та IgG4 [8], що обумовлено високою стабільністю та сприятливим фармакокінетичним профілем. Завдяки специфічній взаємодії з FcRn період напіввиведення IgG може досягати 21 добу, що дозволяє суттєво оптимізувати режим дозування препаратів. Функціональна диференціація підкласів IgG дозволяє адаптувати механізм дії препарату до конкретних клінічних завдань. Зокрема підклас IgG1 ефективно індукує ADCC та CDC, що важливо для розроблення онкологічних препаратів, а IgG4, що характеризується слабшими ефекторними функціями, але низькою імуногенністю, є оптимальним вибором для створення блокувальних антитіл. Також слід відзначити технологічну зручність – IgG легко експресується в клітинних лініях за допомогою рекомбінантної ДНК-технології (рДНК). Використання інших класів імуноглобулінів залишається обмеженим через великий розмір та короткий період напіввиведення або вузьку спеціалізацію та ризики небажаних імунних реакцій [11].

Згідно із загальною монографією EPh 12.2 «Моноклональні антитіла для використання людиною – це препарати імуноглобуліну або фрагмента імуноглобуліну, наприклад, F(ab')<sub>2</sub>, з визначеною специфічністю, що продукуються клітинами одного клону (В-лімфоцита). Вони можуть бути кон'юговані з іншими речовинами, зокрема для радіоактивного мічення» [12].

Епоха використання терапевтичних МкАТ бере свій початок у 1984 році, коли Нільс Кай Єрне (Niels K. Jerne), Георг Келер (Georges J. F. Köhler) та Сезар Мільштейн (César Milstein) отримали Нобелівську премію

з фізіології та медицини за «теорії щодо специфічності в розвитку і контролі імунної системи і відкриття принципу продукції моноклональних антитіл» [13]. Гібридомна технологія, розроблена Г. Келером та С. Мільштейном, базується на принципі соматичної гібридизації антитілопродукувального В-лімфоцита з пухлинною клітиною мієломи, що забезпечує отриманому гібриду властивість «безсмертя» – здатність до необмеженої проліферації *in vitro* [14]. Процес отримання специфічних імуноглобулінів (IgG) розпочинається з етапу імунізації лабораторної тварини (традиційно мишей) відповідним антигеном для ініціації гуморальної імунної відповіді. Після досягнення необхідного титру антитіл зі спленоцитів імунізованої тварини виділяють зрілі В-лімфоцити, які згодом піддають злиттю з клітинами мієломи. Оскільки спонтанне злиття клітин є статистично рідкісним явищем, для інтенсифікації процесу на ранніх етапах розвитку технології застосовували вірус Сендай (на сучасному етапі частіше використовують поліетиленгліколь або електропорацію), що сприяє формуванню стабільних гібридом. Ключовим етапом циклу є селекція гібридом, ефективність якої детермінується генетичними характеристиками вихідних клітинних ліній та складом поживних середовищ. Оптимальними партнерами для злиття вважаються лінії мієломи з дефектами метаболізму, зокрема з інактивованим геном гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази (HGPRT). Додатковою перевагою таких ліній є втрата здатності до синтезу власних IgG, що суттєво спрощує подальшу ізоляцію та очищення цільового продукту. Фермент, кодований геном HGPRT, відіграє критичну роль у «запасному» шляху синтезу пуринів; за його відсутності клітина втрачає здатність до регенерації нуклеотидів. За культивування на селективному середовищі НАТ (гіпоксантин-аміноптерин-тимідин) аміноптерин блокує основний шлях синтезу нуклеїнових кислот *de novo*, внаслідок чого незлиті клітини мієломи гинуть. Вживають лише гібридоми, які отримали функціональний ген HGPRT від В-лімфоцита [15]. Після інкубації культуральне середовище аналізують на наявність антитіл заданої специфічності. Антитіла, секретовані клонами однієї гібридоми, є ідентичними за своєю структурою та епітопною спорідненістю, що визначає їх як МкАТ [16].

Практичне впровадження гібридомної технології відбулося вже у 1986 році, коли FDA схвалило перший терапевтичний препарат МкАТ – муромонаб-CD3 (muromonab-CD3) під торговою назвою (ТН) Orthoclone OKT3, призначений для запобігання відторгненню ниркового трансплантата [17].

Перші препарати МкАТ мали повністю мишаче походження, що зумовлювало високу імуногенність, розвиток побічних ефектів та синтез людських антимішачих антитіл (НАМА, human anti-mouse antibodies), які значно знижували терапевтичну ефективність через прискорений кліренс препарату [18].

Для нівелювання недоліків ранніх мишачих МкАТ біотехнологія еволюціонувала в напрямі гуманізації

IgG шляхом використання технологій рДНК. Класифікація сучасних МкАТ базується на їхньому походженні та ступені гомології з людськими білками: мишачі містять 100 % мишачих послідовностей; химерні складаються приблизно з 70-75 % людських послідовностей (константні домени) та 25-30 % мишачих (варіабельні домени); гуманізовані містять близько 90-95 % людських послідовностей, лише гіперваріабельні ділянки (CDR) мають ксеногенне походження; повністю людські характеризуються 100 % гомологією послідовностей до Ig людини (рис. 2) [19].

Мишачі антитіла, отримані за традиційною гібридомною технологією, характеризуються коротким періодом напіввиведення та низьким профілем безпеки, тому наступним етапом стало розроблення химерних МкАТ, у яких варіабельні домени мишачого походження інтегровані з константними домонами людського IgG. Першим химерним МкАТ, схваленим FDA у 1994 році, став абциксимаб (abciximab, TH Reopro), що зв'язується з рецепторами глікопротеїну GP IIb/IIIa на поверхні тромбоцитів, фізично блокуючи їхнє злипання, завдяки чому застосовується у кардіології для попередження утворення тромбів [20]. В Україні з-поміж представників химерних МкАТ зареєстровані препарати ритуксимабу (rituximab). Референсний продукт схвалений як перше химерне МкАТ для онкології (проти білка CD20 на поверхні В-лімфоцитів) у 1997 році в США (TH Rituxan) та в 1998 році в Європі (TH MabThera). На вітчизняному ринку наявні як оригінальні препарати, так і біосиміляри: Труксима (перший біосиміляр ритуксимабу, схвалений у ЄС у 2017 році та в США у 2018 році [21]), Реддитукс, Риксатон, Руксієнс [22].

Незважаючи на підвищену терапевтичну ефективність та знижену імуногенність химерних антитіл

порівняно з мишачими аналогами, їхнє застосування обмежується ризиком ініціації НАСА-відповіді (human anti-chimeric antibodies, людські антитіла проти химерних антитіл). З метою подальшої мінімізації антигенного навантаження, починаючи з 1980-х років, було розроблено стратегію створення гуманізованих МкАТ. У структурі таких молекул лише гіперваріабельні ділянки (CDR), відповідальні за безпосередню взаємодію з антигеном, та окремі амінокислотні залишки каркасних регіонів (FR, framework regions) V-доменив мають ксеногенне походження. Решта компонентів молекули, включно з каркасними ділянками та константними домонами, є гомологічними Ig людини, що забезпечує високу біосумісність препарату [23]. Першим схваленим гуманізованим МкАТ був даклізумаб (daclizumab), спрямований проти рецептора CD25 (альфа-ланцюга рецептора інтерлейкіну IL-2) на Т-лімфоцитах [24]; під ТН Zenарах схвалений FDA у 1997 році для запобігання гострого відторгнення трансплантата нирки, у 2016 році під ТН Zinbryta – для лікування розсіяного склерозу, але у 2018 році через серйозні побічні ефекти препарат був вилучений з ринку. Створення гуманізованих МкАТ дозволило досягти 95 % гомології з Ig людини.

На вітчизняному фармацевтичному ринку сегмент гуманізованих МкАТ представлений, зокрема, препаратами трастузумаб (trastuzumab, ТН Herceptin) та бевацизумаб (bevacizumab, ТН Avastin). Трастузумаб є рекомбінантним гуманізованим к-антитілом класу IgG1 і став першим гуманізованим МкАТ, схваленим для використання в онкології у 1998 році [25]. МкАТ синтезується в системі клітин яєчників китайського хом'яка (СНО) і містить мишачі гіперваріабельні ділянки, інтегровані в людський білковий каркас. Механізм дії трастузумабу базується на

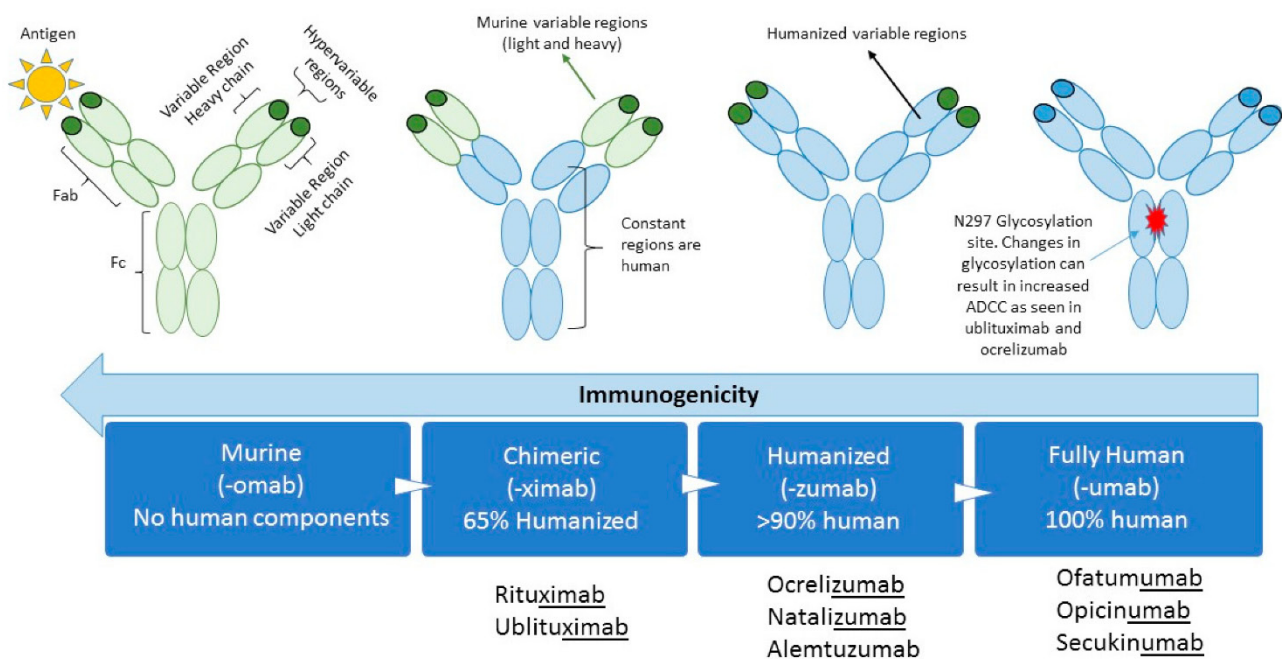


Рис. 2. Типи МкАТ залежно від походження (ілюстрація взята з [19]): Murine – мишачі, Chimeric – химерні: варіабельні ділянки мишачого походження (Murine variable regions (light and heavy)) – зеленого кольору, решта ланцюгів людського походження (Human constant regions) – блакитного кольору; Humanized – гуманізовані: містять лише гіперваріабельні сегменти мишачого походження (Murine hypervariable regions) – темно-зеленого кольору; Fully Human – людські

високоспецифічному зв'язуванні з позаклітинним доменом рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2), що зумовлює його високу ефективність у терапії HER2-позитивного раку молочної залози (як локалізованого, так і метастатичного), а також розповсюдженої аденокарциноми шлунка або гастро-езофагеального сполучення.

Основними мішенями бевацизумабу є ізоформи фактора росту ендотелію судин (VEGF), який відіграє ключову роль у процесах фізіологічного та патологічного ангіогенезу. Блокуючи взаємодію VEGF з його специфічними рецепторами (Flt-1 та KDR) на поверхні ендотеліальних клітин, бевацизумаб інгібує васкуляризацію та неангіогенез у пухлинній тканині, нормалізує архітектоніку судин і перешкоджає подальшій проліферації новоутворення. Препарат упродовженний у протоколи лікування широкого спектра пухлин, зокрема поширеного колоректального раку та раку нирки, метастатичного раку молочної залози, неоперабельного недрібноклітинного раку легень, гліобластоми, онкопатологій репродуктивної системи (рак яєчників, маткових труб, шийки матки) [26].

Попри значне переважання людських амінокислотних послідовностей у структурі гуманізованих МкАТ порівняно з химерними конструкціями, ризик розвитку адаптивної імунної відповіді залишається актуальним. Така реакція виявляється синтезом антитіл проти Іg людини (НАНА – human anti-human antibodies). Характерною особливістю імуногенності є її виражена селективність, що корелює зі ступенем олюднення молекули: якщо НАМА-відповідь зазвичай спрямована на всю структуру мишачого антитіла, а НАСА-реакція – переважно на його варіабельні домени, то НАНА-відповідь вирізняється вузькою фокусністю – основною антигенною мішенню стають виключно ділянки, що визначають комплементарність (CDR).

Сучасна розробка повністю людських МкАТ базується на трьох основних технологіях: фагового дисплея, одиничних В-клітин та використанні трансгенних тварин.

Технологія фагового дисплея дозволяє проводити *in vitro* селекцію високоафінних фрагментів антитіл (scFv або Fab) із синтетичних або наївних бібліотек [27]. Першим препаратом, отриманим цим методом, став адалімумаб (adalimumab, ТН Humira), який з моменту реєстрації входив до препаратів «блокбастерів»; зареєстрований і в Україні. Використання технології фагового дисплея дозволило отримати характерні для людини варіабельні ділянки Н- та L-ланцюгів, які виявляють свою специфічність щодо фактора некрозу пухлин, а також важкий ланцюг ІgG1 людини та послідовність L-ланцюгів к-типу. МкАТ виробляється шляхом отримання рДНК в експресувальній системі клітин ссавців. Уперше адалімумаб схвалений FDA у 2002 році для лікування ревматоїдного артрити, наразі використовується також і для лікування ювенільного ревматоїдного артрити, анкілозуючого спондилоартрити, псоріатичного артрити, псоріазу, неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона [28].

Метод одиничних В-клітин заснований на отриманні повністю людських МкАТ шляхом ізоляції окремих В-клітин з периферичної крові вакцинованих або інфікованих донорів (людини чи тварин). Надалі проводять сортування клітин проточною цитометрією за антигенспецифічністю, ампліфікацію генів VH та VL з допомогою RT-PCR (ПЛР зі зворотною транскрипцією), клонування в експресійні вектори та виробництво МкАТ. Основними перевагами методу ізоляції одиничних В-клітин є можливість швидкої генерації нативних імуноглобулінів, що пройшли природний процес соматичної гіпермутації та селекції *in vivo*. Це забезпечує високу афінність та специфічність отриманих молекул за мінімального ризику імуногенності, оскільки отримані послідовності є повністю людськими та не потребують додаткової гуманізації [29]. Відсутність етапу створення гібридом значно скорочує терміни розроблення терапевтичних агентів, що є критично важливим в умовах пандемій, як це було продемонстровано на прикладі розробки МкАТ сотровімаб (sotrovimab, ТН Xevudy) для лікування COVID-19 [30]. Але недоліками цього підходу є залежність від якості та доступності донорського біоматеріалу та нижча різноманітність порівняно з бібліотеками методу фагового дисплея.

Паралельно розвивався метод трансгенних тварин, у яких власні локуси імуноглобулінів замінені людськими. Це дозволяє отримувати повністю людські антитіла *in vivo*, що проходять природне соматичне гіпермутування та селекцію. Першим схваленим людським МкАТ, отриманим цим методом, був панітумумаб (panitumumab, ТН Vectibix) (FDA 2006 р., ЕМА 2007 р.) [31], на сьогодні кількість зареєстрованих повністю людських МкАТ, отриманих методом трансгенних тварин, досягає 22 (табл. 1).

У виробництві панітумумабу використовують платформу XenoMouse®, яка є першою комерційно успішною лінією трансгенних мишей; технологія була розроблена компанією «Abgenix» (1994–1996 pp.) і пізніше придбана «Amgen» у 2006 р. [32–34]. XenoMouse створена за допомогою генетичної інженерії з використанням низки маніпуляцій: вимкнені мишачі гени імуноглобулінів (важкий ланцюг ІgH, Іgк і частково Іgλ) та введені відповідні великі фрагменти людських генів Іg. У результаті миша має майже повний людський репертуар антитіл. Для отримання МкАТ за допомогою такої трансгенної миші тварину імунізують цільовим антигеном та використовують класичну гібридомну технологію, або метод одиничних В-клітин, або фаговий дисплей з лімфоцитів [34].

Окрім платформи XenoMouse, у виробництві МкАТ використовують також лінії трансгенних мишей HuMabMouse® від компанії «Bristol-Myers Squibb», раніше «Medarex», та VelocImmune Mouse від компанії «Regeneron». Платформи відрізняються за стратегіями генетичної інженерії, зокрема за ступенем інтеграції людських генів та вибором константних регіонів, які впливають на різноманітність антитіл, дозрівання афінності та ефекторні функції [35].

Таблиця 1

Людські МкАТ, отримані методом трансгенних тварин [2, 4-6, 34, 35]

Міжнародна непатентована назва (МНН)	Торгова назва	Компанія-виробник	Рік схвалення (FDA / EMA)	Мішень, механізм, застосування
1	2	3	4	5
<b>Платформа XenoMouse®</b> (Amgen, раніше Abgenix). Технологія конструювання – трансгенез шляхом уведення мегабазних локусів H- і L-ланцюгів Ig людини мишам з інактивованими ендогенними локусами мишачого Ig. Мегабазні локуси людини hVH/hVK (17/17), константні ділянки людини (Cμ-Сδ-Сγ2). Ці миші продукують повністю людські антитіла В-клітинами після імунізації. Вони мають повний репертуар генів людських антитіл, які проходять <i>in vivo</i> соматичну гіпермутацію та дозрівання афінності, імітуючи природну селекцію				
Панітумумаб (Panitumumab)	Vectibix	Amgen	2006 / 2007	EGFR (рецептор епідермального фактора росту), стимулює проліферацію пухлинних клітин; блокування гальмує ріст колоректального раку
Деносумаб (Denosumab)	Prolia, Xgeva	Amgen	2010 / 2010	RANKL (білок, що активує остеокласти), інгібування запобігає руйнуванню кісткової тканини у разі остеопорозу та метастазів
Еволокумаб (Evolocumab)	Repatha	Amgen	2015 / 2015	PCSK9 інгібування, посилює здатність печінки видаляти холестерин низької щільності з циркуляції
Секукінумаб (Secukinumab)	Cosentyx	Novartis	2015 / 2015	IL-17α (цитокін, відповідальний за патогенез псоріазу та анкілозуювального спондиліту), блокування усуває шкірні та суглобові прояви
Дурвалумаб (Durvalumab)	Imfinzi	Medimmune/ AstraZeneca	2017 / 2018	PD-L1 (ліганд, який пухлина використовує для маскування), блокування робить ракові клітини «видимими» для імунітету
Еренумаб (Erenumab)	Aimovig	Novartis / Amgen	2018 / 2018	СGRPR (рецептор пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну), бере участь у передачі сигналів болю; блокування запобігає нападам мігрені
<b>Платформа HuMAb Mouse®</b> (Bristol-Myers Squibb, раніше Medarex). Технологія конструювання – подібна до попередньої, містить трансгенез із заміною мишачих локусів Ig на людські локуси H- і L-ланцюгів. Уведення генів людини hVH/hVK (4/4), константна ділянка людини (Cμ). Миші мають різноманітний репертуар повністю людських антитіл				
Уstekінумаб (Ustekinumab)	Stelara	Johnson & Johnson	2009 / 2009	IL-12 / IL-23 (прозапальні цитокіни), їхнє блокування перериває каскад запалення у разі псоріазу та хвороби Крона
Канакінумаб (Cankinumab)	Ilaris	Novartis	2009 / 2009	IL-1β (ключовий медіатор автозапалення), таргетування знижує системну запальну відповідь у разі рідкісних синдромів періодичної гарячки
Голімумаб (Golimumab)	Simponi	Johnson & Johnson/ Merck	2009 / 2009	TNFα (фактор некрозу пухлин), центральний цитокін у разі ревматоїдного артриту; блокування зменшує деструкцію суглобів
Іпілімумаб (Ipilimumab)	Yervoy	Bristol-Myers Squibb	2011 / 2011	CTLA-4 (інгібіторний рецептор на Т-клітинах), блокування «знімає гальма» з імунної системи для атаки на пухлину
Ніволумаб (Nivolumab)	Opdivo	Bristol-Myers Squibb	2014 / 2015	PD-1 (рецептор імунної контрольної точки), перешкоджає пухлині інактивувати Т-лімфоцити, відновлюючи протипухлинний імунітет
Даратумумаб (Daratumumab)	Darzalex	Johnson & Johnson (Genmab)	2015 / 2016	CD38 (антиген, що масивно експресується на клітинах мієломи), викликає прямий лізис пухлинних клітин

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
Оларутумаб (Olaratumab)	Lartruvo	Eli Lilly	2016 / 2016 Відкликано (2019): результати дослідження фази III ANNOUNCE не підтвердили клінічної ефективності (відсутність переваги у виживаності)	PDGFR $\alpha$ (рецептор факторів росту), блокування перериває сигнали до поділу клітин у м'якотканинних саркомах
<b>Платформа VelocImmune®</b> (Regeneron Pharmaceuticals). Технологія конструювання – «VelociGene®» для точного великомасштабного <i>in situ</i> заміщення локусів мишачого Ig на людські шляхом гомологічної рекомбінації в ембріональних стовбурових клітинах. Уведення генів людини hVH/hVK (47/23), константна ділянка миші. Миші мають різноманітний, природно зрілий репертуар людських антитіл				
Алірокумаб (Alirocumab)	Praluent	Sanofi / Regeneron Pharmaceuticals	2015 / 2015	PCSK9 (фермент, що регулює кількість рецепторів ЛПНЩ), блокування радикально знижує рівень «поганого» холестерину в крові
Дупілумаб (Dupilumab)	Dupixent	Sanofi / Regeneron Pharmaceuticals	2017 / 2017	IL-4R (рецептор IL-4 та IL-13), спільний ланцюг для медіаторів алергії; ефективний за тяжкої астми та atopічного дерматиту
Сарилумаб (Sarilumab)	Kevzara	Sanofi / Regeneron Pharmaceuticals	2017 / 2017	IL-6R (рецептор інтерлейкіну-6), ключовий шлях хронічного запалення; таргетування ефективне за ревматоїдного артриту
Цеміплімаб (Cemiplimab)	Libtayo	Regeneron Pharmaceuticals	2018 / 2019	PD-L1 аналогічно ніволумабу, відновлює активність T-клітин проти плоскоклітинного раку шкіри
Касирівімаб / Імдевімаб (Casirivimab / Imdevimab)	REGEN-COV / Ronapreve (в ЄС)	Regeneron Pharmaceuticals / Roche	2020 (EUA) / 2021 Обмежено (2022): FDA відкликло дозвіл на екстрене використання (EUA) через неефективність проти штамів «Омікрон»	S-білок SARS-CoV-2 Комбінація антитіл проти S-білка вірусу SARS-CoV-2 (COVID-19)
Евінакумаб (Evinacumab)	Evkeeza	Regeneron Pharmaceuticals	2021 / 2021	ANGPTL3 (інгібітор ангіопоетин-подібного білка 3), корекція ліпідного профілю за сімейної гіперхолестеринемії
Позелімаб (Pozelimumab)	Veopoz	Regeneron Pharmaceuticals	2023 / 2024	C5 компонент комплекменту, для лікування рідкісної хвороби CHARLE (CD55-дефіцитна ентеропатія)
Одронекстамаб (Odronextamab)	Ordsprono	Regeneron Pharmaceuticals	2024 / 2024	CD20 / CD3, біспецифічне антитіло для лікування лімфом
<b>Платформа OmniAb®</b> (OmniAb, Inc., раніше – підрозділ Ligand Pharmaceuticals). Технологія конструювання – «Biological Intelligence™», що базується на генетичній модифікації різних видів тварин (щурів, мишей, курей) для експресії людських варіабельних доменів. Ключова технологія OmniRat® реалізована шляхом інактивації ендогенних локусів гризуна та інтеграції мегабазних транслокусів людини, що містять повний репертуар генів hVH/hVK (22/12) та hVA. Використання технологій OmniFlic® (варіант OmniRat для біспецифічних антитіл) забезпечує експресію єдиного L-ланцюга для спрощеної розробки біспецифічних антитіл. Тварини продукують повністю людські антитіла, що пройшли природну селекцію та соматичну гіпермутацію <i>in vivo</i>				
Теклістамаб (Teclistamab)	Tecsvayi	Janssen (Johnson & Johnson)	2022 / 2022	BCMA / CD3, біспецифічне антитіло; перенаправляє T-клітини на мієломну пухлину

За технологією компанії «Medarex», яка у 1993 році отримала лінію мишей HuMabMouse, був розроблений ніволумаб (nivolumab, ТН Opdivo) – інгібітор контрольних точок імунітету (PD-1), що кардинально змінив прогноз у разі метастатичної меланоми та раку легень [34].

У технологіях «Medarex» та «Abgenix» використовувалось перенесення всього людського гена Ig. Але потенційні ризики «слабкої» імунної відповіді у мишей через не завжди ефективну взаємодію людських константних ділянок з мишачими імунними клітинами (В-клітинними рецепторами) призвели до використання «химерних локусів», тобто константні ділянки залишали мишачими. Миша продукує антитіло, де варібельна частина (що розпізнає антиген) – людська, а константна – мишача. Це дозволяє імунній системі миші працювати «рідними» механізмами, забезпечуючи краще дозрівання антитіл. У процесі виробництва МкАТ мишачу константну частину замінюють на людську з допомогою методів генної інженерії. Таку технологію використано компанією «Regeneron Pharmaceuticals» на початку 2000-х років для створення інструменту геномного редагування VelociGene® та платформи для генерації терапевтичних антитіл VelocImmune®. В основі VelociGene® технологія прецизійної великомасштабної маніпуляції геномом мишей. Використовуючи бактеріальні штучні хромосоми як вектори, можна здійснювати точне виключення або заміщення мишачих генів на людські аналоги безпосередньо в ембріональних стовбурових клітинах. Ключовою особливістю VelociGene® є здатність оперувати мегабазними фрагментами ДНК, що забезпечує стабільну інтеграцію складних генних локусів зі збереженням їхніх регуляторних елементів. Концепція VelocImmune® полягає в *in situ* заміні варібельних ділянок Н- і L-ланцюгів Ig миші на відповідні репертуари людських генів, одночасно константні ділянки Ig залишаються мишачими. Така стратегія «гуманізації локусів» дозволяє уникнути імунологічного дефіциту, притаманного раннім трансгенним моделям, оскільки химерні рецептори антитіл ефективно взаємодіють з ендогенними мишачими імунними клітинами та сигнальними каскадами. Функціонування платформи VelocImmune® забезпечує проходження всіх етапів природного дозрівання антитіл *in vivo*, включаючи соматичну гіпермутацію та афінну селекцію в гермінативних центрах після імунізації. У результаті імунна система тварини продукує високоафінні антитіла з людськими варібельними доменами, які володіють оптимальними фармакологічними властивостями. На етапі фінального конструювання терапевтичного препарату мишачі константні частини замінюються на людські домени IgG за допомогою методів рДНК, що призводить до створення повністю людського антитіла з низьким профілем імуногенності [34, 35].

Сучасні вдосконалення трансгенних платформ активно використовують технологію CRISPR/Cas9 для прецизійної сайт-специфічної інтеграції людських Ig-локусів або готових генів антитіл у безпечні геномні

ділянки миші (наприклад, ділянки ROSA26 на хромосомі 6 та H11 на хромосомі 11). Такий підхід забезпечує стабільну та передбачувану високу експресію антитіл, повністю усуває позиційні ефекти випадкової інтеграції, значно прискорює генерацію нових ліній тварин та підвищує вихід функціональних повністю людських МкАТ [36, 37].

На основі технології від компанії «Regeneron Pharmaceuticals» на фармацевтичний ринок виведено низку блокбастерів, зокрема алірокумаб (alirocumab, ТН Praluent), що здатен знизити рівень ЛПНЩ на 50-60 % навіть у найскладніших випадках, значно зменшуючи ризик інфарктів; дупілумаб (dupilumab, ТН Dupixent), який став «золотим стандартом» за алергічного запалення через здатність одночасно блокувати два ключові цитокіни – IL-4 та IL-13; та цеміплімаб (cemiplimab, ТН Libtayo), який аналогічно до відомих Opdivo та Keytruda є інгібітором імунних контрольних точок (PD-1), але став першим препаратом, схваленим саме для пацієнтів із запущеним плоскоклітинним раком шкіри, яким не підходила операція чи опромінення [4, 5, 34].

Сучасний сегмент біотехнологічного ринку представлений низкою інноваційних платформ, що перебувають на різних етапах апробації та впровадження. До переліку перспективних систем для генерації повністю людських МкАТ належать: KuMouse® (Sanofi, раніше Kumab), H2L2 Harbour Mice® (Harbour BioMed), Trianni Mouse® (Trianni), ATX-Gx™ Mouse (Alloy Therapeutics), CAMouse™ (CAMAB), HUGO-Ab™ (Cyagen), RenMab™ (Biocytogen), RenLite™ (Biocytogen), THX Mouse (Thousand Oaks Biotherapeutics) [34, 35].

На відміну від більшості вузькоспеціалізованих трансгенних платформ, що базуються виключно на моделях мишей, платформи OmniAb® (на сьогодні незалежна компанія «OmniAb, Inc.», раніше – підрозділ «Ligand Pharmaceuticals») включають диверсифікований набір біологічних господарів, зокрема щурів, курей та велику рогату худобу. Концепція Biological Intelligence™, покладена в основу цієї системи, дозволяє отримувати антитіла з унікальними характеристиками та репертуарами, оптимізованими для специфічних фармакологічних стратегій [38].

Ключовим елементом компанії є OmniRat® – перша у світі платформа на основі трансгенних щурів з інтегрованими повними локусами людських генів Ig. Завдяки філогенетичним особливостям щури здатні генерувати ширший спектр антитіл до складних людських мішеней порівняно з мишачими моделями. Для розроблення біспецифічних антитіл використовуються спеціалізовані лінії OmniFlic® (щури) та OmniClic® (миші), які реалізують стратегію єдиного загального L-ланцюга, що радикально спрощує подальшу інженерну збірку та виробництво багатофункціональних молекул (BsAbs), запобігаючи проблемам неправильного спарювання ланцюгів [35, 38].

Особливе місце в ієрархії OmniAb® посідає платформа OmniChicken®. Використання курей, як господарів, дозволяє подолати імунну толерантність до висококонсервативних білків ссавців, які часто

не розпізнаються імунною системою гризунів через високий ступінь гомології. Кури виробляють антитіла з одним типом легкого ланцюга ( $\lambda$ ), що полегшує скринінг, і ефективні для антигенів, толерантних у гризунів.

Додатковою перевагою є технологія OmniTaur™, що базується на унікальній структурній організації Ig великої рогатої худоби. Такі антитіла вирізняються наддовгими ділянками CDR3, що дозволяє їм проникати у глибокі епітопи та приховані рецепторні кишені антигенів, недоступні для традиційних форматів антитіл. Завдяки інтеграції з мікрофлюїдними системами скринінгу (xPloation) та алгоритмами штучного інтелекту, платформа OmniAb® забезпечує високопродуктивний відбір найбільш перспективних кандидатів [38].

Реєстрація теклістамабу (teclistamab, ТН Tecvayli) у 2022 році, що розроблено на основі платформи OmniRat®, продемонструвала ефективність стратегії використання трансгенних щурів для створення складних мультиспецифічних антитіл. Цей препарат став першим схваленим біспецифічним Т-клітинним активатором (BiTE, Bispecific T-cell Engager), що таргетує антиген дозрівання В-клітин (BCMA) на поверхні злоякісних плазмочитів та рецептор CD3 на поверхні Т-лімфоцитів. Використання трансгенної системи OmniRat® дозволило розробникам отримати високоафінні, повністю людські варіабельні домени, які мають низький профіль імунногенності, що є критично важливим для препаратів біспецифічного формату. Механізм дії теклістамабу полягає у формуванні штучного імунного синапсу: антитіло одночасно зв'язується з пухлинною мішенню (BCMA) та Т-клітинним рецепторним комплексом, що сприяє перенаправленню цитотоксичної активності Т-лімфоцитів безпосередньо на клітини множинної мієломи, викликаючи їхню дегрануляцію та апоптоз [39, 40].

Загалом біспецифічні антитіла (bsAb, Bispecific Antibody) належать до інноваційних терапевтичних форм, які, подібно до кон'югованих МкАТ (ADC, Antibody-Drug Conjugate), розроблені для мінімізації системної токсичності та підвищення селективної ефективності лікування, насамперед у межах протипухлинної терапії. Концепція bsAb полягає у створенні молекули з двома різними плечима, де кожне плече зв'язується з різними епітопами. Один із ключових механізмів дії базується на наблизненні атипичних клітин до цитотоксичних ефекторів для полегшення їхньої елімінації шляхом одночасного зв'язування з CD3-доменом Т-клітинного рецептора та антигеном клітини-мішені (Т-клітинні активатори). Другий механізм передбачає блокування сигналіngu шляхом таргетування двох різних молекулярних вузлів специфічних сигнальних шляхів (подвійні інгібітори сигнальних шляхів) [41].

За структурою bsAb класифікують на сполуки, що складаються виключно з фрагментів (scFv, Fab або однодомні sdAb), та повнорозмірні симетричні або асиметричні антитіла на основі Fc-фрагмента

з додатковими варіабельними регіонами. Фрагментарні bsAb характеризуються малим розміром, що сприяє ефективному проникненню в пухлинні тканини, але зумовлює швидку ниркову елімінацію. Це потребує додаткових технологічних модифікацій, таких як ПЕГ'ювання або кон'югація з альбуміном для пролонгації фармакокінетичного профілю [42].

Першим у світі схваленим біспецифічним моноклональним антитілом став препарат Катумаксомаб (Catumaxomab, ТН Removab), який отримав реєстрацію ЕМА у 2009 році. Цей препарат було розроблено на основі технології Trion Hybrid, що дозволило створити трифункціональну молекулу, здатну одночасно взаємодіяти з трьома різними типами клітин. Структурно катумаксомаб є гібридним антитілом (щурячим/мишачим), де одне плече зв'язується з молекулою адгезії епітеліальних клітин (EPCAM) на поверхні пухлини, а друге – з рецептором CD3 на Т-лімфоцитах. Важливою особливістю препарату була наявність функціонального Fc-фрагмента, який додатково залучав допоміжні імунні клітини, такі як макрофаги, природні кілери та дендритні клітини, через активацію Fc $\gamma$ -рецепторів. Основним показанням для застосування катумаксомабу було лікування неопластичного асцити – патологічного накопичення рідини в черевній порожнині, спричиненого метастазуванням EPCAM-позитивних карцином (зокрема раку яєчників, шлунка та підшлункової залози). Механізм дії препарату забезпечував формування складного імунного комплексу, що приводило до ефективного лізису пухлинних клітин безпосередньо в асцитичній рідині. Але катумаксомаб мав високу імунногенність, зумовлену його гетерогенним (мишачим/щурячим) походженням, та обмежений комерційний успіх і був добровільно відкликаний з ринку виробником у 2017 році. Тим не менше, він заклав фундаментальні основи для розвитку сучасних повністю людських біспецифічних платформ, які дозволяють уникати небажаних імунних відповідей організму на препарат шляхом генерації повністю людських антитіл з *in vivo* дозріванням [43-45]. На сьогодні на ринку наявні 16 зареєстрованих bsAb, більшість з яких є повністю людськими (табл. 2).

Першим препаратом класу bsAb зареєстрованим FDA став блінатумомаб (blinatumomab, ТН Blnicyto) (2014 рік). Це було перше схвалене МкАТ, створене за технологією BiTE® (Bispecific T-cell Engager). Блінатумомаб є рекомбінантною молекулою, що складається лише з двох варіабельних фрагментів (scFv), з'єднаних коротким лінкером. Відсутність Fc-фрагмента робить молекулу надзвичайно компактною, що дозволяє формувати максимально зближений «цитолітичний синапс» між Т-клітиною та CD19-позитивною пухлинною клітиною, забезпечуючи високу ефективність за гострого лімфобластного лейкозу. Але через малий розмір препарат швидко виводиться нирками, тому його вводять шляхом безперервної інфузії протягом 28 днів за допомогою портативної помпи [46].

Кон'юговані та біспецифічні МкАТ [2, 4-6, 8, 56]

МНН	Торгова назва	Компанія-виробник	Рік схвалення (FDA/EMA)	Мішень / Мішень (для V <sub>s</sub> Ab) або Тип цитостатика (для ADC) / Застосування / Тип МкАТ
1	2	3	4	5
<b>Кон'юговані МкАТ (ADC, Antibody-Drug Conjugate):</b> антитіло (для таргетингу) + лінкер (для стабільності та контрольованого вивільнення) + пейлод (цитотоксичний агент); забезпечення цільового доставлення токсичного навантаження до клітин-мішеней з метою мінімізації системної токсичності				
Гемтузумаб озогаміцин (Gemtuzumab ozogamicin)	Mylotarg	Pfizer	2000 (відкликано 2010), 2017 / 2018	CD33 / Каліхеаміцин (агент, що пошкоджує ДНК) / Гостра мієлоїдна лейкемія / Гуманізоване
Ібритумомаб тіуксетан (Ibritumomab tiuxetan)	Zevalin	Biogen / Spectrum	2002 / 2004	CD20 / Радіоізотоп [90Y] (агент, що пошкоджує ДНК) / Фолікулярна лімфома / Мишаче (радіокон'югат)
Брентуксимаб ведотин (Brentuximab vedotin)	Adcetris	Pfizer (раніше Seagen) / Takeda	2011 / 2012	CD30 / MMAE (інгібітор мікротрубочок) / Лімфома Ходжкіна, системна анапластична великоклітинна лімфома / Химерне
Трастузумаб емтанзин (Trastuzumab emtansine)	Kadcyla	Roche (Genentech)	2013 / 2013	HER2 / DM1 (інгібітор мікротрубочок) / Рак молочної залози (HER2+) / Гуманізоване
Інотузумаб озогаміцин (Inotuzumab ozogamicin)	Besponsa	Pfizer	2017 / 2017	CD22 / Каліхеаміцин (агент, що пошкоджує ДНК) / Гостра лімфобластна лейкемія / Гуманізоване
Полатузумаб ведотин (Polatuzumab vedotin)	Polivy	Roche	2019 / 2020	CD79b / MMAE (інгібітор мікротрубочок) / Дифузна В-великоклітинна лімфома / Гуманізоване
Трастузумаб дерукстекан (Trastuzumab deruxtecan)	Enhertu	AstraZeneca / Daiichi Sankyo	2019 / 2021	HER2 / Дерукстекан (інгібітор топоізомерази I) / Рак молочної залози, рак шлунка, НДКРЛ (включаючи HER2-low розширення 2022/2023) / Гуманізоване
Енфортумаб ведотин (Enfortumab vedotin)	Padcev	Pfizer (раніше Seagen) / Astellas	2019 / 2022	Nectin-4 / MMAE (інгібітор мікротрубочок) / Уротеліальний рак / Людське
Сацитузумаб говітекан (Sacituzumab govitecan)	Trodely	Gilead	2020 / 2021	TROP-2 / SN-38 (інгібітор топоізомерази I) / Потрійний негативний рак молочної залози, уротеліальний рак / Гуманізоване
Белантамаб мафодотин (Belantamab mafodotin)	Blenrep	GSK	2020 / 2020 (відкликано FDA 2022, EMA 2023)	BCMA / mcMMAF (інгібітор мікротрубочок) / Множинна мієлома / Гуманізоване
Лонкастуксимаб тезирин (Loncastuximab tesirine)	Zynlonta	ADC Therapeutics	2021 / 2022	CD19 / Тезирин (агент, що пошкоджує ДНК) / Дифузна В-великоклітинна лімфома / Гуманізоване
Тізотумаб ведотин (Tisotumab vedotin)	Tivdak	Pfizer (раніше Seagen) / Genmab	2021 / 2022	TF / MMAE (інгібітор мікротрубочок) / Рак шийки матки / Людське
Мірветуксимаб соравтанзин (Mirvetuximab soravtansine)	Elahere	AbbVie (раніше ImmunoGen)	2022 / 2024	FR $\alpha$ / DM4 (інгібітор мікротрубочок) / Рак яєчників (платинорезистентний) / Гуманізоване
Патритумаб дерукстекан (Pacritumab deruxtecan)	HER3-DXd	Daiichi Sankyo / Merck	2024 / Розгляд	HER3 / Дерукстекан (інгібітор топоізомерази I) / НДКРЛ (EGFR-мутований) / Гуманізоване
Датопатамаб дерукстекан (Datopotamab deruxtecan)	Datroway	AstraZeneca / Daiichi Sankyo	2025 / 2025	TROP-2 / Дерукстекан (інгібітор топоізомерази I) / Рак молочної залози (HR+/HER2-) / Гуманізоване
Телізотузумаб ведотин (Telisotuzumab vedotin)	Emrelis	AbbVie	2025 / Розгляд	c-Met / MMAE (інгібітор мікротрубочок) / НДКРЛ / Гуманізоване

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
<b>Біспецифічні МКАТ (BsAb, Bispecific Antibodies):</b> антитіло з двома різними зв'язувальними сайтами (Fab-фрагменти для двох антигенів) ± Fc-домен (для ефекторних функцій або стабільності); забезпечення одночасної взаємодії з двома мішенями з метою посилення імунної цитотоксичності та зменшення оффтаргет ефектів				
Катумаксомаб (Satumaxomab)	Removab	Fresenius	- / 2009 (відкриття 2017)	ErSAM / CD3 (Т-клітинний активатор) / Неопластичний асцит / Гібридне (Мишаче/Щуряче), технологія Trion Hybrid
Блінатумомаб (Blinatumomab)	Blincyto	Amgen	2014 / 2015	CD19 / CD3 (Т-клітинний активатор) / Гострий лімфобластний лейкоз / Мишаче (BiTE® формат)
Еміцизумаб (Emicizumab)	Hemlibra	Genentech / Roche	2017 / 2018	FIXa / FX / Гемофілія А / Людське (технологія – Knob-in-Hole, для різних за розміром ланцюгів від Genentech (Roche))
Амівантамаб (Amivantamab)	Rybrevant	Janssen Biotech	2021 / 2021	EGFR / MET (Подвійний інгібітор сигнальних шляхів) / Недрібноклітинний рак легень / Людське (технологія – DuoBody, контрольований обмін Fab-руками від Genmab)
Фаріцимаб (Faricimab)	Vabysmo	Genentech / Roche	2022 / 2022	Ang-2 / VEGF-A (Подвійний інгібітор сигнальних шляхів) / Неоваскулярна вікова макулярна дегенерація; порушення зору внаслідок діабетичного макулярного набряку / Гуманізоване (CrossMAB платформа)
Тебентафусп (Tebentafusp)	Kimmtrak	Immunoscore	2022 / 2022	gp100-HLA / CD3 (Т-клітинний рецептор) / Увеальна меланома / Людське (технологія – ImmTAS для розпізнавання ракових маркерів всередині клітини)
Мосунетузумаб (Mosunetuzumab)	Lunsumio	Roche / Genentech	2022 / 2022	CD20 / CD3 (Т-клітинний активатор) / Фолікулярна лімфома / Людське (технологія – Knob-in-Hole)
Теклістамаб (Teclistamab)	Tecvayli	Janssen Biotech	2022 / 2022	BCMA / CD3 (Т-клітинний активатор) / Множинна міелома / Людське (Транс-генні щурі OmniRat®)
Глофітамаб (Glofitamab)	Columvi	Roche / Genentech	2023 / 2023	CD20 / CD3 (Т-клітинний активатор) / Дифузна В-великоклітинна лімфома / Людське (технологія – CrossMab Формат 2:1 для легких ланцюгів)
Епкоритамаб (Epcoritamab)	Erkinly (США) / Terkinly (ЄС)	AbbVie / Genmab	2023 / 2023	CD20 / CD3 (Т-клітинний активатор) / Дифузна В-великоклітинна лімфома, фолікулярна лімфома / Гуманізоване (DuoBody® платформа)
Талкетамаб (Talquetamab)	Talvey	Janssen Biotech	2023 / 2023	GPRC5D / CD3 (Т-клітинний активатор) / Множинна міелома / Людське (Транс-генні щурі OmniRat®)
Елранатамаб (Elranatamab)	Elexfo	Pfizer	2023 / 2023	BCMA / CD3 (Т-клітинний активатор) / Множинна міелома / Людське (Фаговий дисплей)
Тарлатамаб (Tarlataamab)	Imdelltra	Amgen	2024 / -	DLL3 / CD3 (Т-клітинний активатор) / Рецидивувальний або метастатичний дрібноклітинний рак легень з прогресуванням під час або після хіміотерапії на основі платини / Людське (BiTE формат (трансгенні миші))
Одронекстамаб (Odronekstamab)	Ordspiono	Regeneron	2024 / очікується схвалення	CD20 / CD3 (Т-клітинний активатор) / Дифузна В-великоклітинна лімфома, фолікулярна лімфома / Людське (VelocImmune платформа)
Занідатамаб (Zanidatamab)	Zilhera	Zymeworks / Jazz Pharmaceuticals	2024 / очікується схвалення	HER2 / HER2 (Подвійний інгібітор сигнальних шляхів + ADCC) / Біліарний тракт рак (HER2+) / Людське (трансгенні миші; біпаратогне МКАТ – націлено на одну мішень HER2 у двох епітопах)
Зенокутузумаб (Zenocutuzumab)	Bizengri	Merus	2024 / очікується схвалення	HER2 / HER3 (Подвійний інгібітор сигнальних шляхів + ADCC) / NRG1-позитивні солідні пухлини (NSCLC, панкреатичний рак) / Людське (Viciotics® платформа)
Лінвоселтамаб (Linvoseltamab)	Lynozufic	Regeneron	2025 / 2025	BCMA / CD3 (Т-клітинний активатор) / Рецидивувальна множинна міелома / Людське (Трансгенні миші VelocImmune®)

Сучасний етап розвитку біотехнології bsAb характеризується переходом до створення складних мультиспецифічних платформ, зокрема ImmTAC (Immune mobilizing monoclonal TCRs Against Cancer), реалізована в препараті Тебентафусп (Tebentafusp, ТН Kimmtrak). На відміну від традиційних антитіл, які розпізнають лише поверхневі протеїни, тебентафусп використовує модифікований Т-клітинний рецептор (TCR) з надвисокою спорідненістю. Це дозволяє препарату ідентифікувати внутрішньоклітинні пухлинні антигени, представлені в комплексі з HLA на мембрані, що відкрило можливості для успішної терапії увеальної меланоми – захворювання, яке раніше вважалось резистентним до імунотерапії [47].

На окрему увагу заслуговує платформа DuoBody® (розробка Genmab), яка дозволяє генерувати біспецифічні молекули, що за структурою ідентичні природним людським IgG1. Це забезпечує їхню високу стабільність у системному кровотоці, дозволяючи перейти від безперервних інфузій до зручного підшкірного введення. Завдяки механізму контрольованого обміну Fab-фрагментами такі препарати, як Епкоритамаб (Epcoritamab, ТН Eprkinly (США) / Terkinly (ЄС)), поєднують у собі тривалий період напіввиведення класичних антитіл із потужною активністю імунної відповіді, що робить їх «золотим стандартом» сучасної біотехнологічної інженерії в онкології [48].

У контексті новітніх розробок слід виділити технологію HexaBody®, розроблену компанією «Genmab», яка полягає у модифікації Fc-домену МкАТ або bsAb для посилення гексамеризації (утворення гексамерів на поверхні клітини-мішені). Вона базується на введенні мутацій (наприклад, E345R) у CH2/CH3 інтерфейс Fc, що стабілізує олігомеризацію після зв'язування з антигеном. Це значно посилює комплемент-залежну цитотоксичність шляхом ефективної активації C1q комплексу, а також може покращувати антитілозалежну клітинну цитотоксичність [49, 50].

Технологія отримання іншої групи інноваційних МкАТ – кон'югованих (ADC) базується на прецизійному приєднанні високотоксичного цитостатика (пейлоаду, payload) до антитіла за допомогою стабільного лінкера. У цьому форматі антитіло виконує функцію вектора доставки хімічних речовин, що не можна вводити в кров у вільному вигляді, бо вони зруйнують здорові тканини. МкАТ розпізнає конкретний антиген на поверхні пухлинної клітини та зв'язується з ним, тобто забезпечує транспорт токсичної сполуки безпосередньо до пухлинного вогнища, вивільняючи її (зазвичай у лізосомах) лише після потрапляння комплексу всередину клітини [50].

Як цитостатичні речовини у складі ADC використовують: інгібітори мікротрубочок (наприклад, ММАЕ або DM1), які блокують мітоз шляхом порушення динаміки веретена поділу, що призводить до зупинки клітинного циклу та подальшої загибелі пухлинного елемента; агенти, що пошкоджують ДНК (зокрема каліхеаміцин або тезирин), які діють шляхом утворення розривів у подвійній спіралі ДНК

або формування стійких зшивок, що унеможливорює реплікацію та транскрипцію генетичного матеріалу; інгібітори топоізомерази (наприклад, SN-38 або деррукстекан), які пригнічують активність ферментів, відповідальних за релаксацію надспіралізованої ДНК, що викликає накопичення необоротних структурних пошкоджень під час синтезу клітинних компонентів [51, 52].

Для ефективності та безпечності дії ADC важливе значення має лінкер, який повинен забезпечувати стабільність у системному кровотоці та ефективне розщеплення у лізосомах пухлинної клітини. Лінкери поділяють на розщеплювані (ферментативні – β-глюкуронідні, пептидні (валін-цитрулін Val-Cit, фенілаланін-лізин Phe-Lys); рН-чутливі – гідразони; відновлювальні – дисульфідні) та нерозщеплювані (тіоефірні (SMCC, сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбоксилат), триазольні). Розщеплювані лінкери можуть швидко розщеплюватися за певних біохімічних умов всередині клітин-мішеней, швидко вивільняючи препарат, досягаючи високих цитотоксичних концентрацій за короткий час, посилюючи інгібувальний ефект на клітини-мішені. Ці конструкції можуть використовувати відмінності між пухлинними та нормальними клітинами в рівнях ферментів, рН або окисно-відновних станах для досягнення високої селективності. Для структурно чутливих або нестабільних цитостатиків застосовують нерозщеплювані лінкери, які демонструють надзвичайно високу хімічну стабільність у плазмі та не легко руйнуються навіть усередині клітин, що значно знижує ризик вільного витоку препарату під час циркуляції, знижуючи токсичність поза цільовою ділянкою [52, 53].

Першим схваленим кон'югованим МкАТ став гемтузумаб озогаміцин (gemtuzumab ozogamicin, ТН Mylotarg). Препарат складається з гуманізованого антитіла проти антигена CD33, який експресується на поверхні клітин за гострої мієлоїдної лейкемії, та приєднаного до нього потужного цитостатика каліхеаміцину. Після зв'язування з рецептором CD33 комплекс через ендцитоз потрапляє в клітину, де каліхеаміцин вивільняється і спричиняє подвійні розриви ДНК, що призводить до загибелі ракової клітини [54]. Уперше препарат був схвалений FDA у 2000 році, у 2010 році відкликаний з ринку виробником через сумніви щодо безпеки та ефективності. Проте після додаткових досліджень із застосуванням нижчих доз та іншої схеми введення, у 2017 році він був повторно схвалений FDA (а у 2018 – ЕМА) [55]. На сьогодні на фармацевтичному ринку ЄС та США наявні 16 препаратів ADC, які суттєво розширили клінічні можливості та безпековий профіль терапії онкологічних захворювань (табл. 2). Досвід клінічного застосування схвалених ADC свідчить про високу ефективність використання різних типів лінкерних систем. Зокрема у препараті Брентуксимаб ведотин (Brentuximab vedotin, ТН Adcetris) задіяно пептидний лінкер Val-Cit, що піддається специфічному розщепленню лізосомальним катепсином В. Це забезпечує

селективне вивільнення цитотоксичного навантаження (ММАЕ) безпосередньо всередині клітин-мішеней, що суттєво підвищує терапевтичний індекс. Натомість трастузумаб емтанзин (trastuzumab emtansine, ТН Kadcyla) містить стабільний нерозщеплюваний тіоефірний лінкер (DM1-SMCC), який потребує повної лізосомальної деградації антитіла для вивільнення цитотоксичного компонента DM1. Такий підхід мінімізує системну токсичність та запобігає передчасному вивільненню токсину в кровотоці. Наведені приклади підтверджують, що стратегічний вибір між розщеплюваними та нерозщеплюваними лінкерами, з урахуванням фармакокінетичних властивостей цитотоксичного агента та біологічних характеристик пухлини, є визначальним фактором досягнення оптимального клінічного результату [52, 53].

Оптимізація виробництва обох типів молекул залишається значним технологічним викликом. Для bsAb важливим є врівноваження афінності обох плечей та запобігання помилковому спарюванню ланцюгів. Для кон'югатів ключовим аспектом є контроль співвідношення препарат/антитіло (DAR, Drug-to-Antibody Ratio) та стабільність лінкера в системному кровотоці.

Отже, аналіз сучасних технологій отримання МкАТ демонструє еволюцію від класичної гібридомної методи до інноваційних трансгенних платформ, таких як XenoMouse, HuMabMouse, VelocImmune та OmniAb, які забезпечують виробництво повністю людських антитіл з високою афінністю та низькою імуногенністю. Ці підходи не тільки оптимізують фармакокінетичні властивості препаратів, але й розширюють спектр їхнього застосування в онкології, аутоімунних захворюваннях та інфекційних патологіях. Упровадження bsAb та ADC у клінічну практику підкреслює потенціал для персоналізованої терапії, водночас актуальні виклики щодо стабільності молекул, підвищення безпечності для пацієнтів та оптимізації виробничих процесів визначають вектори подальших наукових досліджень.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Проведений аналіз свідчить про значний

прогрес у галузі біотехнологічного виробництва моноклональних антитіл, що еволюціонувало від класичної гібридомної технології до інноваційних методів, таких як фаговий дисплей, ізоляція одиничних В-клітин та використання трансгенних тварин. Ці підходи дозволили перейти від мишачих і химерних конструкцій з високою імуногенністю та обмеженою ефективністю, до повністю людських МкАТ з оптимізованою афінністю, стабільністю та фармакокінетикою. Ключовими факторами успіху стала інтеграція гуманізації для мінімізації відповідей НАМА, НАСА, НАНА. Трансгенні платформи, зокрема XenoMouse, HuMabMouse, VelocImmune та OmniAb, забезпечили *in vivo* дозрівання антитіл з повним людським репертуаром, що привело до створення блокбастерів, таких як адалімумаб (фаговий дисплей), панітумумаб (XenoMouse) та ніволумаб (HuMabMouse). Інноваційні форми, зокрема біспецифічні та кон'юганті антитіла, розширили спектр застосування МкАТ, дозволяючи селективну активацію імунної відповіді або цільову доставку цитостатиків, з мінімізацією системної токсичності. Попри це виклики, пов'язані з імуногенністю та складністю виробництва, підкреслюють необхідність постійної оптимізації.

Перспективи подальших досліджень передбачають інтеграцію штучного інтелекту для прогнозування структури CDR та афінності, а також CRISPR/Cas9 для точного редагування геномів у трансгенних моделях, що дозволить розширити репертуар антитіл до важкодоступних антигенів. Подальше вивчення комбінованої терапії може подолати резистентність пухлин, тоді як розроблення біосимілярів сприятиме зниженню вартості лікування. Актуальним залишається аналіз довгострокової безпеки в реальній клінічній практиці, а також розширення застосування МкАТ за межами онкології, зокрема в нейродегенеративних та інфекційних захворюваннях, з акцентом на мультиспецифічні формати для комплексного імунного модулювання.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Antibody Drugs Market Analysis and Future Trends. URL: <https://www.genscript.com/learning-center/antibody-drugs-market-analysis-and-future-trends.html> (Date of access: 15.01.2026).
2. Technological advancements in antibody-based therapeutics for treatment of diseases / R.-M. Lu et al. *J. Biomed. Sci.* 2025. Vol. 32(1). P. 98. DOI: 10.1186/s12929-025-01190-2.
3. Research Antibodies Market Size, Market Forecast and Outlook By FMI. URL: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/research-antibodies-market> (Date of access: 15.01.2026).
4. Purple Book. Database of Licensed Biological Products. *U.S. Food and Drug Administration*. URL: <https://purplebooksearch.fda.gov/> (Date of access: 15.01.2026).
5. Medicines. *European Medicines Agency*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (Date of access: 15.01.2026).
6. Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US. *The Antibody Society*. URL: <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/> (Date of access: 15.01.2026).
7. Immunoglobulins. *Medical Microbiology*. URL: <https://myplace.frontier.com/~dffix/medmicro/igs.htm> (Date of access: 15.01.2026).
8. Monoclonal Antibodies: Historical Perspective and Current Trends in Biological Drug Development / B. Madej et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26(18). P. 8794. DOI: 10.3390/ijms26188794.
9. Mechanisms of Action and Limitations of Monoclonal Antibodies and Single Chain Fragment Variable (scFv) in the Treatment of Cancer / C. Rodríguez-Nava et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11(6). P. 1610. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/6/1610> (Date of access: 15.01.2026).

10. Mechanisms of therapeutic antibodies. About therapeutic antibodies. *Kyowa Kirin*. URL: [https://www.kyowakirin.com/antibody/about\\_antibody/mechanism.html](https://www.kyowakirin.com/antibody/about_antibody/mechanism.html) (Date of access: 15.01.2026).
11. Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies / B. A. Keyt et al. *Antibodies*. 2020. Vol. 9(4). P. 53. DOI: 10.3390/antib9040053.
12. Monoclonal antibodies for human use. *European Pharmacopoeia Online*. URL: <http://www.uspbpep.com/ep60/monoclonal%20antibodies%20for%20human%20use%2020231e.pdf> (Date of access: 15.01.2026).
13. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 - Press release. *The Nobel Prize*. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/press-release/> (Date of access: 15.01.2026).
14. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975. Vol. 256(5517). P. 495–497. DOI: 10.1038/256495a0.
15. Hybridoma selection using HAT medium. *Molecular Devices*. URL: <https://www.moleculardevices.com/en/assets/tutorials-videos/reagents/hybridoma-selection-using-hat-medium> (Date of access: 15.01.2026).
16. Mitra S., Tomar P. C. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2021. Vol. 19(1). P. 159–171. DOI: 10.1186/s43141-021-00264-6.
17. Todd P. A., Brogden R. N. Muromonab CD3. A review of its pharmacology and therapeutic potential. *Drugs*. 1989. Vol. 37. P. 871–899. DOI: 10.2165/00003495-198937060-00004.
18. Liu J. K. H. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann. Med. Surg.* 2014. Vol. 3(4). P. 113–116. DOI: 10.1016/j.amsu.2014.09.001.
19. Voge N. V., Alvarez E. Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines*. 2019. Vol. 7(1). P. 20. DOI: 10.3390/biomedicines7010020.
20. ReoPro®. Abciximab. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/103575s5318lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103575s5318lbl.pdf) (Date of access: 15.01.2026).
21. Oncology biosimilar case studies: rituximab biosimilars. *Pharmaceutical Technology*. URL: <https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/oncology-biosimilar-rituximab/> (Date of access: 15.01.2026).
22. Державний реєстр лікарських засобів України : офіційний сайт. URL: <http://www.drllz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%F0%E8%F2%F3%EA%F1%E8%EC%E0%E1> (дата звернення: 15.01.2026).
23. Kerry J. Antibody Humanization Strategies, Challenges, and Innovations. *Rapid Novor*. URL: <https://www.rapidnovor.com/antibody-humanization-strategies-challenges-innovations/> (Date of access: 15.01.2026).
24. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group / F. Vincenti et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338(3). P. 161–165. DOI: 10.1056/NEJM199801153380304.
25. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 / D. J. Slamon et al. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344(11). P. 783–792. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101.
26. Avastin® (bevacizumab). URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf) (Date of access: 15.01.2026).
27. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains / J. McCafferty et al. *Nature*. 1990. Vol. 348(6301). P. 552–554. DOI: 10.1038/348552a0.
28. Bain B., Brazil M. Adalimumab. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2003. Vol. 2(9). P. 693–694. DOI: 10.1038/nrd1182.
29. Single B Cell Antibody Technologies. *SinoBiological*. URL: <https://www.sinobiological.com/resource/antibody-technical/single-b-cell-technology> (Date of access: 15.01.2026).
30. Xevudy. sotrovimab. *European Medicines Agency*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy> (Date of access: 15.01.2026).
31. From Xenomouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice / A. Jakobovits et al. *Nat. Biotechnol.* 2007. Vol. 25(10). P. 1134–1143. DOI: 10.1038/nbt1337.
32. Scott C. T. Mice with a human touch. *Nat. Biotechnol.* 2007. Vol. 25(10). P. 1075–1077. DOI: 10.1038/nbt1007-1075.
33. Foltz I. N., Gunasekaran K., King C. T. Discovery and bio-optimization of human antibody therapeutics using the Xenomouse – transgenic mouse platform. *Immunological Reviews*. 2016. Vol. 270(1). P. 51–64. DOI: 10.1111/imr.12409.
34. Integrative and Emerging Models in Antibody Research: A Comprehensive Review / J. R. Devasani et al. *Antib. Ther.* 2025. Vol. 8(4). P. 317–335. DOI: 10.1093/abt/tbaf018.
35. Fully Humanized Monoclonal Antibody Discovery Technology (Transgenic Mice). *DetaiBio*. URL: <http://www.detaibio.us/resources/fully-humanized-monoclonal-antibody.html> (Date of access: 15.01.2026).
36. One-step CRISPR/Cas9 method for the rapid generation of human antibody heavy chain knock-in mice / Y.-C. Lin et al. *The EMBO Journal*. 2018. Vol. 37(18). DOI: 10.15252/embj.201899243.
37. In Vivo engineering of transgenic mice for systemic human neutralizing antibody production against staphylococcal enterotoxin B / Zh. Jiang et al. *Front. Immunol.* 2025. Vol. 16. P. 1679421. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1679421.
38. Therapeutic Antibody Discovery Company. *OmniAb*. URL: <https://www.omniab.com/> (Date of access: 15.01.2026).
39. Teclistamab is an active T cell–redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma / K. Pillarisetti et al. *Blood. Adv.* 2020. Vol. 4(18). P. 4538–4549. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002393.
40. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma / Ph. Moreau et al. *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 387(6). P. 495–505. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478.
41. A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges / F. Suurs et al. *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 201. P. 103–119. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.006.
42. Shim H. Bispecific Antibodies and antibody–drug conjugates for cancer therapy: Technological considerations. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10(3) P. 360. DOI: 10.3390/biom10030360.
43. Removab. *European Medicines Agency*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/removab> (Date of access: 15.01.2026).

44. Immune-mediated liver injury of the cancer therapeutic antibody catumaxomab targeting EpCAM, CD3 and Fcγ receptors / J. Borlak et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7(19). P. 28059–28074. DOI: 10.18632/oncotarget.8574.
45. Mechanism of Action and Pharmacokinetics of Approved Bispecific Antibodies / S. M. Choi et al. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2024. Vol. 32(6). P. 708–722. DOI: 10.4062/biomolther.2024.146.
46. BLINCYTO® (blinatumomab). FDA label. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/125557Orig1s028Correctedlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125557Orig1s028Correctedlbl.pdf) (Date of access: 15.01.2026).
47. Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma: A Meta-analysis / E. F. Saldanha et al. *Target Oncol*. 2026. Vol. 21(1). P. 37–47. DOI: 10.1007/s11523-025-01187-9.
48. Antibody Technology Platforms. *Genmab*. URL: <https://www.genmab.com/antibody-science/antibody-technology-platforms> (Date of access: 15.01.2026).
49. A Novel Platform for the Potentiation of Therapeutic Antibodies Based on Antigen-Dependent Formation of IgG Hexamers at the Cell Surface / R. N. de Jong et al. *PLoS Biology*. 2016. Vol. 14(1). P. e1002344. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002344.
50. Antibody-Drug Conjugates-Evolution and Perspectives / A. A. Chis et al. *Int. J. Mol. Sci*. 2024. Vol. 25(13). P. 6969. DOI: 10.3390/ijms25136969.
51. Exploration of the antibody-drug conjugate clinical landscape / H. Maecker et al. *MAbs*. 2023. Vol. 15(1). P. 2229101. DOI: 10.1080/19420862.2023.2229101.
52. Pettinato M. C. Introduction to Antibody-Drug Conjugates. *Antibodies (Basel)*. 2021. Vol. 10(4). P. 42. DOI: 10.3390/antib10040042.
53. What Are ADC Linkers: Difference Between Cleavable and Non-Cleavable? *BOC Sciences. ADC technology*. URL: <https://adc.bocsci.com/resource/what-are-adc-linkers-difference-between-cleavable-and-non-cleavable.html> (Date of access: 15.01.2026).
54. Yu B., Liu D. Gemtuzumab ozogamicin and novel antibody-drug conjugates in clinical trials for acute myeloid leukemia. *Biomark Res*. 2019. Vol. 7. P. 24. DOI: 10.1186/s40364-019-0175-x.
55. Pfizer Receives FDA Approval for MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin). *Pfizer*. URL: [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_receives\\_fda\\_approval\\_for\\_mylotarg\\_gemtuzumab\\_ozogamicin](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_receives_fda_approval_for_mylotarg_gemtuzumab_ozogamicin) (Date of access: 15.01.2026).
56. Pizzolato J. FDA approved bispecific antibodies. *Evitria*. URL: <https://www.evitria.com/journal/bispecific-antibodies/fda-approved-bispecific-antibodies/> (Date of access: 15.01.2026).

## REFERENCES

1. *Antibody Drugs Market Analysis and Future Trends*. (2025, April 29). <https://www.genscript.com/learning-center/antibody-drugs-market-analysis-and-future-trends.html>
2. Lu, R.-M., Chiang, H.-L., Yuan, J. P.-Y., Wang, H.-H., Chen, C.-Y., Panda, S. S., Liang, K.-H., Peng, H.-P., Ko, S.-H., Hsu, H.-J., Kumari, M., Su, Y.-J., Tse, Y.-T., Chou, N.-L., & Wu, H.-C. (2025). Technological advancements in antibody-based therapeutics for treatment of diseases. *J. Biomed. Sci*, 32(1), 98. <http://doi.org/10.1186/s12929-025-01190-2>
3. *Research Antibodies Market Size, Market Forecast and Outlook By FMI*. <https://www.futuremarketinsights.com/reports/research-antibodies-market>
4. *Purple Book. Database of Licensed Biological Products*. U.S. Food and Drug Administration. <https://purplebooksearch.fda.gov/>
5. *Medicines*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
6. *Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US*. The Antibody Society. <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/>
7. *Immunoglobulins. Medical Microbiology*. <https://myplace.frontier.com/~dffix/medmicro/igs.htm>
8. Madej, B., Tomaszewski, F., Szmajda-Krygier, D., Świechowski, R., Jeleń, A., & Mirowski, M. (2025). Monoclonal Antibodies: Historical Perspective and Current Trends in Biological Drug Development. *Int. J. Mol. Sci*, 26(18), 8794. <http://doi.org/10.3390/ijms26188794>
9. Rodríguez-Nava, C., Ortuño-Pineda, C., Illades-Aguir, B., Flores-Alfaro, E., Leyva-Vázquez, M. A., Parra-Rojas, I., del Moral-Hernández, O., Vences-Velázquez, A., Cortés-Sarabia, K., & del Carmen Alarcón-Romero, L. (2023). Mechanisms of Action and Limitations of Monoclonal Antibodies and Single Chain Fragment Variable (scFv) in the Treatment of Cancer. *Biomedicines*, 11(6), 1610. <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/6/1610>
10. *Mechanisms of therapeutic antibodies. About therapeutic antibodies*. Kyowa Kirin. [https://www.kyowakirin.com/antibody/about\\_antibody/mechanism.html](https://www.kyowakirin.com/antibody/about_antibody/mechanism.html)
11. Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F., & Peterson, M. S. (2020). Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. *Antibodies*, 9(4), 53. <http://doi.org/10.3390/antib9040053>
12. *Monoclonal antibodies for human use*. European Pharmacopoeia Online. <http://www.uspbpep.com/ep60/monoclonal%20antibodies%20for%20human%20use%2020231e.pdf>
13. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 - Press release*. The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/press-release/>
14. Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256(5517), 495–497. <http://doi.org/10.1038/256495a0>
15. *Hybridoma selection using HAT medium*. Molecular Devices. <https://www.moleculardevices.com/en/assets/tutorials-videos/reagents/hybridoma-selection-using-hat-medium>
16. Mitra, S., & Tomar, P. C. (2021). Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, 19(1), 159–171. <http://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>
17. Todd, P. A., & Brogden, R. N. (1989). Muromonab CD3. A review of its pharmacology and therapeutic potential. *Drugs*, 37, 871–899. <http://doi.org/10.2165/00003495-198937060-00004>
18. Liu, J. K. H. (2014). The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann. Med. Surg.*, 3(4), 113–116. <http://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>

19. Voge, N. V., & Alvarez, E. (2019). Monoclonal Antibodies in Multiple Sclerosis: Present and Future. *Biomedicines*, 7(1), 20. <http://doi.org/10.3390/biomedicines7010020>
20. *ReoPro®. Abciximab*. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/103575s5318lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103575s5318lbl.pdf)
21. *Oncology biosimilar case studies: rituximab biosimilars*. (2023, May 19). Pharmaceutical Technology. <https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/oncology-biosimilar-rituximab/>
22. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*: ofitsiyni sait. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%F0%E8%F2%F3%EA%F1%E8%EC%E0%E1>
23. Kerry, J. (2024, November 6). *Antibody Humanization Strategies, Challenges, and Innovations*. Rapid Novor. <https://www.rapidnovor.com/antibody-humanization-strategies-challenges-innovations/>
24. Vincenti, F., Kirkman, R., Light, S., Bumgardner, G., Pescovitz, M., Halloran, P., Neylan, J., Wilkinson, A., Ekberg, H., Gaston, R., Backman, L., & Burdick, J. (1998). Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 338(3), 161–165. <http://doi.org/10.1056/NEJM199801153380304>
25. Slamon, D. J., Leyland-Jones, B., Shak, S., Fuchs, H., Paton, V., Bajamonde, A., Fleming, T., Eiermann, W., Wolter, J., Pegram, M., Baselga, J., & Norton, L. (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, 344(11), 783–792. <http://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
26. *Avastin® (bevacizumab)*. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125085s301lbl.pdf)
27. McCafferty, J., Griffiths, A. D., Winter, G., & Chiswell, D. J. (1990). Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature*, 348(6301), 552–554. <http://doi.org/10.1038/348552a0>
28. Bain, B., & Brazil, M. (2003). Adalimumab. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2(9), 693–694. <http://doi.org/10.1038/nrd1182>
29. *Single B Cell Antibody Technologies*. SinoBiological. <https://www.sinobiological.com/resource/antibody-technical/single-b-cell-technology>
30. *Xevudy. sotrovimab*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>
31. Jakobovits, A., Amado, R. G., Yang, X., Roskos, L., & Schwab, G. (2007). From Xenomouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat. Biotechnol.*, 25(10), 1134–1143. <http://doi.org/10.1038/nbt1337>
32. Scott, C. T. (2007). Mice with a human touch. *Nat. Biotechnol.*, 25(10), 1075–1077. <http://doi.org/10.1038/nbt1007-1075>
33. Foltz, I. N., Gunasekaran, K., & King, C. T. (2016). Discovery and bio-optimization of human antibody therapeutics using the Xenomouse – transgenic mouse platform. *Immunological Reviews*, 270(1), 51–64. <http://doi.org/10.1111/imr.12409>
34. Devasani, J. R., Guntuku, G., Sarabu, P., Muthyala, M. K. K., Palla, M. S., & Volety, M. S. (2025). Integrative and Emerging Models in Antibody Research: A Comprehensive Review. *Antib. Ther.*, 8(4), 317–335. <http://doi.org/10.1093/abt/tbaf018>
35. *Fully Humanized Monoclonal Antibody Discovery Technology (Transgenic Mice)*. DetaiBio. <http://www.detaibio.us/resources/fully-humanized-mono-clonal-antibody.html>
36. Lin, Y.-C., Pecetta, S., Steichen, J. M., Kratochvil, S., Melzi, E., Arnold, J., Dougan, S. K., Wu, L., Kirsch, K. H., Nair, U., Schief, W. R., & Batista, F. D. (2018). One-step CRISPR/Cas9 method for the rapid generation of human antibody heavy chain knock-in mice. *The EMBO Journal*, 37(18), <http://doi.org/10.15252/embj.201899243>
37. Jiang, Z., Jia, B., Hu, N., Zhang, M., Xiao, H., Chen, G., Yu, J., Li, X., Shen, B., Feng, J., & Wang, J. (2025). In Vivo engineering of transgenic mice for systemic human neutralizing antibody production against staphylococcal enterotoxin B. *Front. Immunol.*, 16, 1679421. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1679421>
38. *Therapeutic Antibody Discovery Company*. OmniAb. <https://www.omniab.com/>
39. Pillarisetti, K., Powers, G., Luistro, L., Babich, A., Baldwin, E., Li, Y., Zhang, X., Mendonça, M., Majewski, N., Nanjunda, R., Chin, D., Packman, K., Elsayed, Y., Attar, R., & Gaudet, F. (2020). Teclistamab is an active T cell–redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Adv.*, 4(18), 4538–4549. <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002393>
40. Moreau, P., Garfall, A. L., van de Donk, N. W. C. J., Nahi, H., San-Miguel, J. F., Oriol, A., Nooka, A. K., Martin, T., Rosinol, L., Chari, A., Karlin, L., Benboubker, L., Mateos, M.-V., Bahlis, N., Papat, R., Besemer, B., Martínez-López, J., Sidana, S., Delforge, M., . . . Usmani, S. Z. (2022). Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 387(6), 495–505. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
41. Suurs, F. V., Lub-de Hooge, M. N., de Vries, E. G. E., & de Groot, D. J. A. (2019). A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges. *Pharmacol. Ther.*, 201, 103–119. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.006>
42. Shim, H. (2020). Bispecific Antibodies and antibody–drug conjugates for cancer therapy: Technological considerations. *Biomolecules*, 10(3), 360. <http://doi.org/10.3390/biom10030360>
43. *Removab*. European Medicines agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/removab>
44. Borlak, J., Länger, F., Spanel, R., Schöndorfer, G., & Dittrich, C. (2016). Immune-mediated liver injury of the cancer therapeutic antibody catumaxomab targeting EpCAM, CD3 and Fcγ receptors. *Oncotarget*, 7(19), 28059–28074. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.8574>
45. Choi, S. M., Lee, J.-H., Ko, S., Hong, S.-S., & Jin, H.-E. (2024). Mechanism of Action and Pharmacokinetics of Approved Bispecific Antibodies. *Biomol. Ther. (Seoul)*, 32(6), 708–722. <http://doi.org/10.4062/biomolther.2024.146>
46. *BLINCYTO® (blinatumomab)*. *FDA label*. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/125557Orig1s028Correctedlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125557Orig1s028Correctedlbl.pdf)
47. Saldanha, E. F., Noronha, M. M., Reis, P. C. A., Passos, P. R. C., Filho, V. O. C., Cappellaro, A. P., Almeida, L. F. C., Maselli-Shoueri, J. H., Lopes, C. D. H., Leite, L. F., Ribeiro, M. F., & Araujo, D. V. (2026). Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma: A Meta-analysis. *Target Oncol.*, 21(1), 37–47. <http://doi.org/10.1007/s11523-025-01187-9>
48. *Antibody Technology Platforms*. Genmab. <https://www.genmab.com/antibody-science/antibody-technology-platforms>
49. de Jong, R. N., Beurskens, F. J., Verploegen, S., Strumane, K., van Kampen, M. D., Voorhorst, M., Horstman, W., Engelberts, P. J., Oost-indie, S. C., Wang, G., Heck, A. J. R., Schuurman, J., & Parren, P. W. H. I. (2016). A Novel Platform for the Potentiation of Therapeutic Antibodies Based on Antigen-Dependent Formation of IgG Hexamers at the Cell Surface. *PLOS Biology*, 14(1), e1002344. <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002344>

50. Chis, A. A., Dobrea, C. M., Arseniu, A. M., Frum, A., Rus, L.-L., Cormos, G., Georgescu, C., Morgovan, C., Butuca, A., Gligor, F. G., & Vonica-Tincu, A. L. (2024). Antibody-Drug Conjugates-Evolution and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(13), 6969. <http://doi.org/10.3390/ijms25136969>
51. Maecker, H., Jonnalagadda, V., Bhakta, S., Jammalamadaka, V., & Junutula, J. R. (2023). Exploration of the antibody-drug conjugate clinical landscape. *MAbs*, 15(1), 2229101. <http://doi.org/10.1080/19420862.2023.2229101>
52. Pettinato, M. C. (2021). Introduction to Antibody-Drug Conjugates. *Antibodies (Basel)*, 10(4), 42. <http://doi.org/10.3390/antib10040042>
53. *What Are ADC Linkers: Difference Between Cleavable and Non-Cleavable?* BOC Sciences. ADC technology. <https://adc.bocsci.com/resource/what-are-adc-linkers-difference-between-cleavable-and-non-cleavable.html>
54. Yu, B., & Liu, D. (2019). Gemtuzumab ozogamicin and novel antibody-drug conjugates in clinical trials for acute myeloid leukemia. *Biomark Res*, 7, 24. <http://doi.org/10.1186/s40364-019-0175-x>
55. *Pfizer Receives FDA Approval for MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin)*. Pfizer. [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_receives\\_fda\\_approval\\_for\\_mylotarg\\_gemtuzumab\\_ozogamicin](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_receives_fda_approval_for_mylotarg_gemtuzumab_ozogamicin)
56. Pizzolato, J. (2025, September 23). *FDA approved bispecific antibodies*. Evitria. <https://www.evitria.com/journal/bispecific-antibodies/fda-approved-bispecific-antibodies/>

---

**Відомості про авторів:**

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

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

**Information about the authors:**

**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](mailto:kalyuzhnayao.s@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

**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](mailto:hohnatal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Дата першого надходження: 10.02.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

Г. В. Тарасенко, А. С. Рибчич, О. О. Салій, В. В. Страшний, М. Е. Попова

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

## Дослідження реологічних властивостей косметичного крему на основі пребіотика Biolin P

**Мета** – дослідження реологічних характеристик модельних зразків косметичного крему емульсійного типу «олія у воді» на основі пребіотика Biolin P з різними комбінаціями емульгаторів і загусників з метою оцінювання їхньої неньютонівської поведінки, тиксотропних властивостей та впливу рецептурного складу на структурно-механічні параметри кремівих систем.

**Матеріали та методи.** Як об'єкт дослідження використовували модельні зразки косметичного крему на основі пребіотика Biolin P з різними комбінаціями емульгаторів, загусників і активних компонентів. Структурно-механічні властивості дослідних зразків вивчали за допомогою ротаційного віскозиметра Brookfield DV-III Ultra (Brookfield Engineering Laboratories, США) із використанням шпинделя CPE-44Y («Cone/Plate»), що дозволило визначити динамічну в'язкість, реологічну поведінку та структурно-механічні характеристики досліджуваних зразків, що важливо для оцінювання їхньої стабільності та споживчих властивостей.

**Результати та їхнє обговорення.** У роботі наведено результати реологічних досліджень модельних зразків косметичних кремів на основі пребіотика Biolin P. Установлено, що їхні структурно-механічні властивості суттєво залежать від рецептурного складу, зокрема від типу емульгаторів та загусників. Досліджувані зразки виявляли неньютонівську поведінку, що підтверджується зменшенням динамічної в'язкості зі зростанням швидкості зсуву. Найбільш виражені тиксотропні властивості та швидке відновлення структури після механічного навантаження спостерігалися у зразках з емульгаторами Emulsiphos, Olivem 1000 та Montanov 200. Додавання загусника Lanol P спричиняло збільшення площі петлі гістерезису, що свідчить про уповільнене структурне відновлення системи. Отримані результати показали, що початкова в'язкість у межах 2300–3800 мПа·с забезпечувала оптимальний баланс плинності та зручності нанесення, тоді як її підвищення до 4500–5300 мПа·с збільшувало температурну стабільність крему, але негативно впливало на споживчі властивості під час нанесення на шкіру.

**Висновки.** Реологічні характеристики мають практичне значення для вибору та коригування технологічних параметрів процесів змішування, емульгування і фасування, а також визначають тактильні й органолептичні властивості крему, зокрема легкість розподілу, швидкість поглинання та відчуття після нанесення, що безпосередньо впливає на сприйняття продукту споживачем. Проведені дослідження оцінки впливу рецептурного складу на структурно-механічні властивості кремівих систем можуть бути використані для оптимізації складу косметичних кремів із пребіотиками.

**Ключові слова:** пребіотик Biolin P; косметичний крем; реологія; в'язкість; тиксотропність; структурна стабільність

H. V. Tarasenko, A. S. Rybchych, O. O. Saliy, V. V. Strashnyi, M. E. Popova  
Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

### The study of the rheological properties of a cosmetic cream based on the prebiotic Biolin P

**Aim.** To study the rheological characteristics of model samples of an oil-in-water emulsion-type cosmetic cream based on the prebiotic Biolin P with different combinations of emulsifiers and thickeners in order to assess their non-Newtonian behavior, thixotropic properties, and the effect of the formulation composition on the structural and mechanical parameters of cream systems.

**Materials and methods.** The study objects were model samples of cosmetic creams based on the prebiotic Biolin P with different combinations of emulsifiers, thickeners, and active components. The structural and mechanical properties of the samples were examined using a Brookfield DV-III Ultra rotational viscometer (Brookfield Engineering Laboratories, USA) with a CPE 44Y cone/plate spindle, which allowed determination of the dynamic viscosity, rheological behavior, and structural and mechanical characteristics of the samples studied, which was important for assessing their stability and consumer properties.

**Results.** The work presents the results of the rheological studies of model samples of cosmetic creams based on the prebiotic Biolin P. It was found that their structural and mechanical properties significantly depended on the formulation composition, in particular on the type of emulsifiers and thickeners. The samples studied showed non-Newtonian behavior confirmed by a decrease in dynamic viscosity with an increase in the shear rate. The most pronounced thixotropic properties and rapid structural recovery after mechanical stress were observed in samples with Emulsiphos, Olivem 1000, and Montanov 200 emulsifiers. The addition of the thickener Lanol P led to an increase in the hysteresis loop area, indicating slowed structural recovery of the system. The results obtained showed that an initial viscosity in the range of 2300–3800 mPa·s provided an optimal balance of fluidity and ease of application, while its increase to 4500–5300 mPa·s enhanced the temperature stability of the cream but negatively affected its consumer properties when applied to the skin.

**Conclusions.** Rheological characteristics are of practical significance for the selection and adjustment of technological parameters in the processes of mixing, emulsification, and filling, and they also determine the tactile and organoleptic properties of the cream, in particular the ease of spreading, absorption rate, and sensory feel after application; it directly affects the consumer perception of the product. The studies evaluating the influence of the formulation composition on the structural and mechanical properties of cream systems can be used to optimize the composition of cosmetic creams with prebiotics.

**Keywords:** *prebiotic Biolin P; cosmetic cream; rheology; viscosity; thixotropy; structural stability*

**Вступ.** Останнім часом спостерігається зростання інтересу до засобів догляду за шкірою, які здатні не лише забезпечувати зовнішній косметичний ефект, а й підтримувати природні механізми регенерації та захисту. Одним із ключових напрямів сучасної космецевтики є формування і підтримання здорового мікробіому шкіри, що розглядається як критичний чинник її бар'єрної функції, зволоженості, імунної реактивності та стійкості до патогенних мікроорганізмів.

Пребіотичні речовини, зокрема фрукто- та галактоолігосахариди, інулін, полідекстроза, лактулоза, сорбіт і ксиліт, розглядаються як перспективні сполуки, здатні не лише впливати на формування та підтримання здорового мікробіому кишечника, але й позитивно позначатися на стані шкіри [1].

Порушення мікробного балансу є характерною ознакою багатьох дерматологічних станів: акне, атопічного дерматиту, себорейного дерматиту, підвищеної чутливості та хронічної сухості шкіри [2, 3].

Традиційні косметичні засоби орієнтуються переважно на симптоматичний ефект (зволоження, пом'якшення, зниження подразнень), тоді як сучасна стратегія догляду передбачає вплив на мікробіоту як на фундаментальний регулятор стану шкіри. Це створює об'єктивну потребу в засобах, здатних м'яко і фізіологічно коригувати мікробний баланс [4, 5].

Пребіотики – одна з найбільш перспективних груп інгредієнтів для такої корекції. Вони вибірково стимулюють ріст корисних коменсалів, не пригнічуючи водночас власну мікрофлору. Особливе місце з-поміж них посідає Biolin P – пребіотичний комплекс на основі інуліну, отриманого з кореня цикорію. Його ефективність ґрунтується на здатності створювати сприятливі умови для розвитку захисних бактерій (*Staphylococcus epidermidis*, *Cutibacterium acnes* у нормобіотичному стані), одночасно обмежуючи колонізацію патогенами, такими як *Staphylococcus aureus* [6, 7].

Актуальність розробки кремів із пребіотиками визначається також змінами ринку й очікувань споживачів. Попит на натуральні, м'які, дерматологічно орієнтовані засоби зростає, а принцип «microbiome-friendly skincare» стає одним із провідних трендів косметології. Застосування Biolin P дозволяє створити продукт, який відповідає сучасним науковим уявленням про здорову шкіру та глобальному переходу до формул, що працюють з причинами дерматологічних порушень.

Сучасні дослідження підкреслюють перспективність застосування пребіотика Biolin P у складі косметичних кремів, оскільки він сприяє відновленню мікробіому шкіри, зменшенню подразнення та підтримці бар'єрної функції епідермісу [8].

Внесення Biolin P до складу косметичного крему дозволяє підсилити його доглядову дію та забезпечити довготривалий результат, оскільки вплив відбувається не на наслідки, а на одну з ключових причин дисбалансу шкіри. Крім того, пребіотичні комплекси добре поєднуються з типовими емульсійними системами типу «олія у воді», не знижуючи стабільності формули та не викликаючи подразнення, що робить їх безпечними навіть для чутливої або схильної до подразнення шкіри.

Реологічні дослідження є особливо важливими, є ключовим показником якості косметичних кремів, адже вони дозволяють оптимізувати структуру емульсії, забезпечити рівномірний розподіл активних компонентів і передбачити поведінку крему під час нанесення на шкіру, що є необхідним етапом для створення стабільного, ефективного та комфортного у використанні косметичного продукту [9, 10].

**Метою роботи** є визначення реологічних характеристик косметичного крему на основі пребіотика Biolin P з метою оцінки його в'язкості, структурної стабільності та плинності, що є критично важливим для забезпечення ефективності та безпечності продукту, прогнозування його фізичної стабільності під час зберігання та оптимізації споживчих властивостей.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були модельні зразки косметичного крему на основі пребіотика Biolin P, композиція яких складалася з основи (вода, гліцерин, кукурудзяний крохмаль), емоментів (Caprylic/Capric triglyceride, олія примули вечірньої, олія ши), емульгаторів та ко-емульгаторів (Emulsiphos, Montanov 202, Montanov 68, Olivem 1000, Montanov L), загусника (Lanol P), активних компонентів (ніацинамід, алантоїн, Aquaxyl, Biolip P, Д-пантенол, вітамін Е та консервант Nipaguard 9010). Для оцінки структурно-механічних властивостей дослідних зразків проводили вимірювання напруги зсуву та динамічної в'язкості на ротаційному віскозиметрі Brookfield DV-III Ultra (Brookfield Engineering Laboratories, США) із використанням шпинделя CPE-44Y («Cone/Plate»), на основі яких будували реограми течії в координатах «швидкість зсуву – напруга зсуву» (петлі гістерезису), залежність структурної в'язкості від прикладеної напруги зсуву та визначали реологічні оптимуми кремівих систем. Наважки зразків масою  $(0,5 \pm 0,05)$  г поміщали у вимірювальний пристрій ротаційного віскозиметра зі шпинделем «конус-плита» і проводили вимірювання за температури 25 та 32 °С. Реологічні показники визначали за дванадцятьма послідовно збільшуваних швидкостей зсуву в діапазоні  $0,2\text{--}500\text{ c}^{-1}$ , реєструючи показники індикаторного датчика для кожного вимірювання. Руйнування структури зразків проводили при різних швидкостях

протягом 10 хв, після чого обертання шпинделя зупиняли на 10 хв і повторно реєстрували показники за зменшення швидкостей зсуву, що дозволяло оцінити відновлення та тиксотропні властивості кремових систем. Усі реологічні вимірювання проводили у трьох паралельних повтореннях, для кожної швидкості зсуву значення динамічної в'язкості та напружності зсуву розраховували середнє значення.

**Результати та їхнє обговорення.** Профіль реологічної поведінки досліджуваних систем описується залежністю «напруга зсуву – градієнт швидкості зсуву». Напруга зсуву відображає механічне зусилля, необхідне для ініціації потоку, а межа плинності – мінімальне зусилля, за якого система переходить із твердоподібного (або структурованого) стану до плинного. У роботі реологічні дослідження виконували методом циклічної зміни швидкості зсуву: спочатку швидкість зсуву поступово збільшували (up-ramp), потім – зменшували (down-ramp) з тим самим кроком. За таких умов на графіку виникають дві криві – висхідна та низхідна, які утворюють петлю гістерезису. Такий підхід застосовують для виявлення тиксотропії систем [11, 12].

Вивчення реологічних властивостей кремів є критично важливим на етапі розроблення складу, оскільки вони визначають здатність продукту до рівномірного змішування та формування стабільної емульсії. Реологічні параметри, такі як в'язкість, плинність та пластичність, дозволяють оцінити взаємодію між

водною, жирною та активною фазами, що впливає на вибір оптимальної комбінації емульгаторів і загусників. Крім того, знання реологічних характеристик забезпечує правильний вибір технологічного обладнання: тип змішувача-гомогенізатора, конфігурацію мішалки (турбінна, інтенсивна диспергувальна мішалка типу Cowles тощо), частоту обертів та час змішування. Це дозволяє забезпечувати ефективне диспергування фаз, рівномірний розподіл активних компонентів та отримувати гомогенні, стабільні емульсії, що відповідає вимогам технологічного процесу виробництва. Такі реологічні дослідження дозволяють встановити взаємозв'язок між складом крему, його властивостями та технологічними параметрами процесу, що є необхідним для оптимізації виробництва і забезпечення високої якості кінцевого продукту. Склад та функціональне призначення компонентів модельних зразків косметичного крему на основі пребіотика Biolin P наведено в табл.

Результати визначення реологічних властивостей дослідних рецептур модельних зразків косметичного крему на основі пребіотика Biolin P за температури 25 та 32 °C наведено на рис. 1, 2. Температури 25 та 32 °C обрано як умови проведення реологічних досліджень для характеристики поведінки кремових систем у лабораторних умовах та під час технологічних операцій, а також оцінки їхніх фізико-механічних характеристик. Температура 25 °C відповідає стандартним умовам контролю реологічних

Таблиця

Рецептура модельних зразків косметичного крему на основі пребіотика Biolin P

Компонент	Функціональне призначення	Зразок				
		1	2	3	4	5
<i>Основа крему</i>						
Вода	Розчинник	+	+	+	+	+
Гліцерин	Зволоження	+	+	+	+	+
Кукурудзяний крохмаль	Абсорбент	+	+	+	+	+
<i>Емоменти, емульгатори, загусники</i>						
Caprylic/Capric triglyceride	Емомент	+	+	+	+	+
Emulsiphos	Емульгатор	-	+	-	-	-
Olivem 1000		+	+	+	-	-
Montanov 200		+	-	+	-	-
Montanov 68		-	-	-	+	+
Montanov L		-	-	-	+	+
Lanol P	Загусник	+	+	-	+	-
<i>Активні компоненти</i>						
Niacinamide	Заспокоєння, відновлення, підтримка бар'єрної функції	+	+	+	+	+
Алantoїн	Регенерація та протизапальна дія	+	+	+	+	+
Д-пантенол	Загоєння, відновлення	+	+	+	+	+
Aquaxyl	Глибоке зволоження	+	+	+	+	+
Biolip P	Пребіотик, протисвербіжна дія	+	+	+	+	+
Олія примули вечірньої	Зволоження, живлення	+	+	+	+	+
Олія ши	Емомент, захист	+	+	+	+	+
Вітамін Е	Антиоксидант	+	+	+	+	+
Nipaguard 9010	Консервант	+	+	+	+	+

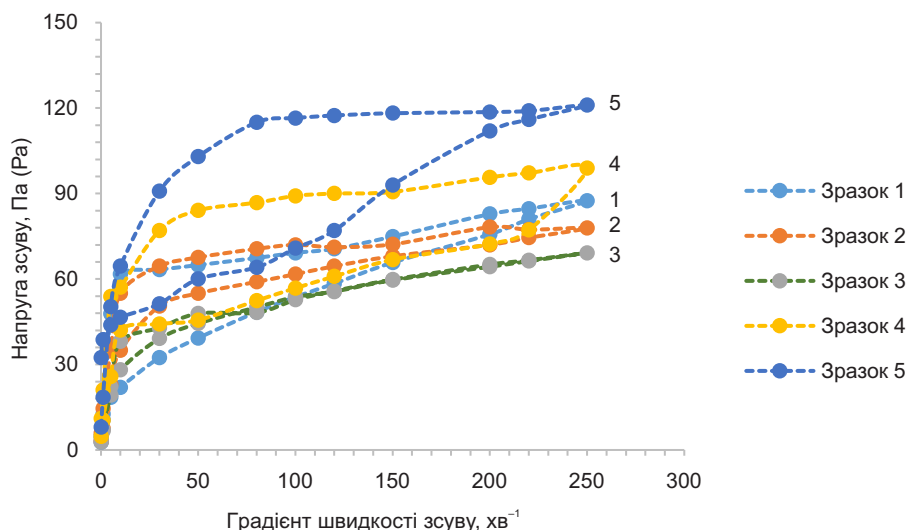


Рис. 1. Реологічні криві плинину модельних зразків крему за температури 25 °С

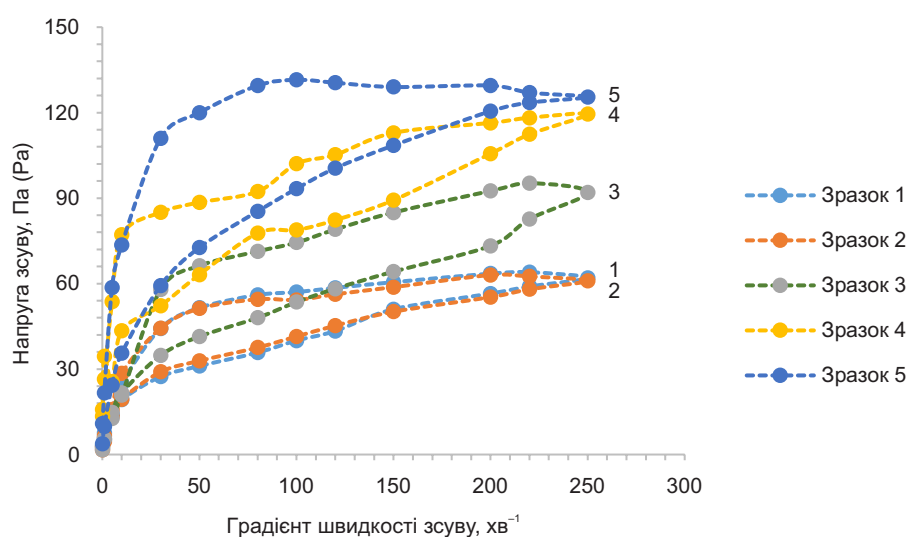


Рис. 2. Реологічні криві плинину модельних зразків крему за температури 32 °С

показників під час технологічних операцій (змішування, гомогенізації, фасування), тоді як температура 32 °С моделює температурний режим поверхні шкіри людини під час використання косметичного засобу. Порівняльний аналіз реологічних параметрів за цих температур дає змогу встановити вплив температури на структурно-механічні властивості емульсійних систем та обґрунтувати вибір рецептурних компонентів з урахуванням технологічної керованості і функціональної придатності крему.

Як видно з реологічних кривих плинину, наведених на рис. 1, за температури 25 °С зразки 2 та 3 демонструють високі тиксотропні властивості, тобто високу відновлюваність структури після механічного руйнування – висхідні та низхідні криві майже накладаються одна на одну і площа петлі гістерезису майже відсутня. Це свідчить, що найкращі структурно-механічні властивості мають зразки до складу яких введено емульгатори Emulsiphos, Olivem 1000 та Montanov 200, що здатні забезпечувати густу та стабільну структуру. Висока тиксотропність також має забезпечувати відчуття «м'якого» нанесення та стійкість текстури. Введення до складу крему загусника

Lanol P (зразок 3) призводить до збільшення петлі гістерезису, що свідчить про більш повільне руйнування системи і менш ефективне відновлення структури після механічного руйнування. Незадовільні тиксотропні результати встановлено для зразків 4 та 5, у складі яких було використано емульгатори Montanov 68 та Montanov L, а також загусник Lanol P. За температури 32 °С для всіх зразків спостерігається петля гістерезису. За збільшенням площі петель гістерезису дослідні зразки можна розташувати в такій послідовності: зразок 2 < зразок 1 < зразок 3 < зразок 4 < зразок 5, що свідчить про зменшення тиксотропності та більш повільного відновлення структури. Чим більшою є площа петлі гістерезису, тим повільніше система здатна відновити свою структуру після механічного руйнування.

Для косметичних кремів в'язкість є неньютонівською, тобто вона залежить від умов деформації або напруги зсуву. Динамічна в'язкість визначає опір матеріалу зсуву під дією прикладеної напруги. У системах з неньютонівським типом течії динамічна в'язкість зменшується за збільшення напруги зсуву (ефект зниження в'язкості за зсуву), що характерно

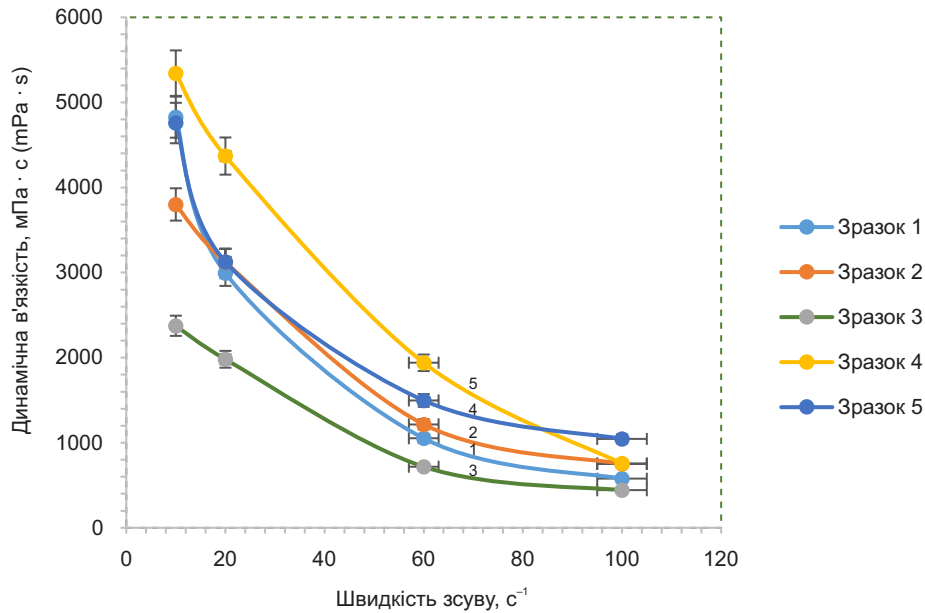


Рис. 3. Залежність динамічної в'язкості модельних зразків косметичних кремів від швидкості зсуву за температури 25 °С

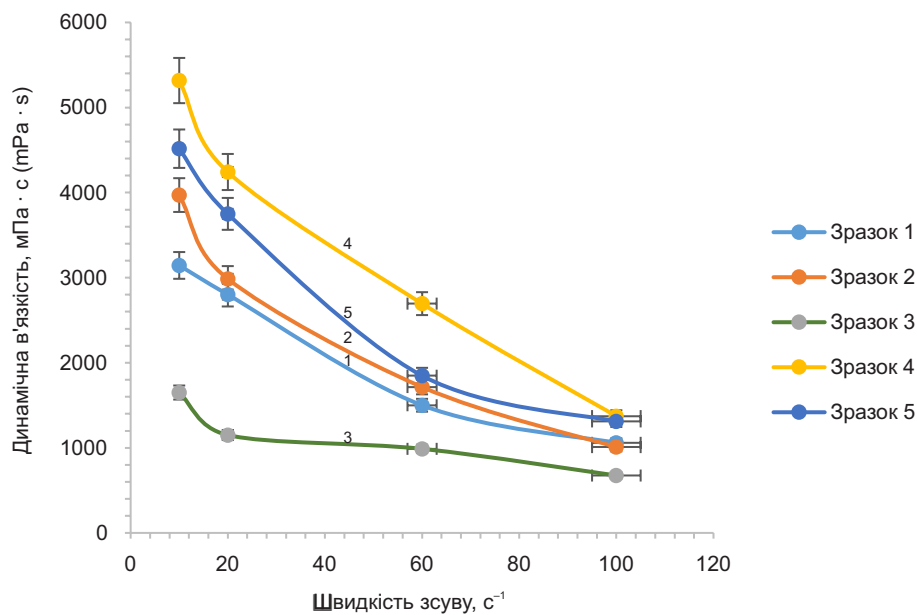


Рис. 4. Залежність динамічної в'язкості модельних зразків косметичних кремів від швидкості зсуву за температури 32 °С

для псевдопластичних або тиксотропних систем. Наступним етапом досліджень став аналіз залежності динамічної в'язкості від швидкості зсуву за температур 25 та 32 °С. Результати досліджень наведено на рис. 3 та 4.

Як видно з наведених даних, для зразків 2 та 3 початкова в'язкість за температури 25 °С лежить у межах 2300-3800 мПа·с, а за температури 32 °С спостерігається зменшення в'язкості до 1650-2950 мПа·с. Аналіз залежності динамічної в'язкості від швидкості зсуву свідчить про збереження характеру неньютонівської течії досліджуваних кремових систем у досліджуваному температурному інтервалі свідчить про те, що креми здатні до легкого нанесення, бо в'язкість є мірою супротиву переміщення шарів

дисперсної системи один до іншого. Для зразка 1 встановлено початкову в'язкість 4800 мПа·с за температури 25 °С та 3100 мПа·с за температури 32 °С. Було встановлено, що зміна температури майже не впливає на початкову в'язкість для зразків і лежить у межах 4500-5300 мПа·с. Водночас така висока в'язкість може ускладнювати нанесення крему на шкіру, що є негативним фактором з погляду споживчих властивостей. Реологічні властивості косметичних кремів (в'язкість, плинність, тиксотропія тощо) мають ключове значення для розроблення складу, оскільки вони визначають низку важливих характеристик продукту, забезпечуючи збереження однорідності емульсії та рівномірний розподіл активних компонентів.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Реологічні дослідження кремів на основі пребіотика Biolin P показали, що їхні структурно-механічні властивості значною мірою залежать від комбінації емульгаторів і загусників. Найкращі тиксотропні властивості та здатність до швидкого відновлення структури після механічного руйнування були встановлені для зразків з емульгаторами Emulsi-phos, Olivem 1000 та Montanov 200. Уведення загусника Lanol P призводить до збільшення петлі гістерезису, що свідчить про більш повільне відновлення структури після механічного впливу, зменшуючи тиксотропність крему. Зразки кремів демонструють неньютонівську поведінку: динамічна в'язкість зменшується у разі зростання напруження зсуву, що забезпечує

легке нанесення та комфортне розподілення на шкірі. Установлено, що оптимальними є значення початкової в'язкості дослідних зразків у межах 2300-3800 мПа·с. Збільшення початкової в'язкості до 4500-5300 мПа·с забезпечує певну температурну стабільність. Водночас надто висока в'язкість може ускладнювати нанесення на шкіру, що слід враховувати для оптимізації рецептур. Визначення реологічних характеристик досліджуваних кремів дозволяють оцінити структурну стабільність, плинність і тиксотропність, що є критично важливим для забезпечення рівномірного розподілу активних компонентів, прогнозування поведінки продукту під час нанесення та оптимізації технологічного процесу виробництва.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Євстаф'єва А. Д. Лікування шкірних захворювань пробіотиками і пребіотиками. *Глобальні виклики та інновації: шляхи розвитку сучасної науки* : матеріали I Міжнар. наук. конф., м. Чернівці, 15 берез. 2024 р. Чернівці : МЦНД, 2024. С. 156–157. DOI: 10.13140/RG.2.2.20752.52481.
2. The role of skin microbiota in facial dermatoses and related factors: a narrative review / I. Ferček et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26(18). P. 8857. DOI: 10.3390/ijms26188857.
3. Microbiome and postbiotics in skin health / S. K. Prajapati et al. *Biomedicines*. 2025. Vol. 13(4). P. 791. DOI: 10.3390/biomedicines13040791.
4. Advances in microbiome-derived solutions and methodologies are founding a new era in skin health and care / A. Gueniche et al. *Pathogens*. 2022. Vol. 11. P. 121. DOI: 10.3390/pathogens11020121.
5. Bioprospecting the skin microbiome: advances in therapeutics and personal care products / K. Nicholas-Haizelden et al. *Microorganisms*. 2023. Vol. 11. P. 1899. DOI: 10.3390/microorganisms11081899.
6. Topical probiotics: more than a skin deep / M. Habeebuddin et al. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14(3). P. 557. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030557.
7. Microbiome modulation as a therapeutic approach in chronic skin diseases / K. Polak et al. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9(10). P. 1436. DOI: 10.3390/biomedicines9101436.
8. Narbutt J., Bednarski I. A., Lesiak A. The effect of an emollient with benfothiamine and Biolin prebiotic on the improvement of epidermal skin function. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2016. Vol. 33(3). P. 224–231. DOI: 10.5114/ada.2016.60616.
9. Штрімайтіс О. В., Кухтенко О. С., Солдатов Д. П. Визначення реологічних параметрів гелів, що застосовуються для лікування дерматологічних захворювань шкіри. *Вісник фармації*. 2025. № 1(109). С. 9–16. DOI: 10.24959/nphj.25.168.
10. Application of D-optimal experimental design method to optimize the formulation of O/W cosmetic emulsions / J. Djuris et al. *International Journal of Cosmetic Science*. 2014. Vol. 36(1). P. 79–87. DOI: 10.1111/ics.12099.
11. Sharma S., Shankar V., Joshi Y. M. Viscoelasticity and rheological hysteresis. *Journal of Rheology*. 2023. Vol. 67(1). P. 139–155. DOI: 10.1122/8.0000462.
12. Fabrication of thixotropic polymeric gel system and its gelation mechanism / Z. Zhang et al. *Polymers*. 2025. Vol. 17(17). P. 2397. DOI: 10.3390/polym17172397.

## REFERENCES

1. Yevstafieva, A. D. (2024). Likuvannia shkirnykh zakhvoriuvan probiotykyamy i prebiotykyamy. In *Hlobalni vyklyky ta innovatsii: shliakhy rozvytku suchasnoi nauky* (p. 156–157). MTsND. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.20752.52481>
2. Ferček, I., Ozretić, P., Zanze, L., Zoričić, Z., Dolački, L., Čivljak, R., & Lugović-Mihic, L. (2025). The role of skin microbiota in facial dermatoses and related factors: A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 8857. <https://doi.org/10.3390/ijms26188857>
3. Prajapati, S. K., Lekkala, L., Yadav, D., Jain, S., & Yadav, H. (2025). Microbiome and postbiotics in skin health. *Biomedicines*, 13(4), 791. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040791>
4. Gueniche, A., Perin, O., Bouslimani, A., Landemaine, L., Misra, N., Cupferman, S., Aguilar, L., Clavaud, C., Chopra, T., & Khodr, A. (2022). Advances in microbiome-derived solutions and methodologies are founding a new era in skin health and care. *Pathogens*, 11, 121. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020121>
5. Nicholas-Haizelden, K., Murphy, B., Hoptroff, M., & Horsburgh, M. J. (2023). Bioprospecting the skin microbiome: Advances in therapeutics and personal care products. *Microorganisms*, 11, 1899. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081899>
6. Habeebuddin, M., Karnati, R. K., Shiroorkar, P. N., Nagaraja, S., Asdaq, S. M. B., Anwer, K., & Fattepur, S. (2022). Topical probiotics: More than a skin deep. *Pharmaceutics*, 14(3), 557. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030557>
7. Polak, K., Jobbágy, A., Muszyński, T., Wojciechowska, K., Frańczak, A., Bánvölgyi, A., Bergler-Czop, B., & Kiss, N. (2021). Microbiome modulation as a therapeutic approach in chronic skin diseases. *Biomedicines*, 9(10), 1436. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101436>
8. Narbutt, J., Bednarski, I. A., & Lesiak, A. (2016). The effect of an emollient with benfothiamine and Biolin prebiotic on the improvement of epidermal skin function. *Postępy Dermatologii i Alergologii*, 33(3), 224–231. <https://doi.org/10.5114/ada.2016.60616>

9. Shtrimaitis, O. V., Kukhtenko, O. S., & Soldatov, D. P. (2025). Vyznachennya reolohichnykh parametru heliv, shcho zastosovuyutsya dlya likuvannya dermatolohichnykh zakhvoryuvan' shkiry. *Visnyk farmatsiyi*, 1(109), 9–16. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.168>
10. Djuris, J., Vasiljevic, D., Jokic, S., & Ibric, S. (2014). Application of D-optimal experimental design method to optimize the formulation of O/W cosmetic emulsions. *International Journal of Cosmetic Science*, 36(1), 79–87. <https://doi.org/10.1111/ics.12099>
11. Sharma, S., Shankar, V., & Joshi, Y. M. (2023). Viscoelasticity and rheological hysteresis. *Journal of Rheology*, 67(1), 139–155. <https://doi.org/10.1122/8.0000462>
12. Zhang, Z., Geng, Y., Wang, R., Yan, Z., Sun, M., Meng, S., Zhang, Y., Yang, H., Li, Y., & Zhu, Y. (2025). Fabrication of thixotropic polymeric gel system and its gelation mechanism. *Polymers*, 17(17), 2397. <https://doi.org/10.3390/polym17172397>

---

**Відомості про авторів:**

**Г. В. Тарасенко**, кандидат технічних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: tarasenko.gv@knutd.com.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-7322>

**А. С. Рибчич**, магістр кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: aribchich15@gmail.com

**О. О. Салій**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: elenasaliy1717@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

**В. В. Страшний**, доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: strashniy.vv@knutd.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9188-1821>

**М. Е. Попова**, аспірантка кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: riia@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2579-0331>

**Information about the authors:**

**H. V. Tarasenko**, Candidate of Technical Sciences (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: tarasenko.gv@knutd.com.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-7322>

**A. S. Rybchych**, Master's student of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: aribchich15@gmail.com

**O. O. Saliy**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: elenasaliy1717@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

**V. V. Strashnyi**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Head of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: strashniy.vv@knutd.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9188-1821>

**M. E. Popova**, PhD student of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: riia@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2579-0331>

Дата першого надходження: 12.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.02.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

О. А. Струк, А. М. Дмитрів, Н. М. Посацька

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

## Технологічні та фізико-хімічні показники ягід *Ribes rubrum* L. сорту Ровада

Цінним джерелом біологічно активних речовин (БАР) є лікарська рослинна сировина (ЛРС) смородини червоної (*Ribes rubrum* L.) з родини агрусових (*Grossulariaceae*). Сировина *Ribes rubrum* L. має багатий хімічний склад і виявляє діуретичні, протизапальні, жовчогінні та вітамінізувальні властивості. Актуальним є проведення фармакогностичного дослідження *Ribes rubrum* L. як перспективної сировини для офіційної медицини.

**Мета** – проведення комплексного фармакогностичного аналізу лікарської рослинної сировини *Ribes rubrum* L., зокрема визначення її технологічних і фізико-хімічних властивостей, а також оцінка вмісту полісахаридів і пектинових речовин у відібраних зразках.

**Матеріали та методи.** Для проведення дослідження було обрано ягоди та листя смородини червоної (*Ribes rubrum* L.) сорту Ровада. Оцінка технологічних показників сировини полягала у визначенні маси свіжих і висушених ягід, об'єму соку, отриманого методом відтискання, а також маси свіжого і висушеного шроту за допомогою гравіметричного методу. Вміст вільних органічних кислот визначали згідно з фармакопейним методом, тоді як кількість водорозчинних полісахаридів (ВРПС) та пектинових речовин (ПР) у ягодах оцінювали гравіметрично.

**Результати та їхнє обговорення.** Сорт червоної смородини Ровада (*Ribes rubrum* L.) належить до найбільш поширених і господарсько цінних сортів. У межах дослідження проведено кількісне визначення вмісту вільних органічних кислот у зразках лікарської рослинної сировини. Установлено, що середня урожайність ягід з одного куща цього сорту становить 3,96 кг. Було оцінено основні технологічні показники ягід, а також визначено вміст пектинових речовин, що підтверджує доцільність використання ягід смородини червоної як перспективної сировини для отримання природних сорбентів та джерела розчинних харчових волокон.

**Висновки.** Отримані дані свідчать, що ягоди смородини червоної сорту Ровада є перспективною сировиною для виготовлення природних сорбентів. Завдяки високому вмісту БАР та пектинових компонентів ця сировина має значний потенціал для використання у виробництві функціональних харчових продуктів, дієтичних добавок та фармацевтичних препаратів, спрямованих на поліпшення травлення, виведення токсичних речовин та загальне зміцнення організму.

**Ключові слова:** *Ribes rubrum* L.; смородина червона; сорт Ровада; технологічні показники сировини; біологічно активні речовини; лікарська рослинна сировина; водорозчинні полісахариди; пектинові речовини; природні сорбенти; ягоди.

O. A. Struk, A. M. Dmytriv, N. M. Posatska  
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

### Technological and physicochemical parameters of “Rovada” *Ribes rubrum* L. berries

The medicinal plant raw material (MPRM) of red currant (*Ribes rubrum* L.) belonging to the gooseberry family (*Grossulariaceae*) is a valuable source of biologically active substances (BAS). The raw material of *Ribes rubrum* L. has a rich chemical composition and exhibits diuretic, anti-inflammatory, choleric, and vitaminizing properties. It is relevant to conduct a pharmacognostic study of *Ribes rubrum* L. as a promising raw material for official medicine.

**Aim.** To perform a comprehensive pharmacognostic analysis of the MPRM of *Ribes rubrum* L., in particular, determine technological and physicochemical properties, as well as assess the content of polysaccharides and pectic substances in the samples selected.

**Materials and methods.** Berries and leaves of “Rovada” *Ribes rubrum* L. were selected for the study. To evaluate the technological parameters of the raw material, the mass of fresh and dried berries, the juice volume obtained by pressing, as well as fresh and dried pomace were determined using the gravimetric method. The content of free organic acids was determined according to the pharmacopoeial method. The content of water-soluble polysaccharides (WSPS) and pectic substances (PS) in *Ribes rubrum* L. berries was assessed gravimetrically.

**Results.** “Rovada” red currant is one of the most widespread and economically valuable varieties. During the study, the content of free organic acids in the samples of the MPRM was quantitatively determined. It was found that the average berry yield per bush of “Rovada” red currant amounted to 3.96 kg. The main technological parameters of the berries were evaluated, and the content of pectic substances was determined, indicating the feasibility of using red currant berries as a promising raw material for obtaining natural sorbents and a source of soluble dietary fiber.

**Conclusions.** The results obtained indicate that “Rovada” red currant berries are a promising raw material for the production of natural sorbents. Due to the high content of BAS and pectic substances, this raw material has a significant potential for use in the production of functional food products, dietary supplements, and pharmaceuticals aimed at improving digestion, eliminating toxic substances, and overall strengthening of the body.

**Keywords:** *Ribes rubrum* L.; red currant; “Rovada” cultivar; technological parameters of the raw material; biologically active substances; medicinal plant raw material; water-soluble polysaccharides; pectic substances; natural sorbents; berries.

**Вступ.** Пошук і створення нових лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) залишається важливим завданням сучасної фармації, особливо в умовах війни, коли значні території України є замінованими або забрудненими. Одним із пріоритетів є виявлення альтернативних джерел біологічно активних речовин (БАР) для розроблення нових лікарських засобів. Такими джерелами можуть бути рослини, які не потребують спеціальних умов вирощування та стійкі до різних кліматичних факторів. Особливо цінною є ЛРС смородини червоної (*Ribes rubrum* L.) родини Агрусові (*Grossulariaceae*), що широко розповсюджена в Україні та відзначається невибагливістю. Її корисні властивості відомі з давніх часів: сировина містить багатий комплекс біологічно активних компонентів і виявляє сечогінну, протизапальну, жовчогінну, потогінну та вітамінну дію. Тому актуальним є фармакогностичне дослідження ЛРС *Ribes rubrum* L. як перспективного джерела для офіційної медицини.

**Мета** – фармакогностичний аналіз ягід смородини червоної, визначення технологічних показників ягід та вмісту полісахаридів і пектинових речовин у досліджуваних зразках, які є природними сорбентами та джерелом розчинних волокон.

*Ribes rubrum* L. (порічки червоні, смородина червона) – кущ заввишки до 2 м. Багаторічний чагарник, що широко культивується для отримання ягід. Листки 5-лопатові, чергові, широкояйцеподібні або округлі, розміщуються спірально на стеблі, краї листової пластинки нерівномірно зубчасті. Зверху листок гладкий, а з нижнього краю опушений. Квітки дрібні, жовто-зеленуваті, зібрані у повислу китицю, в кожній з яких міститься 10-20 квіток. Квітки без запаху. Цвіте у травні-червні. Плоди червоні, круглі, гладкі ягоди діаметром до 12 мм. Плоди зібрані у китиці по 4-10 шт. у кожній. Плоди соковиті, кислі на смак, містять декілька насінин. Ягоди досягають у кінці червня-липні. Поширена *Ribes rubrum* L. в Україні, Європі та Америці і має попит у садівників через стійкість до посухи, шкідників, зимостійкість, високу продуктивність тощо. У дикому вигляді зустрічається рідко, часто культивується у садах [1-3].

*Ribes rubrum* L. за кількісним вмістом БАР багата і різноманітна, сировина застосовується у медицині та харчовій промисловості. Основними сполуками ягід є вітаміни, органічні кислоти, флавоноїди і антоціани, пектинові речовини, неорганічні елементи, таніни, клітковина, вуглеводи та фітонциди [4]. Аскорбінова кислота (вітамін С – 400 мг%) підтримує імунну систему, виявляє антиоксидантну активність [5, 6]. Вітаміни групи В, а саме тіамін ( $B_1$ ) 0,01 мг%, рибофлавін ( $B_2$ ) 0,02 мг%, ніацин ( $B_3$ ) та піридоксин ( $B_6$ ), підтримують нервову систему та є важливими для метаболічних процесів живого організму [6]. Токоферол (вітамін Е) захищає клітини організму від окисного стресу [6]. Каротиноїди (вітамін А) сприяють здоров'ю шкіри, слизових оболонок та підтримують зір [6]. Ягоди смородини червоної багаті на органічні кислоти (до 3,6 мг%), а саме: на лимонну кислоту,

що забезпечує кислий смак та покращує травлення, виявляє вибілювальну дію на шкіру; на яблучну кислоту, яка підтримує кислотно-лужний баланс організму людини, та винну кислоту, що покращує травлення [6-8].

Ягоди містять антоціани (до 5,5 мг%), які є природними пігментами, що забезпечують червоний колір; виявляють антиоксидантну дію, захищають організм людини від вільних радикалів та знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань [9].

Основний флавоноїд (до 4 мг %) ягід смородини червоної – кверцетин, виявляє антиоксидантні та протизапальні властивості [9]. Пектинові речовини (до 1,2 мг%), які містяться в ягодах, покращують травлення, виводять токсини з організму. Клітковина ягід сприяє нормалізації роботи кишечника та покращанню травлення [10].

Ягоди смородини червоної містять основні макрота мікроелементи, що є необхідними для функціонування живого організму та підтримки гомеостазу в цілому [11]. Вміст пектинових речовин (ПР) в ягодах смородини червоної сприяє профілактиці атеросклерозу, оскільки вони зв'язують холестерин [12, 13]. Свіжий вичавлений сік з ягід *Ribes rubrum* L. сприяє очищенню організму від токсинів та шкідливих солей (Sherenhovi, 2011) [12, 13].

У харчовій промисловості використовують ягоди *Ribes rubrum* L. у кулінарії для приготування желе, джемів, мармеладів, соків, компотів, вина, а також використовують у свіжому вигляді [12, 13].

Селекцією видів *Ribes rubrum* L. в Україні займався Інститут садівництва НААН і його регіональні структурні підрозділи та кафедра садівництва імені професора В. Л. Симиренка Національного університету біоресурсів і природокористування (НУБіП) України [14].

Враховуючи морфологічні особливості рослини, *Ribes rubrum* L. є важливою для селекційних та агрономічних досліджень, оскільки визначення морфологічних показників, таких як розмір, структура та колір ягід, дозволяє оцінити якість та потенційний комерційний інтерес сорту. Зокрема, у дослідженнях (М. А. Бронувицька, 2013 та ін.) підкреслюється роль морфологічних показників для ідентифікації оптимальних умов вирощування та поліпшення характеристик плодів [7, 12, 15].

Розуміння технологічних характеристик ягід *Ribes rubrum* L. дозволяє вдосконалити процеси зберігання, транспортування та оброблення плодів, підвищуючи економічну ефективність та збереження якості продукції [10].

ВРПС і ПР мають важливе значення для харчової та фармацевтичної промисловості завдяки своїм структурно-механічним властивостям. ПР є природними загусниками і стабілізаторами в харчовій промисловості [16]. Вивчення вмісту ВРПС і ПР *Ribes rubrum* L. сприяє поглибленому розумінню харчової цінності ягід і дозволяє розробити рекомендації щодо їхнього застосування. Пектин ягід є цінним ресурсом для харчової та фармацевтичної галузей,

оскільки забезпечує структуру і стабільність продукту [10, 12].

Отже, вивчення морфологічних характеристик, технологічних показників і хімічного складу ягід сорту Ровада є важливим не тільки для подальшої селекції, але й для оптимізації умов вирощування та переробки сировини.

**Матеріали та методи.** Для оцінки продуктивності *Ribes rubrum* L. сорту Ровада, вирощеного в ґрунтово-кліматичних умовах Львівської області (с. В'язова), проведено комплексне дослідження показників урожайності. Визначення маси плодів здійснювали шляхом зважування з використанням електронних ваг. З метою визначення вагових характеристик було відібрано ягоди найбільшого розміру, встановлено їхню середню масу, а також визначено масу однієї китиці. Урожайність з одного куща оцінювали шляхом збору та зважування загальної маси плодів, отриманих з дослідного рослинного екземпляра. Отримані дані дали змогу об'єктивно охарактеризувати агрономічні показники сорту Ровада в умовах проведення дослідження.

Об'єктами дослідження були свіжі та висушені ягоди, а також листя *Ribes rubrum* L. сорту Ровада. Заготівлю лікарської рослинної сировини здійснювали у червні 2024 року.

Визначення технологічних характеристик сировини проводили за кількома напрямками. Гравіметричним методом визначали кількісні показники виходу: масу свіжої та висушеної сировини, вихід соку, а також масу шроту (свіжого та висушеного). На основі отриманих даних розраховували коефіцієнт технологічних втрат. Паралельно, згідно з вимогами ДФУ, визначали індекс набухання подрібненої сировини. Результати наведено як середнє арифметичне трьох паралельних вимірювань

Індекс набухання сировини визначали за методикою ДФУ: точну наважку подрібненої сировини (1,0 г) поміщали у мірний циліндр об'ємом 25 мл із притертою пробкою. Сировину заливали 25 мл води очищеної за кімнатної температури. Циліндр закривали і періодично перевертали протягом 1 год. Сировину залишали для набухання на 4 год. Після завершення набухання об'єм набухлої сировини (V) вимірювали у градуйованому циліндрі. Розраховували за формулою:  $ИН = V / m$ , де V – об'єм набухлої сировини (мл); m – маса сухої сировини (г).

Кількісне визначення вмісту вільних органічних кислот у досліджуваній сировині проводили за фармакопейною методикою [17]. Вміст водорозчинних полісахаридів (ВРПС) і пектинових речовин (ПР) у ягодах *Ribes rubrum* L. визначали гравіметричним методом відповідно до літературних даних [18].

**Результати та їхнє обговорення.** До Державного реєстру сортів рослин, придатних для поширення в Україні, станом на 6.09.2024 рік занесено 23 сорти *Ribes rubrum* L. [19].

Різні сорти *Ribes rubrum* L. розрізняють за певними ознаками, такими як тип галузнення куща, положення бруньки відносно пагона, форма верхівки

бруньки, співвідношення довжини і ширини листової пластинки, викривлення чашечки квітки, розмір та форма плодових ягід, довжина ніжки, на якій розміщені плодові ягоди [20, 21].

*Ribes rubrum* L. сорт Ровада має високу урожайність (до 10 кг ягід з одного куща за сезон) і є морозостійким, може витримувати температуру до -30 °С. Кущі розлогі та рослі. Ягоди великого розміру і важать у середньому 0,6 г. Урожай ягід збирають на початку липня [20, 21].

Об'єктами дослідження (табл. 2) ми обрали ягоди та листя *Ribes rubrum* L. сорту Ровада. *Ribes rubrum* L. сорт Ровада голандського походження, який належить до найпоширеніших сортів смородини червоної. Сорт відрізняється стійкістю до хвороб.

Нами було детально встановлено морфологічні ознаки досліджуваного сорту Ровада смородини червоної. Рослина являє собою високорослий кущ з корою темно-буро-сірого відтінку. Бруньки мають вузькозагострену форму і світло-коричневе забарвлення. Листки черешкові, чергово розміщені на пагоні та характеризуються п'ятьма лопатями, мають насичено темно-зелений колір, край – великозубчастий, а сама форма листка асиметрична. Під час проведення вимірювань були зафіксовані такі середні параметри: довжина листка становила 16,80 см, а ширина – 14,90 см. Ці дані є основою для подальшої фармакогностичної ідентифікації цієї сировини. Ягоди мають виражений кислий смак, який залежить від вмісту органічних кислот.

Результат визначення вмісту вільних органічних кислот у досліджуваних зразках *Ribes rubrum* L. наведено в табл. 1.

Результати вивчення вмісту вільних органічних кислот у досліджуваних зразках сировини смородини червоної сорту Ровада свідчать, що вміст у листках – 0,16 %, а в сушених плодах – 1,22 % відповідно.

Характеристику урожайності ягід смородини червоної сорту Ровада наведено в табл. 2.

Урожайність смородини червоної сорту Ровада є значною і становить до 3,96 кг ягід з одного куща (дослідження проводились на кущах 5-річного віку). Ягоди належать до великоплідних форм із середньою

Таблиця 1

Вміст вільних органічних кислот у досліджуваних зразках *Ribes rubrum* L. сорту Ровада

Досліджуваний зразок	Вміст суми вільних органічних кислот, % $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$
Листя	0,16 $\pm$ 0,0094
Сушені плоди	1,22 $\pm$ 0,0093

Таблиця 2

Урожайність ягід *Ribes rubrum* L. сорту Ровада

Маса ягоди, г		Маса китиці, г	Урожайність з 1 куща, кг
середня	максимальна		
0,54	0,75	5,36	3,96 кг

масою 0,54-0,75 г. Смак плодів характеризується як виражений кисло-солодкий.

Технологія сушіння вимагає контролю температури для збереження БАР: процес починають за температури 35 °С і поступово підвищують її до 65 °С. Ключова вимога – не допустити пересушування сировини з метою збереження її кінцевих якісних характеристик.

Було здійснено визначення технологічних характеристик ягід *Ribes rubrum* L. сорту Ровада та досліджено вміст ПР, які належать до природних сорбентів і є важливим джерелом розчинних харчових волокон. ПР мають значну біологічну цінність, оскільки сприяють нормалізації функціонування шлунково-кишкового тракту, зниженню рівня холестерину в крові та виведенню токсичних сполук з організму завдяки вираженим сорбційним властивостям. Крім того, ПР характеризуються антиоксидантною, антибактеріальною та протидіабетичною активністю. Завдяки цим властивостям ПР широко застосовуються в харчовій промисловості, медицині та косметології. Відомо, що найбільший вміст ПР зосереджений саме в ягодах, тому було проведено дослідження їхнього вмісту в ягодах *Ribes rubrum* L., а також у шроті після віджимання соку, з метою обґрунтування можливості раціонального використання побічних продуктів переробки.

У межах дослідження також визначено технологічні характеристики ягід *Ribes rubrum* L. з метою встановлення кількісних співвідношень між основними продуктами їхньої переробки. Зокрема визначали масу свіжої сировини, порівнювали її з масою висушених ягід, а також з масою шроту, отриманого після віджимання соку зі свіжозібраних плодів. Отримані результати необхідні для обґрунтування підходів до оптимізації технологічного процесу й упродовження принципів безвідходного виробництва.

Зі свіжозаготовленої сировини *Ribes rubrum* L. шляхом висушування та пресування було одержано три типи дослідних зразків: сушені плоди, сік та шрот. Кількісні показники кінцевого виходу отриманих фракцій наведено в табл. 3.

Наші дослідження дозволили визначити ключові технологічні характеристики переробки ягід *Ribes rubrum* L. сорту Ровада. За механічного віджимання свіжих плодів смородини червоної встановлено, що вихід нативного соку складає 52 %, а шроту, який є вторинною сировиною, – 40 %. Рівень сукупних технологічних втрат у процесі переробки – 8 %. Втрата в масі від висушування ягід – 74 %. Цей показник відображає високий ступінь гідратації тканин плодів. Відповідно, вихід сухої сировини (сушених ягід) після видалення вільної та зв'язаної вологи становить 26 % від початкової маси.

Наступним кроком стало визначення сорбційних властивостей сировини: ми провели оцінку індексу набухання для різних форм сировини *Ribes rubrum* L., результати якої наведено в табл. 4.

Наші вимірювання індексу набухання досліджуваної сировини *Ribes rubrum* L. дозволили встановити

Таблиця 3

## Кількісні показники кінцевого виходу отриманих фракцій

Об'єкт дослідження	Вихід від маси свіжої сировини, %
Свіжі ягоди (вихідна сировина)	100 ± 0,02
Сік нативний (рідка фракція)	52 ± 0,11
Вихід шроту (твердий залишок)	40 ± 0,01
Технологічні втрати (під час пресування)	8 ± 0,02
Втрата в масі під час висушування (волога)	74 ± 0,29
Вихід сухої сировини (висушені плоди)	26 ± 0,30

Таблиця 4

Показники набухання досліджуваних зразків *Ribes rubrum* L.

Сировина	Індекс набухання
Висушені ягоди	9
Порошок висушених ягід	8
Висушений шрот	7
Порошок з висушеного шроту	6

її сорбційну здатність. Було встановлено, що висушені ягоди смородини червоної мали індекс набухання 9, тоді як висушений шрот – 7; подрібнення сировини призводить до зниження сорбційної ємності: після подрібнення сировини на порошок індекс набухання зменшився на одиницю для обох зразків (порошок висушених ягід – 8; порошок з висушеного шроту – 6). Це свідчить про те, що інтенсивна механічна деструкція (подрібнення) спричиняє порушення просторової структури високомолекулярних полісахаридів. Руйнування довгих полімерних ланцюгів знижує їхню гідрофільність та сорбційну здатність, що призводить до зменшення водоутримувальної здатності сировини. Порівняння початкових індексів набухання ягід 9 та шроту 7 дозволяє зробити висновок, що значна втрата ПР та інших розчинних полісахаридів відбувається вже на етапі отримання соку, оскільки частина їхніх гідролоїдів переходить у рідку фазу.

Нами було вивчено вміст ВРПС та ПР ягід *Ribes rubrum* L. гравіметричним методом [18]. Результати вмісту ВРПС та ПР ягід *Ribes rubrum* L. наведено у табл. 5.

У результаті проведеного дослідження нами було визначено вміст ВРПС у висушених ягодах смородини червоної 4,96 %, у шроті – 5,66 %. Вміст ПР становив у висушених ягодах – 2,62 %, у шроті – 3,71 %. Аналіз отриманих даних свідчить, що найбільша концентрація обох полісахаридних фракцій зосереджена у шроті ягід смородини червоної. Вміст ВРПС у шроті на 14 %, а ПР на 41 % вищий порівняно з цілими висушеними плодами. Така закономірність пояснюється тим, що основна частина

Таблиця 5

Вміст фракцій ВРПС та ПР у ЛРС *Ribes rubrum* L.

Сировина	Вміст фракції полісахаридів, % $\bar{x} \pm \bar{x}, n = 9$	
	ВРПС	ПР
Висушені ягоди	4,96 ± 0,03	2,62 ± 0,02
Шрот з ягід	5,66 ± 0,04	3,71 ± 0,04

полісахаридів локалізована в клітинних стінках екзокарпію (шкірки) та мезокарпію плодів. Під час отримання соку більшість цукрів та органічних кислот переходить у рідку фазу, тоді як високомолекулярні сполуки залишаються у твердому залишку (шроті). Тобто шрот є більш концентрованим джерелом полісахаридного комплексу.

Проведення фармакогностичного аналізу ЛРС смородини червоної, визначення технологічних показників ягід і вмісту полісахаридів та ПР у досліджуваних зразках сировини, які є природними сорбентами та джерелом розчинних волокон, важливо для розуміння потенціалу ЛРС як природного сорбенту.

Проведені дослідження дозволили кількісно оцінити технологічні характеристики і полісахаридний склад плодів *Ribes rubrum* L. сорту Ровада. Визначений високий вміст сухого залишку (26 %) та значна концентрація полісахаридних фракцій (ВРПС – до 5,66 %, ПР – до 3,71 %) у шроті обґрунтовують доцільність використання цієї сировини як джерела природних сорбентів. Висока кислотність та специфічні органолептичні властивості плодів зумовлюють необхідність урахування цих чинників у розробці готових лікарських форм та продуктів функціонального харчування для забезпечення їхньої стабільності.

Під час дослідження було визначено, що *Ribes rubrum* L. містить значну кількість ВРПС та ПР. Дослідження показали, що вміст ВРПС та ПР в ягодах *Ribes rubrum* L. сорту Ровада відповідає рівням, що дозволяють вважати цю сировину перспективною для використання у медицині та харчовій промисловості.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** У результаті проведених досліджень було встановлено основні морфологічні показники для листя і технологічні характеристики переробки ягід *Ribes rubrum* L. (смородини червона) сорту Ровада.

Визначено, що цей сорт характеризується високою врожайністю – у середньому 3,96 кг ягід з одного куща, що свідчить про його високу господарську цінність.

Під час аналізу технологічних показників сировини визначено кількісне співвідношення між свіжими плодами, висушеною сировиною та продуктами пресування (соком і шротом). Під час отримання соку зі свіжих ягід визначено, що вихід нативного соку становить 52 %, а шроту – 40 %. Сукупні технологічні втрати (залишки соку на фільтрах та механічні відходи) не перевищували 8 %.

У процесі висушування плодів до повітряно-сухого стану визначено, що втрата в масі становить 74 %, що обумовлено інтенсивним видаленням вологи, відповідно, кінцевий вихід висушених ягід – 26 % від початкової маси свіжої сировини.

Вивчення сорбційних властивостей показало, що індекс набухання висушених ягід дорівнює 9, тоді як для висушеного шроту – 7. Установлено, що механічне подрібнення призводить до зниження індексу набухання на одну одиницю як для ягід, так і для шроту (відповідно 8 та 6), що свідчить про руйнування довгих полісахаридних ланцюгів у процесі шліфування. Зниження цього показника у шроті відносно ягід вказує на часткову втрату ПР під час віджимання соку.

Проведене кількісне визначення засвідчило, що вміст ВРПС у висушених ягодах становить 4,96 %, тоді як у шроті – 5,66 %. Вміст ПР у висушених ягодах 2,62 %, а у шроті – 3,71 %.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що шрот смородини червоної є перспективним вторинним продуктом переробки завдяки високому вмісту ВРПС та ПР.

**Перспектива подальших досліджень** полягає у розширенні спектра фармакогностичних і фізико-хімічних досліджень сировини *Ribes rubrum* L. для вивчення впливу умов вирощування та сушіння на якість ягід. Подальші дослідження доцільно спрямувати на розроблення технології лікарських препаратів або нутрицевтиків на основі ягід смородини червоної.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Фінансування.** Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Stanislavjevic M., Mitrovic O., Gavrilovic-Damjanovic J. Biological-pomological properties of some red and white currant cultivars and selections. *Acta Horticulturae*. 2002. Vol. 585. P. 237–240. DOI: 10.17660/ActaHortic.2002.585.38.
2. Hoffman M. H. List of names of woody plants. Boskoop : Praktijkonderzoek Plant Omgeving BV, 2005. 871 p.
3. Christenhusz M. J. M., Fay M. F., Chase M. W. Plants of the World. An Illustrated Encyclopedia of Vascular Plants. Chicago : The University of Chicago Press, 2017. DOI: 10.7208/chicago/9780226536705.001.0001.
4. Anthocyanin-rich black currant (*Ribes nigrum* L.) extract affords chemoprevention against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinogenesis in rats / A. Bishayee et al. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011. Vol. 22(11). P. 1035–1046. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2010.09.001.
5. Nour V., Trandafir I., Ionica M. E. Ascorbic acid, anthocyanins, organic acids and mineral content of some black and red currant cultivars. *Fruits*. 2011. Vol. 66(5). P. 353–362. DOI: 10.1051/fruits/2011049.
6. Rapid determination of sugars, nonvolatile acids, and ascorbic acid in strawberry and other fruits / A. G. Pérez et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1997. Vol. 45(9). P. 3545–3549.

7. Arena M. E. Fruit growth and composition of two *Ribes rubrum* varieties growing in Tierra del Fuego, Argentina. *Journal of Food, Agriculture and Environment*. 2008. Vol. 6(1). P. 114–118.
8. Natural pigments: Stabilization methods of anthocyanins for food applications / R. Cortez et al. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2017. Vol. 16(1). P. 180–198. DOI: 10.1111/1541-4337.12244.
9. Comparison of polyphenols and anthocyanin content of different blackcurrant (*Ribes rubrum* L.) cultivars at the Polli Horticultural Research Centre in Estonia / A. Kikas et al. *Agronomy Research*. 2020. Vol. 18(4). P. 2715–2726. DOI: 10.15159/AR.20.208.
10. Inylieieva M., Karpiuk U. Investigation of water-soluble polysaccharides and pectin substances of fruits and meal of red currant (*Ribes rubrum*), sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*), and feijoa (*Acca sellowiana*). *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2023. Vol. 139(2). P. 113–120. DOI: 10.32345/USMYJ.2(139).2023.113-120.
11. Hegedus A., Balogh E., Engel R. Comparative nutrient element and antioxidant characterization of berry fruit species and cultivars grown in Hungary. *HortScience*. 2008. Vol. 43(6). P. 1711–1715. DOI: 10.21273/HORTSCI.43.6.1711.
12. Black (*Ribes nigrum* L.) and red currant (*Ribes rubrum* L.) cultivars / G. Zdunić et al. *Nutritional Composition of Fruit Cultivars*. London : Academic Press, 2016. P. 101–126.
13. Genus *Ribes* Linn. (Grossulariaceae): A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology and clinical applications / Q. Sun et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021. Vol. 10. P. 114166. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114166.
14. Інститут садівництва НААН України та його регіональні структурні підрозділи та кафедра садівництва імені професора В. Л. Симиренка НУБіП України. URL: <https://nubip.edu.ua/department/sad> (дата звернення: 22.12.2025).
15. Keipert K. *Beerenobst*. Stuttgart : Ulmer Verlag, 1981. 349 p.
16. Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls / A. G. J. Voragen et al. *Structural Chemistry*. 2009. Vol. 20(2). P. 263–275. DOI: 10.1007/s11224-009-9442-z.
17. Державна фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
18. Державна фармакопея України / 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.
19. Державний реєстр сортів рослин, придатних для поширення в Україні. URL: <https://sops.gov.ua/derzavnij-reestr> (дата звернення: 22.12.2025).
20. Stanisavljevic M., Mitrovic O., Gavrilovic-Damjanovic J. Biological-pomological properties of some red and white currant cultivars and selections. *Acta Horticulturae*. 2002. Vol. 585. P. 237–240. DOI: 10.17660/ActaHortic.2002.585.38.
21. Statistics Estonia. Agricultural land and crops in counties. 2020. URL: <https://stat.ee/en/agricultural-census> (Date of access: 22.12.2025).

## REFERENCES

1. Stanisavljevic, M., Mitrovic, O., & Gavrilovic-Damjanovic, J. (2002). Biological-pomological properties of some red and white currant cultivars and selections. *Acta Horticulturae*, 585, 237–240. <http://doi.org/10.17660/ActaHortic.2002.585.38>
2. Hoffman, M. H. (2005). *List of names of woody plants*. Praktijkonderzoek Plant Omgeving BV.
3. Christenhusz, M. J. M., Fay, M. F., & Chase, M. W. (2017). *Plants of the World. An Illustrated Encyclopedia of Vascular Plants*. The University of Chicago Press. <http://doi.org/10.7208/chicago/9780226536705.001.0001>
4. Bishayee, A., Mbimba, T., Thoppil, R. J., Háznagy-Radnai, E., Sipos, P., Darvesh, A. S., Folkesson, H. G., & Hohmann, J. (2011). Anthocyanin-rich black currant (*Ribes nigrum* L.) extract affords chemoprevention against diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinogenesis in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(11), 1035–1046. <http://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.09.001>
5. Nour, V., Trandafir, I., & Ionica, M. E. (2011). Ascorbic acid, anthocyanins, organic acids and mineral content of some black and red currant cultivars. *Fruits*, 66(5), 353–362. <http://doi.org/10.1051/fruits/2011049>
6. Pérez, A. G., Olías, R., Espada, J., Olías, J. M., & Sanz, C. (1997). Rapid determination of sugars, nonvolatile acids, and ascorbic acid in strawberry and other fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45(9), 3545–3549.
7. Arena, M. E. (2008). Fruit growth and composition of two *Ribes rubrum* varieties growing in Tierra del Fuego, Argentina. *Journal of Food, Agriculture and Environment*, 6(1), 114–118.
8. Cortez, R., Luna-Vital, D. A., Margulis, D., & Gonzalez de Mejia, E. (2017). Natural pigments: Stabilization methods of anthocyanins for food applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(1), 180–198. <http://doi.org/10.1111/1541-4337.12244>
9. Kikas, A., Rätsep, R., Kaldmäe, H., Aluvee, A., & Libek, A. V. (2020). Comparison of polyphenols and anthocyanin content of different blackcurrant (*Ribes rubrum* L.) cultivars at the Polli Horticultural Research Centre in Estonia. *Agronomy Research*, 18(4), 2715–2726. <http://doi.org/10.15159/AR.20.208>
10. Inylieieva, M., & Karpiuk, U. (2023). Investigation of water-soluble polysaccharides and pectin substances of fruits and meal of red currant (*Ribes rubrum*), sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*), and feijoa (*Acca sellowiana*). *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 139(2), 113–120. [http://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(139\).2023.113-120](http://doi.org/10.32345/USMYJ.2(139).2023.113-120)
11. Hegedus, A., Balogh, E., & Engel, R. (2008). Comparative nutrient element and antioxidant characterization of berry fruit species and cultivars grown in Hungary. *HortScience*, 43(6), 1711–1715. 10.21273/HORTSCI.43.6.1711
12. Zdunić, G., Šavikin, K., Pljevljakušić, D., & Djordjević, B. (2016). Black (*Ribes nigrum* L.) and red currant (*Ribes rubrum* L.) cultivars. In *Nutritional Composition of Fruit Cultivars* (pp. 101–126). Academic Press.
13. Sun, Q., Wang, N., Xu, W., & Zhou, H. (2021). Genus *Ribes* Linn. (Grossulariaceae): A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology and clinical applications. *Journal of Ethnopharmacology*, 10, 114166. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114166>
14. Інститут садівництва НААН України та його регіональні структурні підрозділи та кафедра садівництва імені професора В. Л. Симиренка НУБіП України. <https://nubip.edu.ua/department/sad>
15. Keipert, K. (1981). *Beerenobst*. Ulmer Verlag.

16. Voragen, A. G. J., Coenen, G. J., Verhoef, R. P., & Schols, H. A. (2009). Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls. *Structural Chemistry*, 20(2), 263–275. <http://doi.org/10.1007/s11224-009-9442-z>
17. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2016). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 1* (2-he vyd.). Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv.
18. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy* (2-he vyd.). Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv.
19. *Derzhavnyi reiestr sortiv roslyn, prydatnykh dlia poshyrennia v Ukraini*. <https://sops.gov.ua/derzavnij-reestr>
20. Stanisavljevic, M., Mitrovic, O., & Gavrilovic-Damjanovic, J. (2002). Biological-pomological properties of some red and white currant cultivars and selections. *Acta Horticulturae*, 585, 237–240. <http://doi.org/10.17660/ActaHortic.2002.585.38>
21. *Statistics Estonia. Agricultural land and crops in counties*. (2020). <https://stat.ee/en/agricultural-census>

---

**Відомості про авторів:**

**О. А. Струк**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: [sanichka5@gmail.com](mailto:sanichka5@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4677-6894>

**А. М. Дмитрів**, кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: [anjela78y@gmail.com](mailto:anjela78y@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8333-588X>

**Н. М. Посацька**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: [natanthik.78@ukr.net](mailto:natanthik.78@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1036-6394>

**Information about the authors:**

**O. A. Struk**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: [sanichka5@gmail.com](mailto:sanichka5@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4677-6894>

**A. M. Dmytriv**, Candidate of Chemistry (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Chemistry of Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: [anjela78y@gmail.com](mailto:anjela78y@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8333-588X>

**N. M. Posatska**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: [natanthik.78@ukr.net](mailto:natanthik.78@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1036-6394>

Дата першого надходження: 12.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.02.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

V. M. Verkhovod, I. V. Kovalevska

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

## The development of a tablet formulation of quercetin with the carrot extract with improved solubility for the atherosclerosis prevention

The primary goal in the development of tablet dosage forms is to ensure their quality, safety, and therapeutic effectiveness. In addition to containing the required amount of the active pharmaceutical ingredient (API), a tablet must meet specific technological parameters that ensure stability, consistent dose uniformity, and ease of use for the patient. The determination of pharmacotechnological mass parameters during tableting is of particular importance as this factor directly affects the accuracy of the active substance dosing, formulation homogeneity and uniform distribution of the API, as well as the mechanical strength and resistance of tablets to fracture. In addition, these parameters significantly influence biopharmaceutical characteristics, including the disintegration time and drug release rate. In the development of tablets intended for the prevention and treatment of atherosclerosis, pharmacotechnological considerations become even more critical.

**Aim.** To study the pharmacotechnological parameters of tablet formulations, which is a fundamental task in pharmaceutical technology as it determines the success of the drug development and further clinical application of the medicine.

**Materials and methods.** A tableting blend and tablet samples previously designated as “Carocetin” were used as the study objects. The study employed methods regulated by the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU). In addition, the coefficients of vibration compaction and heterogeneity, as well as the angle of collapse, were determined. The tablet quality was assessed based on the mechanical strength, friability, disintegration time, and the coefficients of compaction and compressibility.

**Results.** It has been found that the use of a solid dispersion of quercetin with polyvinylpyrrolidone K-30 improves its technological properties and creates prerequisites for enhanced bioavailability. The role of modifying the thick extract of roots by blending it with microcrystalline cellulose-102 in a ratio of 1:1 has been evaluated; this approach ensures reduced hygroscopicity and improved flowability of the mixture without the loss of the biological activity. The analysis of pharmacotechnological parameters has demonstrated that, according to the Carr classification, the tableting blend corresponds to flowability class I, which allows the use of the direct compression method without prior granulation. The relationships between compression pressure and the physicomachanical quality parameters of tablets have been characterized, and it has been found that optimal characteristics, namely the sufficient mechanical strength, low friability, and acceptable disintegration time are achieved at a compression pressure of  $100 \pm 1$  kN.

**Conclusions.** It has been demonstrated that the pharmaceutical composition developed on the basis of a solid dispersion of quercetin and a thick extract of carrot roots is technologically justified for producing tablets by the direct compression method. The use of a moderate compression pressure ( $100 \pm 1$  kN) has been proven to be optimal, ensuring the proper tablet quality and compliance with the requirements of the SPhU for tablets previously designated as “Carocetin”. The approach proposed is considered to create favorable conditions for increasing the bioavailability of biologically active compounds and can be applied in the further development of combined solid dosage forms with anti-atherogenic properties in the tablet form.

**Keywords:** *atherosclerosis; quercetin; thick extract of *Daucus carota* L. roots; tablets; pharmaceutical technology; quality.*

V. M. Верховод, I. V. Ковалевська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

### **Розроблення таблетованої форми кверцетину з екстрактом моркви з поліпшеною розчинністю для профілактики атеросклерозу**

Головною метою у розробленні таблетованих лікарських форм є забезпечення їхньої якості, безпечності і терапевтичної ефективності. Таблетка має не лише містити необхідну кількість активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), але й відповідати технологічним параметрам, що гарантують стабільність, відтворюваність дозування та зручність застосування для пацієнта. Особливого значення набуває встановлення фармакотехнологічних показників маси під час таблетування, адже саме цей параметр визначає точність дозування активних речовин; однорідність складу та рівномірність розподілу АФІ; механічної міцності та стійкості таблеток до руйнування; біофармацевтичних характеристик, зокрема швидкості розпаду та вивільнення діючої речовини. У створенні таблеток для профілактики та лікування атеросклерозу фармакотехнологічні аспекти набувають ще більшої актуальності.

**Мета** – дослідження фармакотехнологічних параметрів маси таблеток, що є фундаментальним завданням фармацевтичної технології, яке визначає успішність розробки препарату та його подальше клінічне застосування.

**Матеріали та методи.** Як об'єкти дослідження використовували суміш для таблетування та зразки таблеток під умовною назвою «Кароцетин». У ході дослідження використано методи, які регламентовані Державною фармакопеею України (ДФУ). Додатково було визначено коефіцієнти вібраційного ущільнення та неоднорідності й кута обрушення. Якість таблеток оцінювали за показниками міцності, стираності, часу розпадання, коефіцієнтів ущільнення та спресованості.

**Результати та їхнє обговорення.** Установлено, що застосування твердої дисперсії кверцетину з полівінілпіролідом К-30 сприяє покращанню його технологічних характеристик та створює передумови для підвищення біодоступності. Оцінено роль модифікації моркви посівної коренеплодів екстракту густого шляхом його змішування з мікрокристалічною целюлозою-102 у співвідношенні 1:1, що забезпечує зниження гіроскопічності та поліпшення сипкості суміші без втрати його біологічної активності. Аналіз фармакотехнологічних показників показав, що, за класифікацією Карра, суміш для таблетування відповідає 1-му класу плинності, що дозволяє застосовувати метод прямого пресування без попередньої грануляції. Охарактеризовано закономірності впливу тиску пресування на фізико-механічні показники якості таблеток і встановлено, що оптимальні характеристики достатньої міцності, низької стираності та задовільним часом розпадання досягаються за умови тиску пресування ( $100 \pm 1$ ) кН.

**Висновки.** Установлено, що розроблена фармацевтична композиція на основі твердої дисперсії кверцетину та моркви посівної коренеплодів екстракту густого є технологічно обґрунтованою для отримання таблеток методом прямого пресування. Доведено доцільність використання середнього тиску пресування ( $100 \pm 1$  кН) як оптимального режиму, що забезпечує належну якість та відповідність вимогам ДФУ таблеток під умовною назвою «Кароцетин». Вважається, що запропонований підхід створює передумови для підвищення біодоступності біологічно активних речовин і може бути використаний у подальшому розробленні комбінованих твердих лікарських форм з антиатерогенними властивостями у вигляді таблеток.

**Ключові слова:** атеросклероз; кверцетин; моркви посівної коренеплодів екстракт густий; таблетки; технологія; якість.

**Introduction.** Atherosclerosis is one of the most prevalent chronic cardiovascular diseases and a leading cause of mortality worldwide. According to the World Health Organization, in 2022 approximately 19.8 million people died from cardiovascular diseases (CVDs), accounting for nearly one-third of all deaths [1]. The main risk factors include hypercholesterolemia, arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, smoking, and genetic predisposition. The prevalence of atherosclerosis increases with age, with men being more susceptible to earlier disease onset compared to women [2].

Additional risk factors include a sedentary lifestyle, a diet high in saturated fats, stress, and the presence of the metabolic syndrome. Epidemiological studies indicate that atherosclerosis primarily affects the aorta, coronary arteries, cerebral vessels, and peripheral arteries, leading to the development of ischemic heart disease, stroke, and peripheral arterial insufficiency [3].

The pathogenesis of atherosclerosis is multifactorial and involves the endothelial dysfunction, subendothelial lipid accumulation, low-density lipoprotein (LDL) oxidation, chronic inflammation of the vascular wall, and the formation of atherosclerotic plaques [2]. Macrophages and smooth muscle cells play a key role in disease progression by contributing to the formation of foam cells. These cells produce pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases, which promote plaque destabilization, thereby increasing the risk of rupture and the thrombus formation [4, 5].

One of the early stages of atherosclerosis is the oxidation of LDL, leading to the formation of biologically active lipid peroxidation products. These products activate receptor-mediated pro-inflammatory signaling pathways and exacerbate vascular inflammation. Oxidative stress, resulting from the excessive generation of reactive oxygen species (ROS), contributes to the endothelial damage and the progression of atherosclerosis.

Pathogenetically, atherosclerosis develops due to an imbalance between pro-oxidant and antioxidant mechanisms in the body. Key processes include the LDL oxidation, macrophage accumulation in the vascular wall, foam cell formation, activation of inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), and degradation of the extracellular matrix.

Standard therapeutic approaches include the use of lipid-lowering agents (particularly statins), antihypertensive therapy, and antiplatelet agents. While these treatments effectively reduce LDL cholesterol levels, the cardiovascular risk persists due to insufficient control of inflammatory and oxidative processes. This so-called residual inflammatory risk is associated with the systemic inflammation that is not addressed by standard therapy [6, 7].

According to recent studies, even with the optimal LDL cholesterol control, patients with elevated levels of inflammatory markers remain at increased risk of recurrent cardiovascular events. Consequently, there is a growing need to enhance therapeutic strategies based on the antioxidant therapy [8, 9].

Among prospective strategies, particular attention is given to the use of biologically active compounds (BACs) with antioxidant and anti-inflammatory properties, which are capable of modulating key pathogenetic mechanisms of the disease. Due to their antioxidant and anti-inflammatory activities, flavonoids represent a promising class of agents in atherosclerosis therapy. Studies have shown that they can reduce oxidative stress by scavenging ROS and enhance the vascular antioxidant defense [10].

One representative of this class is quercetin, a natural flavonoid exhibiting a broad spectrum of biological activities. Quercetin can prevent the oxidation of LDL and support the endothelial function by reducing the inflammatory response associated with atherosclerosis. Additionally, it activates sirtuin-associated signaling pathways, promoting the restoration of the cellular energy homeostasis,

the apoptosis regulation, and the oxidative stress reduction [11, 12]. It regulates the lipid metabolism, reduces the total cholesterol and triglyceride levels, and increases high-density lipoprotein (HDL) concentrations, which exhibit anti-atherogenic effects [13]. However, the main limitation of quercetin use is its low water solubility, which consequently results in poor bioavailability. This restricts its clinical application and highlights the need for the development of new dosage forms, particularly solid dispersions.

Another source of BACs is *Daucus carota* L., which contains carotenoids, polyphenols, and vitamin C. The main carotenoids in carrot roots are  $\beta$ -carotene (75 %),  $\alpha$ -carotene (23 %), lutein (1.9 %), as well as  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene, and zeaxanthin. These components exhibit the antioxidant, hypoglycemic, and anti-inflammatory activities [14]. Pharmacological studies have shown that regular consumption of carrot-based preparations reduces the risk of developing CVDs [15]. It helps to normalize blood pressure, improve the redox homeostasis, and reduce the vascular damage, as well as reduce the total cholesterol and triglyceride levels, increase HDL cholesterol, and exhibit anti-atherogenic effects [16, 17].

Therefore, the combination of quercetin with a thick extract of *Daucus carota* L. roots may provide a synergistic effect, enhancing the antioxidant defense, normalizing the lipid metabolism, and exerting the anti-inflammatory activity. This makes such a combination a promising candidate for the development of new therapeutic and preventive agents for atherosclerosis [18].

**Materials and methods.** The study objects were the tablet blend and tablet samples previously designated as “Carocetin”. Pharmaceutical technology parameters, including bulk density, flowability, moisture content, friability, disintegration, and resistance to crushing, were evaluated according to the methods outlined in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU) [19].

The vibration compaction index characterizes the ability of powdered substances to reduce their volume under mechanical vibration. It is used to assess powder flowability and compressibility during tablet manufacturing, and it also provides insight into the material behavior while stored in the hoppers of tablet presses. This parameter was calculated using the following formula:

$$k_v = \frac{P_{max} - P}{P}, \quad (1)$$

where  $p$  is the bulk density;  $p_{max}$  is the maximum bulk density.

The heterogeneity index reflects the degree of the particle size distribution non-uniformity in a powder system and indicates the extent to which it deviates from a monofractional structure. If the index value approaches 2, the mixture is considered homogeneous. This parameter was determined using the following formula:

$$R_0 = \frac{R_{60}}{R_{10}}, \quad (2)$$

where  $R_{60}$  is the sieve size through which 60 % of the mass passed;  $R_{10}$  is the sieve size through which 10 % of the material passed.

The angle of repose is a parameter that characterizes the ability of powdered materials to form a stable cone during free pouring. It was measured using a plate with dimensions of 125×20 mm, set at an inclination of 45° to the horizontal. The results were interpreted based on the mean tilt angle and the shape of the powder heap.

The compression ratio is defined as the ratio of the initial powder bed height in the die to the height of the formed tablet. To evaluate it, the die is filled with a powder, followed by compression at a pressure of 120 MPa. After compression, the tablet is ejected using a punch, and its height is measured. The compression ratio was calculated using the following formula:

$$K_c = \frac{H_1}{H_2}, \quad (3)$$

where  $H_1$  is the powder bed height in the die;  $H_2$  is the height of the formed tablet.

The compactibility index determines the strength of the model tablet after compression. The better the powder compacts, the stronger the resulting tablet. In cases of insufficient compactibility, the tablet may be brittle or even break completely during ejection from the die. After compression, the tablet is weighed, its height is measured using a micrometer. The compactibility index (g/mm) was calculated according to the following formula:

$$K_{compac} = \frac{m}{H}, \quad (4)$$

where  $m$  is the tablet mass, g;  $H$  is the tablet height, mm.

**Results and discussion.** Considering the low bioavailability of quercetin, the primary objective at the initial stage was to enhance it by creating solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K-30, forming a physical eutectic mixture. Due to intermolecular interactions, this approach promotes the quercetin amorphization, increasing its solubility and, consequently, its bioavailability. This strategy significantly improves the pharmaceutical technology properties of the substance and positions it as a promising basis for the development of solid dosage forms.

The second stage of the technological process involved determination of the method of incorporating a thick extract of *Daucus carota* L. roots characterized by high viscosity and hygroscopicity into the tablet formulation. These properties significantly complicate the tablet production based on the extract. To ensure the required technological characteristics, a mixture of the extract with microcrystalline cellulose-102 in a mass ratio of 1:1 was prepared. This approach is expected to improve the flowability, stability, and compactibility of the tablet blend, allowing an effective integration of the extract into a solid dosage form without compromising its biological activity [20].

Based on this approach, tablet blend samples with the following composition were prepared (Table 1).

The tablet blend was prepared in several stages. First, a solid dispersion of quercetin with polyvinylpyrrolidone K-30 was obtained, dried to a residual moisture

Table 1

The optimal composition of tablets previously designated as "Carocetin"

Quercetin	6.25
Polyvinylpyrrolidone K-30	6.25
Thick extract of carrot roots	37.50
Microcrystalline cellulose-102	43.75
Sodium croscarmellose	5.00
Colloidal silicon dioxide	0.75
Magnesium stearate	0.50
<b>Total mass</b>	<b>100.00 %</b>

Table 2

Pharmaceutical technology parameters of the tablet blend

Parameters	Values of the parameters
Bulk density ( $\rho_b$ ), g/ml	$0.48 \pm 0.01$
Bulk density after compaction ( $\rho_{com}$ ), g/ml	$0.53 \pm 0.01$
Hausner ratio	$1.11 \pm 0.01$
Carr index	$10.00 \pm 1.12$
Flow rate, g/s	$4.27 \pm 0.01$
Moisture content, %	$6.49 \pm 0.02$

content of  $19 \pm 0.01$  %, and then mixed with microcrystalline cellulose-102. The second stage involved preparation of a mixture of a thick extract of carrot roots with microcrystalline cellulose-102 with a residual moisture content of  $3.93 \pm 0.02$  %. The blends were then combined and mixed in a paddle mixer at 350 rpm for 10 minutes. After this initial mixing, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate were added, and the mixture was blended for additional 10 minutes.

At the next stage of the study, the pharmaceutical technology properties of the tablet blend were assessed (Table 2).

The pharmaceutical technology parameters of the tablet blend obtained indicate satisfactory properties, suggesting the feasibility of using direct compression. The bulk density before tamping ( $0.48$  g/ml) and after tamping ( $0.53$  g/ml) indicates a moderate powder weight, meeting the criteria for materials suitable for tableting without prior granulation. The increase in density after light compaction reflects moderate compressibility, which facilitates the production of tablets with an adequate mechanical strength.

The Hausner ratio (1.11) and the Carr index (10.00) fall within ranges indicative of the excellent powder flowability. Values of  $<1.25$  for the Hausner ratio and  $<15$  % for

the compression index reflect a low degree of particle cohesion, reducing the risk of the agglomerate formation and ensuring uniform die filling in the tablet press.

Additionally, the heterogeneity and vibration compaction coefficients, as well as the angle of repose and the angle of collapse, were determined. These parameters are part of the Carr scoring system commonly used for classifying the powder flow and selecting the optimal equipment (Table 3).

The analysis of the results obtained indicated that the tablet mass scored 98 points, classifying the tablet blend as satisfactorily free-flowing. This ensures uniform die filling, reduces the risk of segregation, and prevents powder bridging in the hoppers of tablet presses. According to the Carr R.L. (1965) classification, the blend belongs to flowability class I, indicating a high powder flowability and eliminating the need for additional equipment to facilitate feed into the tablet press hopper.

At the next stage, tablets were compressed at varying pressures, and their compliance with the SPhU was evaluated. Hardness, friability, and disintegration time tests were performed, and the compression ratio and compactibility index were also determined (Table 4).

Tablets compressed at low pressure ( $50 \pm 1$  kN) exhibited marginal hardness ( $51.38 \pm 0.03$  N), which only

Table 3

Technological characteristics of the tablet mass

Parameters	Acceptable limits / score	Values of tablet mass parameters / score
Vibration compaction coefficient	$<1.10-1.20 / 25-23$	$0.10 \pm 0.01 / 25$
Heterogeneity coefficient	$<1.5-2.0 / 23-25$	$2.00 \pm 0.07 / 23$
Angle of repose, °	$<30-35 / 25-23$	$30.01 \pm 1.03 / 25$
Angle of collapse, °	$<35-40 / 25-23$	$35.02 \pm 1.01 / 25$

Table 4

The quality control of tablets previously designated as "Carocetin"

Parameters	Results depending on the compression pressure, kN		
	$50 \pm 1$	$100 \pm 1$	$150 \pm 1$
Hardness, N	$51.38 \pm 0.03$	$97.42 \pm 0.01$	$242.06 \pm 0.01$
Disintegration time, min	$5.00 \pm 0.12$	$12.00 \pm 0.06$	$20.00 \pm 2.04$
Friability, %	$0.82 \pm 0.05$	$0.20 \pm 0.03$	$0.00 \pm 0.01$
Compression ratio	$2.00 \pm 0.01$	$2.40 \pm 0.01$	$2.40 \pm 0.01$
Compactibility index	$1.02 \pm 0.01$	$1.19 \pm 0.01$	$1.22 \pm 0.02$

formally met the minimum requirements. However, the analysis of the friability test revealed chipping and cracking, indicating brittleness and instability. The compression ratio ( $2.00 \pm 0.01$ ) and compactibility index ( $1.02 \pm 0.01$ ) reflect an insufficient particle consolidation and a low structural stability. Such tablets cannot ensure integrity during handling and administration, and therefore, do not comply with pharmaceutical technology standards.

Tablets compressed at medium pressure ( $100 \pm 1$  kN) exhibited the optimal characteristics: an adequate hardness ( $97.42 \pm 0.01$  N), a low friability ( $0.20 \pm 0.03$  %), and a satisfactory disintegration time ( $12.00 \pm 0.06$  min). The compression ratio ( $2.4 \pm 0.01$ ) and compactibility index ( $1.19 \pm 0.01$ ) indicate the effective tablet formation with a proper structural stability. These parameters meet the requirements for oral solid dosage forms, ensure mechanical integrity, and, due to disintegration, predict the appropriate active ingredient release. This compression regime can therefore be considered optimal for ensuring the pharmacological efficacy of the formulation.

In contrast, tablets formed at high pressure ( $150 \pm 1$  kN) exhibited the excessive hardness ( $242.06 \pm 0.01$  N) and the zero friability, along with a prolonged disintegration time ( $2.00 \pm 2.04$  min). The compression ratio ( $2.4 \pm 0.01$ ) and compactibility index ( $1.22 \pm 0.02$ ) approach the threshold beyond which the tablet may become overly dense. This suggests that the tablet could dissolve slowly in the gastrointestinal tract, hindering the release of active ingredients and their pharmacological activity. Thus, tablets obtained under high pressure do not meet the requirements for all key quality parameters.

Therefore, the study results confirm the appropriateness of using medium compression pressure to ensure the proper quality of "Carocetin" tablets and their pharmacological efficacy.

### Conclusions and prospects for further research.

It has been demonstrated that atherosclerosis is one of the leading chronic cardiovascular diseases requiring novel therapeutic approaches, including the use of natural bioactive compounds. The use of flavonoids, particularly quercetin and concentrated extract from *Daucus carota* L. roots, is considered appropriate as they exhibit antioxidant, anti-inflammatory, and anti-atherogenic activities. It has been substantiated that the combination of quercetin with the concentrated carrot root extract can provide a synergistic effect aimed at reducing oxidative stress, normalizing the lipid metabolism, and stabilizing the endothelial function.

The pharmaceutical and technological properties of the tablet blend containing a solid dispersion of quercetin with polyvinylpyrrolidone K-30 and a modified carrot root extract with microcrystalline cellulose-102 in a ratio of 1:1 have been evaluated. It has been found that this composition provides a good flowability, fluidity, and compactibility, eliminating the need for additional granulation. Based on the bulk density, Hausner ratio, Carr index, and angle of repose, the blend corresponds to flowability class I according to the Carr R. L. classification, indicating predictable uniform dosing and the absence of segregation.

The optimal compression pressure for tablets has been determined. It has been found that tablets produced under medium pressure exhibit the optimal hardness, low friability, and appropriate disintegration time, as well as the satisfactory compression ratio and compactibility index, ensuring the effective pharmacological activity in the human body. Tablets formed under low pressure are brittle and unstable, whereas those compressed at high pressure are excessively dense with a risk of the insufficient dissolution in the gastrointestinal tract.

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

### REFERENCES

1. Cardiovascular diseases (CVDs). *World Health Organization*. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Date of access: 15.12.2025).
2. Atherosclerosis / P. Libby et al. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019. Vol. 5, № 1. P. 56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
3. Oxidative Stress, Atherogenic Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk / J. Vekic et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 11. P. 2897. DOI: 10.3390/biomedicines11112897.
4. Kloc M., Kubiak J. Z., Ghobrial R. M. Macrophage-, Dendritic-, Smooth Muscle-, Endothelium-, and Stem Cells-Derived Foam Cells in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 22. P. 14154. DOI: 10.3390/ijms232214154.
5. Tabas I., García-Cardeña G., Owens G. K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *Journal Cell Biology*. 2015. Vol. 209, № 1. P. 13–22. DOI: 10.1083/jcb.201412052.
6. Muroke V., Tardif J. C. Inflammation mediates residual cardiovascular risk in statin-treated patients with coronary disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2025. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaf258.
7. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions / R. Waksman et al. *EuroIntervention*. 2024. Vol. 20, № 1. P. 32–44. DOI: 10.4244/EIJ-D-23-00606.
8. Shi F., Dou J., Zhang X. Advancements in research to mitigate residual risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *European Journal of Medical Research*. 2025. Vol. 30, № 1. P. 735. DOI: 10.1186/s40001-025-03006-3.
9. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P. M. Ridke et al. *The New England journal of medicine*. 2017. Vol. 377, № 12. P. 1119–1131. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
10. Roşian Ş H., Boarescu I., Boarescu P.-M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Bioactive Compounds in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 3. P. 1379. DOI: 10.3390/ijms26031379.
11. The Effects of Quercetin on Vascular Endothelium, Inflammation, Cardiovascular Disease and Lipid Metabolism—A Review / M. Ozorowski et al. *Nutrients*. 2025. Vol. 17, № 9. P. 1579. DOI: 10.3390/nu17091579.

12. Quercetin ameliorates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in dairy cow follicular cysts by activating autophagy via the SIRT1/ROS/AMPK signaling pathway / H. Duan et al. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2024. Vol. 15, № 1. P. 119. DOI: 10.1186/s40104-024-01078-5.
13. Quercetin ameliorates atherosclerosis by inhibiting inflammation of vascular endothelial cells via Piezo1 channels / Y. M. Wang et al. *Phytomedicine*. 2024. Vol. 132. P. 155865. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155865.
14. Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits – Review Article / T. Ahmad et al. *Foods*. 2019. Vol. 8, № 9. P. 424. DOI: 10.3390/foods8090424.
15. Carotenoids Intake and Cardiovascular Prevention: A Systematic Review / S. Sumalla-Cano et al. *Nutrients*. 2024. Vol. 16, № 22. P. 3859. DOI: 10.3390/nu16223859.
16. Carrot Supplementation Improves Blood Pressure and Reduces Aortic Root Lesions in an Atherosclerosis-Prone Genetic Mouse Model / R. Soleti et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 4. P. 1181. DOI: 10.3390/nu13041181.
17. Plasma Lipid Lowering Potential of Carrot (*Daucus Carota*) Extract in Male Wistar Rats / O. Obia et al. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2025. Vol. 14, № 1. P. 18–23. DOI: 10.9734/ajrimps/2025/v14i1291.
18. Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture / T. Kononenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. Vol. 52, № 6. P. 103–110. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.319401.
19. 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.
20. Ковалевська І., Верховод В. Дослідження фармако-технологічних та фізико-хімічних характеристик екстракту моркви посівної густого та його сумішей із допоміжними речовинами. *Фітотерапія. Чацонус*. 2023. № 4. С. 106–111. DOI: 10.32782/2522-9680-2023-4-106.

## REFERENCES

1. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
2. Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Tokgözoğlu, L., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
3. Vekic, J., Stromsnes, K., Mazzalai, S., Zeljkovic, A., Rizzo, M., & Gambini, J. (2023). Oxidative Stress, Atherogenic Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk. *Biomedicines*, 11(11), 2897. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112897>
4. Kloc, M., Kubiak, J. Z., & Ghobrial R. M. (2022). Macrophage-, Dendritic-, Smooth Muscle-, Endothelium-, and Stem Cells-Derived Foam Cells in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14154. <https://doi.org/10.3390/ijms232214154>
5. Tabas, I., García-Cardena, G., & Owens, G. K. (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *Journal Cell Biology*, 209(1), 13–22. <https://doi.org/10.1083/jcb.201412052>
6. Muroke, V., & Tardif, J. C. (2025). Inflammation mediates residual cardiovascular risk in statin-treated patients with coronary disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf258>
7. Waksman, R., Merdler, I., Case, B. C., Waksman, O., & Porto, I. (2024). Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. *EuroIntervention*, 20(1), 32–44. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00606>
8. Shi, F., Dou, J., & Zhang, X. (2025). Advancements in research to mitigate residual risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 735. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03006-3>
9. Ridke, P. M., Everett, B. M., Thuren, T., MacFadyen, J. G., B., Chang, W. H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S. D., Kastelein, J. J. P., Cornel, J. H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., Vida-Simiti, L., . . . Glynn, R. J. (2017). Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England journal of medicine*, 377(12), 1119–1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
10. Roşian, Ş. H., Boarescu, I., & Boarescu, P.-M. (2025). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Bioactive Compounds in Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1379. <https://doi.org/10.3390/ijms26031379>
11. Ozorowski, M., Wiciński, M., Kuźmiński, O., Wojciechowski, P., Siedlecki, Z., Śniegocki, M., & Włodarczyk, E. (2025). The Effects of Quercetin on Vascular Endothelium, Inflammation, Cardiovascular Disease and Lipid Metabolism—A Review. *Nutrients*, 17(9), 1579. <https://doi.org/10.3390/nu17091579>
12. Duan, H., Wang, F., Wang, K., Yang, S., Zhang, R., Xue, C., Zhang, L., Ma, X., Du, X., Kang, J., Zhang, Y., Zhao, X., Hu, J., & Xiao, L. (2024). Quercetin ameliorates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in dairy cow follicular cysts by activating autophagy via the SIRT1/ROS/AMPK signaling pathway. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 15(1), 119. <https://doi.org/10.1186/s40104-024-01078-5>
13. Wang, Y. M., Chu, T. J., Wan, R. T., Niu, W. P., Bian, Y. F., & Li, J. (2024). Quercetin ameliorates atherosclerosis by inhibiting inflammation of vascular endothelial cells via Piezo1 channels. *Phytomedicine*, 132, 155865. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155865>
14. Ahmad, T., Cawood, M., Iqbal, Q., Ariño, A., Batool, A., Tariq, R. M. S., Azam, M., & Akhtar, S. (2019). Phytochemicals in *Daucus carota* and Their Health Benefits—Review Article. *Foods*, 8(9), 424. <https://doi.org/10.3390/foods8090424>
15. Sumalla-Cano, S., Eguren-García, I., Lasarte-García, Á., Prola, T. A., Martínez-Díaz, R., & Elío, I. (2024). Carotenoids Intake and Cardiovascular Prevention: A Systematic Review. *Nutrients*, 16(22), 3859. <https://doi.org/10.3390/nu16223859>
16. Soleti, R., Coué, M., Trenteseaux, C., Hilairet, G., Fizanne, L., Kasbi-Chadli, F., Mallegol, P., Chaigneau, J., Boursier, J., Krempf, M., Geoffriau, E., Andriantsitohaina, R., & Ouguerram, K. (2021). Carrot Supplementation Improves Blood Pressure and Reduces Aortic Root Lesions in an Atherosclerosis-Prone Genetic Mouse Model. *Nutrients*, 13(4), 1181. <https://doi.org/10.3390/nu13041181>
17. Obia, O., Kalio, R. O., Tee, P. G. P., & Onyeso, G. (2025). Plasma Lipid Lowering Potential of Carrot (*Daucus Carota*) Extract in Male Wistar Rats. *Asian Journal of Research in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 18–23. <https://doi.org/10.9734/ajrimps/2025/v14i1291>

18. Kononenko, T., Ustichenko, V., Bozhok, G., Chikitkina, V., Yeromenko, R., Kovalevska, I., & Verkhovod, V. (2024). Influence of a new combined production based on dense carrot root extract and quercetin on the morphological and proliferative properties of 1929 line fibroblasts in cell culture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 52(6), 103–110. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.319401>
19. 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.
20. Kovalevska, I., & Verkhovod, V. (2023). Doslidzhennia farmakotekhnolohichnykh ta fizyko-khimichnykh kharakterystyk ekstraktu morkvy posivnoi hustoho ta yoho sumishei iz dopomizhnymy rehovynamy. *Fitoterapiia. Chasopys*, (4), 106–111. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2023-4-106>

---

**Information about the authors:**

**V. M. Verkhovod**. PhD student of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [viktoriaverkhovod264@gmail.com](mailto:viktoriaverkhovod264@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5167-2374>

**I. V. Kovalevska**. Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [i.kovalevska@nuph.edu.ua](mailto:i.kovalevska@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

**Відомості про авторів:**

**В. М. Верховод**, аспірантка кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [viktoriaverkhovod264@gmail.com](mailto:viktoriaverkhovod264@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5167-2374>

**І. В. Ковалевська**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [i.kovalevska@nuph.edu.ua](mailto:i.kovalevska@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

*Дата першого надходження: 19.01.2026 р.*

*Дата прийняття до друку: 16.02.2026 р.*

*Дата публікації: 31.03.2026 р.*

УДК 615.07

<https://doi.org/10.24959/nphj.26.195>

Н. М. Дев'яткіна<sup>1</sup>, С. В. Ковальов<sup>1</sup>, В. І. Волочай<sup>1</sup>, Д. В. Карамішев<sup>1</sup>,  
В. О. Коршенко<sup>1</sup>, Н. О. Власенко<sup>1</sup>, Ж. П. Кундій<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Полтавський державний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Навчально-науковий медичний інститут

Полтавського державного медичного університету, Україна

## Сучасні тенденції стандартизації якості лікарських засобів фітохімічного спрямування

У статті розглядаються теоретичні та практичні аспекти стандартизації лікарських засобів у фармації; поняття стандартизації у фармації та її мета, яка полягає у забезпеченні стабільної якості, безпеки й ефективності ліків. Наголошено на важливості нормативно-правової бази в процесі стандартизації лікарських засобів. Наведено приклади нормативних документів (фармакопеї, державні та міжнародні стандарти), як-от Європейська фармакопея (European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)), Фармакопея США (US Pharmacopoeia (USP)), Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ (WHO Guidelines)).

**Мета** – визначення та комплексний підхід особливостей стандартизації лікарських засобів з позицій фармакогнозії з урахуванням положень фармацевтики та фармакології.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження були публікації представників вітчизняної фармакогностичної доктрини та праці іноземних учених. Проаналізовано нормативно-правові документи на рівні країн Європейського Союзу, США, а також ВООЗ: Європейська фармакопея (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.); Монографія 2034 (Monograph 2034 Herbal Drug Preparations); Фармакопея США (US Pharmacopoeia (USP)), три нормативні акти (акти правотворчості): WHO Technical Report Series No.1010 (2018), WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines та WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues, які є керівними для використання на території усіх країн-членів ВООЗ.

**Результати та їхнє обговорення.** Визначено особливості стандартизації лікарських засобів крізь призму науки фармакогнозії, а також споріднених наук, таких як фармацевтика та фармакологія. З'ясовано, що сучасні тенденції стандартизації передбачають упровадження інноваційних технологій, зокрема біотехнологічних методів, фармакогеноміки та штучного інтелекту. Встановлено, що стандартизацію лікарських засобів можна назвати багатокомпонентним процесом, що відрізняється залежно від меж (ВООЗ або конкретна країна та її фармакопея) та призначення процесу, проте його кінцева мета – створення єдиних, прозорих, відкритих нормативів до отримання реєстраційного посвідчення лікарського засобу, що відбувається виключно в межах правового поля.

**Висновки.** Стандартизація лікарських засобів є ключовим процесом фармацевтичного контролю, що гарантує їхню якість, безпеку та ефективність. Вона базується на міжнародних та національних нормативно-правових актах, таких як Європейська фармакопея, Фармакопея США та рекомендації ВООЗ. Удосконалення методів стандартизації є запорукою підвищення ефективності та безпеки лікарських засобів, що, зі свого боку, сприяє покращанню якості медичної допомоги.

**Ключові слова:** лікарські засоби; стандартизація лікарських засобів; фармакогностичний аналіз; ефективність ліків.

N. M. Devyatkina<sup>1</sup>, S. V. Kovalev<sup>1</sup>, V. I. Volochai<sup>1</sup>, D. V. Karamyshev<sup>1</sup>, V. O. Korshenko<sup>1</sup>,  
N. O. Vlasenko<sup>1</sup>, J. P. Kundiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Poltava State Medical University

<sup>2</sup>Educational and Scientific Medical Institute of the Poltava State Medical University

### Current trends in the standardization of the quality for phytochemical-directed medicinal products

The article discusses theoretical and practical aspects of standardization of medicinal products in pharmacy. The concept of standardization in pharmacy and its purpose, which is to ensure stable quality, safety and effectiveness of medicines, are considered. The importance of the regulatory framework in the process of standardization of medicinal products is emphasized. Examples of regulatory documents (Pharmacopoeias, state and international standards), such as the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), the US Pharmacopoeia (USP), the World Health Organization (WHO) Guidelines, are given.

**Aim.** To determine and provide a comprehensive approach of the features of the drug standardization from the perspective of pharmacognosy, taking into account the principles of pharmacy and pharmacology.

**Materials and methods.** The materials of the study were the publications of representatives of the domestic pharmacognostic doctrine and the works of foreign scientists. Regulatory documents at the level of the countries of the European Union, the USA, and the WHO have been analyzed. These documents include the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), Monograph 2034 "Herbal Drug Preparations", the US Pharmacopoeia (USP), three regulations (law-making acts) – the WHO Technical Report Series No.1010 (2018), the WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines and the WHO Guidelines for assessing the quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues, which are guiding for use in all member countries of the WHO.

**Results.** The peculiarities of the drug standardization through the prism of the science of pharmacognosy, as well as related sciences, such as pharmaceuticals and pharmacology, have been determined. It has been found that current standardization trends involve the introduction of innovative technologies, in particular biotechnological methods, pharmacogenomics and artificial intelligence. It has been determined that the standardization of medicinal products can be called a multicomponent process, which differs depending on the boundaries (the WHO or a specific country and its pharmacopoeia) and the purpose of this process, but has as its ultimate goal the creation of uniform, transparent, open standards before obtaining a marketing authorization for a medicinal product, which takes place exclusively within the framework of the legal field.

**Conclusions.** The standardization of medicinal products is a key process of pharmaceutical control that guarantees their quality, safety and effectiveness. It is based on international and national regulations, such as the European Pharmacopoeia, the US Pharmacopoeia and the WHO Guidelines. Improving standardization methods is the key to increasing the effectiveness and safety of medicines, which, in turn, contributes to improving the quality of medical care.

**Keywords:** *medicines; standardization of medicines; pharmacognostic analysis; effectiveness of medicines.*

**Вступ.** Стандартизація лікарських засобів є ключовим етапом фармацевтичного контролю, що гарантує їхню якість, безпеку та ефективність. У сфері фармакогнозії ця проблема набуває особливого значення через природну різноманітність рослинної сировини, залежність її складу від географічних, кліматичних, технологічних та біологічних факторів. На відміну від синтетичних препаратів стандартизація фітозасобів вимагає комплексного підходу, що поєднує фізико-хімічні, біологічні та фармакологічні методи аналізу.

На сьогодні основними інструментами стандартизації лікарських засобів є фармакопейні вимоги, аналітичні методи контролю якості (ТШХ, ВЕРХ, спектрофотометрія, мас-спектрометрія), а також мікробіологічне та біологічне тестування. Однак застосування цих підходів до рослинних лікарських засобів ускладнюється неоднорідністю їхнього хімічного складу та наявністю численних біологічно активних компонентів.

Сучасні тенденції у стандартизації передбачають упровадження низки біотехнологічних підходів до культивування лікарських рослин, а також використання інтелектуальних технологій для автоматизації контролю якості. Важливим напрямом є також розвиток фармакогеноміки, яка дозволяє адаптувати лікарські засоби під індивідуальні особливості пацієнтів.

З огляду на це актуальним є комплексний аналіз наявних методів стандартизації лікарських засобів у фармакогнозії, визначення їхніх обмежень та перспектив розвитку, а також дослідження інноваційних підходів, які можуть підвищити ефективність контролю якості та стабільність складу фітопрепаратів.

Аспекти стандартизації лікарських засобів висвітлювалися в українській та іноземній науковій парадигмах.

З-поміж представників вітчизняної фармакогностичної доктрини доцільно виділяти доробки таких учених, як Л. Салієва, Л. Черковська, М. Авраменко, Д. Скорина, Г. Берест, Т. Шарапова, О. Малюгіна, Т. Бучкова, О. Вельчинська, Д. Снігур та ін. У зазначених дослідженнях увагу акцентовано безпосередньо на питанні стандартизації лікарських засобів крізь призму наукових моделей та парадигми фармакогнозії, а також її стику з фармацевтикою та фармакологією.

Іноземні доробки у розрізі та галузі стандартизації лікарських засобів, зі свого боку, представлені працями таких дослідників, як Ф. Стюарт, К. Леманн, А. Сієд, С. Д. Сандаанам, Т. Пауль, Я. Кумар, С. Сумбул, Ф. Теполь, М. Байрем та ін. Вони, як і в разі з вітчизняними дослідженнями у цій галузі, переважно акцентують та конкретизують проблематику наукового контролю і нагляду за процесом стандартизації на основі фармакогностичних, фармацевтичних та фармакологічних розробок відповідно.

**Метою роботи** є визначення та комплексний підхід особливостей стандартизації лікарських засобів з позицій фармакогнозії з урахуванням положень фармацевтики та фармакології.

**Матеріали та методи.** Першочерговою необхідністю в умовах дослідження феноменології стандартизації лікарських засобів крізь наукову призму є визначення дефініції такого процесу та його мети. Останні, на наш погляд, детермінують загальну подальшу необхідність у збільшенні кількості розробок та напрацювань у зазначеному сегменті.

Так, наукова позиція української дослідниці Д. Снігур [1] дозволяє нам зробити висновок про те, що під стандартизацією лікарських засобів як процесом необхідно розуміти сукупність науково обґрунтованих заходів, спрямованих на установлення, забезпечення та контроль якості лікарських препаратів відповідно до чинних нормативних вимог, що містить розробку єдиних підходів до визначення якісного та кількісного складу лікарських засобів, їхніх фізико-хімічних, фармакологічних, токсикологічних та біологічних властивостей. На підставі вищезазначеного, відповідно, можемо відзначити, що стандартизація у сфері фармакогнозії може і має розглядатися як особливо важлива, оскільки лікарські засоби природного походження мають складну хімічну структуру, що залежить від місця зростання, способу заготівлі, умов зберігання та технології виробництва [1].

**Результати та їхнє обговорення.** Системним та ключовим у структурі забезпечення стандартизації лікарських засобів як процесу є його юридична регламентація через стандарти фармакопей, внутрішні та міжнародні стандарти. Нижче ми пропонуємо проаналізувати відповідні приклади спрямування та координації зазначеного процесу через нормативне регулювання.

Розпочнемо з Європейської фармакопеї (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.) [2] як документа, що регулює стандарти якості лікарських засобів та допоміжних речовин у країнах-членах ЄС та, окрім того, забезпечує гармонізацію вимог до лікарських препаратів, що використовуються на європейському ринку. Відповідно до матеріалів чинного видання від 2023 р. (11<sup>th</sup> edition 2023) зупинимось на положеннях, що стосуються фармацевтики та лікарських препаратів.

У вищенаведеному контексті звертаємо увагу на ст. 2.9.31 (article 2.9.31, Particle-size determination by laser light diffraction) European Pharmacopoeia, Ph. Eur., де визначаються методики аналізу розміру частинок у фармацевтичних продуктах, що є критично важливим для біодоступності лікарських засобів [2]. Крім цього, вважаємо за доцільне виокремлювати положення ст. 5.1.10 (article 5.1.10, Guidelines for Using the Test for Bacterial Endotoxins), що регламентує та детермінує методи контролю рівня бактеріальних ендотоксинів у лікарських препаратах. Завершальним елементом контрольної регламентації процесу стандартизації лікарських засобів є Монографія 2034 (Monography 2034 Herbal Drug Preparations), котрою визначаються критерії контролю якості лікарських засобів рослинного походження, зокрема методи стандартизації екстрактів [2].

Проаналізувавши ці положення, можемо відзначити, що країни-члени ЄС обирають насамперед вибірковий та логічно впорядкований підхід до стандартизації лікарських засобів, базуючи відповідний процес регламентації на поєднанні методологічних та практичних складових цього процесу, що дозволяє, по-перше, виявляти потенційно шкідливі частинки у межах аналізу складу лікарських засобів під час їхнього виходу на ринки і, по-друге, регламентувати процес стандартизації лікарських засобів відповідно до потреб населення.

Зі свого боку, Фармакопея США (US Pharmacopoeia (USP)) [3] пропонує більш широкі вимоги до стандартизації лікарських засобів, що насамперед стосуються складу, чистоти, міцності та якості останніх на американському ринку. Останньою редакцією документа є USP 43-NF 38 від 04.10.2019 р. Застосовуваними та ідеологічно важливими з погляду процесу визначення стандартів для американських ліків щодо їхнього подальшого виходу на локальні ринки вважаємо ст. 61 (Microbial Examination of Nonsterile Products), де встановлюються критерії мікробіологічного контролю для нестерильних лікарських засобів; ст. 467 (Residual Solvents), що містить стандарти допустимих рівнів залишкових органічних розчинників у лікарських препаратах і ст. 1112 (Application of Water Activity Determination to Nonsterile Pharmaceutical Products), якою визначено значення активності води у препаратах як показник їхньої стабільності та мікробіологічної безпеки [3].

Щодо аналізу Фармакопеї США (US Pharmacopoeia (USP)), зі свого боку, можемо відзначити, що остання більш розширено підходить до трактування потенційних проблем, що може містити лікарський

засіб, який потрапляє або може потрапити на відповідний ринок, і пропонує врегульовувати такі ризики шляхом насамперед установлення порядку кваліфікаційного проходження останніх.

Окрім прикладів партикулярного рівня регулювання процесу стандартизації лікарських засобів, наприклад, в ЄС чи США, також вважаємо за необхідне побічно розглянути процедуру загальної координаційно-спрямувальної нормативної діяльності у цьому сегменті від ВООЗ, які представлені в безпосередніх рекомендаціях ВООЗ WHO Guidelines. Тут виділяємо три нормативні акти (акти правотворчості): WHO Technical Report Series No. 1010 (2018) [4], WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines [5] та WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues [6]. Останні визначають, зокрема, такі контексти стандартизації лікарських засобів, як: а) стандарти для лікарських засобів рослинного походження [4]; б) вимоги до виробництва рослинних препаратів, контролюючи якість сировини та кінцевого продукту [5]; в) допустимі рівні забруднювачів, важких металів, мікотоксинів у лікарських засобах [6]. Слід зауважити, що останні є керівними для використання на території усіх країн-членів ВООЗ.

Узагальнено, досліджуючи специфіку ролі та місця стандартизації лікарських засобів у парадигмі науки фармакогнозії, ми маємо відзначити складність та багаторівневість процесу, що регламентує якість лікарських засобів природного походження. Як слушно зазначає американський науковець Метью Чідозі Огву [7], специфіка полягає у значній варіабельності складу біологічно активних речовин у рослинній сировині, що залежить від ботанічних, географічних, екологічних і технологічних факторів. Відповідно, методи контролю рослинних препаратів мають бути більш гнучкими та орієнтованими на комплексний аналіз, зокрема виявлення маркерних сполук, автентичності сировини та рівня можливих забруднень.

У контексті дослідження феномену стандартизації лікарських засобів необхідно розмежовувати різницю між зазначеним процесом щодо синтетичних та рослинних лікарських засобів, що детерміновані природою останніх. Навіть в основоположній фармакогностичній праці Ф. Стюарта «Що означає стандартизація ліків» від 1913 р., опублікованій у журналі Американської фармацевтичної асоціації [8], зазначено, що синтетичні препарати мають чітко визначену молекулярну структуру і стандартизуються за кількісним вмістом активної речовини та домішок, тоді як рослинні лікарські засоби потребують багатofакторного підходу, що полягає в оцінці комплексу біологічно активних речовин, автентичності рослинної сировини, контролю домішок та стабільності фітоекстрактів.

Отже, стандартизація фітопрепаратів орієнтована не лише на визначення кількісного складу окремих сполук, але й на контроль фармакологічної активності, що вимагає комплексного фітохімічного аналізу.

Сукупність досліджених праць у вітчизняній [9, 10] та іноземній [11] фармакогностичних наукових моделях дозволила нам дійти висновку, що фармакогностичний аналіз є ключовим етапом стандартизації лікарських рослин і містить кілька взаємопов'язаних методів.

Макроскопічний та мікроскопічний аналіз дозволяють визначити морфологічні особливості лікарської рослинної сировини, ідентифікувати наявність домішок, грибкових уражень, а також встановити типову будову тканин, включно з виявленням кристалів, трихом, секреторних клітин. Важливим методом є також мікрохімічні реакції, що дозволяють підтвердити наявність певних груп біологічно активних речовин [9-11].

Фітохімічні методи дослідження передбачають виявлення біологічно активних сполук за допомогою хроматографічних методів, таких як тонкошарова хроматографія (ТШХ) та рідинна хроматографія високого тиску (ВЕРХ). ТШХ дозволяє здійснювати якісний аналіз лікарських рослин завдяки порівнянню профілів стандартних речовин та екстрактів, що значно полегшує ідентифікацію компонентів. ВЕРХ є високоточним методом, що застосовується для кількісного визначення активних речовин у складних рослинних сумішах та стандартизації лікарських екстрактів [9, 10].

Фізико-хімічні параметри відіграють важливу роль у стандартизації рослинних препаратів, оскільки дозволяють оцінити якість сировини за вмістом вологи, зольності, екстрактивних речовин. Контроль вологи важливий для запобігання мікробному псуванню та стабільності біологічно активних речовин. Визначення зольності допомагає оцінити рівень неорганічних домішок, що можуть потрапити у сировину під час вирощування або збирання. Вміст екстрактивних речовин є критерієм оцінки кількості біологічно активних компонентів у сировині та фітопрепаратах [9, 10].

Біологічне тестування, як важливий етап стандартизації лікарських рослин, дає змогу оцінити фармакологічну активність отриманих екстрактів. Методи біотестування полягають у дослідженні антиоксидантної, протизапальної, антимікробної та інших видів активності рослинних препаратів, що набуває особливого рівня важливості в контексті стандартизації багатокомпонентних фітозасобів, де сукупний ефект біологічно активних речовин визначає лікувальну дію [9, 10].

Загалом же контроль якості та стандартизація лікарських засобів базується на сукупності традиційних і сучасних методів аналізу, що гарантують їхню безпеку, ефективність і стабільність [12]. До загальних методів належать аналітична методологія, мікробіологічні дослідження та фармакологічне тестування [9, 10], тоді як спектрофотометрія, рідинна хроматографія високого тиску (ВЕРХ, про яку ми згадували вище), газова хроматографія з мас-спектрометрією (ГХ-МС) і мас-спектрометрія є основними інструментами для визначення складу лікарських

засобів, виявлення домішок і контролю стабільності препаратів [12]. У системі стандартизації лікарських засобів також доцільно виділяти мікробіологічні дослідження, що полягають в оцінці мікробної чистоти, тестуванні на наявність ендотоксинів і патогенних мікроорганізмів, що є критично важливими для стерильних препаратів та біологічних продуктів і фармакологічне тестування, що застосовується для підтвердження терапевтичної активності лікарських засобів у доклінічних та клінічних дослідженнях [12].

Окрім загальних підходів до стандартизації лікарських засобів, в межах цього процесу існують також інноваційні підходи, наприклад, використання біотехнологій, фармакогеноміки та цифрових технологій [13]. Біотехнологічні методи дозволяють вирощувати лікарські рослини *in vitro* з контрольованими умовами культивування, що сприяє стабільності біологічно активних речовин у сировині, тоді як молекулярні методи контролю, зокрема ДНК-штрикування, застосовуються для автентифікації рослинної та біологічної сировини, зменшуючи ризик фальсифікації, а фармакогеноміка дозволяє персоналізувати призначення лікарських засобів, враховуючи генетичні особливості пацієнта, що сприяє підвищенню ефективності терапії та зниженню ризику побічних реакцій [13]. Використання штучного інтелекту (AI) та аналізу великих даних (Big Data) у системах контролю якості та виявлення закономірностей у стабільності лікарських засобів, зі свого боку, сприяє автоматизації процесів перевірки та прогнозування ефективності препаратів.

Отже, стандартизацію лікарських засобів можна назвати багатокомпонентним процесом, що відрізняється залежно від меж (ВООЗ або конкретна країна та її фармакопея) та призначення цього процесу, проте має кінцеву мету – створення єдиних, прозорих, відкритих нормативів до отримання реєстраційного посвідчення лікарським засобом, що відбувається виключно в межах правового поля.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Визначення, дослідження та аналіз особливостей стандартизації лікарських засобів крізь призму науки фармакогнозії, а також споріднених наук, таких як фармацевтика та фармакологія, сукупно дозволили дійти таких висновків.

По-перше, стандартизація лікарських засобів є ключовим процесом фармацевтичного контролю, що гарантує їхню якість, безпеку та ефективність. Вона базується на фармакопейних вимогах, аналітичних методах контролю (спектрофотометрія, ВЕРХ, мас-спектрометрія), мікробіологічному та біологічному тестуванні. Особливу увагу слід приділяти стандартизації рослинних лікарських засобів, які мають вразливу склад і вимагають комплексного підходу до визначення їхньої автентичності, хімічного профілю та фармакологічної активності.

По-друге, процес стандартизації базується на міжнародних та національних нормативно-правових актах, таких як Європейська фармакопея, Фармакопея

США та рекомендації ВООЗ. Ці документи регламентують критерії якості лікарських засобів, методи їхнього аналізу, допустимі рівні домішок і забруднювачів, а також вимоги до біологічного тестування. Важливою складовою є гармонізація цих стандартів, що дозволяє забезпечити єдині підходи до контролю лікарських препаратів на міжнародному рівні.

По-третє, сучасні тенденції стандартизації лікарських засобів передбачають упровадження інноваційних технологій, зокрема біотехнологічних методів, фармакогеноміки та штучного інтелекту. Використання AI та Big Data сприяє автоматизації контролю

якості, прогнозування стабільності препаратів та персоналізації фармакотерапії. Удосконалення методів стандартизації є запорукою підвищення ефективності та безпеки лікарських засобів, що, зі свого боку, сприяє покращанню якості медичної допомоги.

**Конфлікт інтересів:** відсутній

Дослідження виконано без фінансової підтримки з боку комерційних, виробничих або зацікавлених організацій. Усі наведені положення та висновки ґрунтуються виключно на аналізі наукових джерел і чинних нормативно-правових документів у сфері стандартизації лікарських засобів.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Стандартизація лікарських препаратів : метод. вказівки / Д. Снігур та ін. Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2022. 34 с.
2. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines HealthCare. 11th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2023. 4472 p.
3. United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 43-NF 38) / United States Pharmacopoeial Convention. Rockville : United States Pharmacopoeial Convention, 2019. 4774 p.
4. WHO Technical Report Series No. 1010 / World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2018. 252 p.
5. WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines / World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2003. 32 p.
6. WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues / World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2007. 25 p.
7. Ogwu M. C., Izah S. C., Joshua M. T. Ecological and environmental determinants of phytochemical variability in forest trees. *Phytochemistry Reviews*. 2025. Vol. 24. P. 5109–5137.
8. Stewart F. What Does the Standardization of Drugs Mean? *Journal of the American Pharmaceutical Association*. 1913. Vol. 2(9). P. 871–880.
9. Гвоздик Н. Фармакогностичний аналіз видів роду Монарда. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2. С. 82–89.
10. Гончаренко А. Дослідження з визначення оптимальних умов екстрагування липи серцелистої квіток. *Фармацевтичний журнал*. 2023. № 3. С. 45–52.
11. Standardization and Quality Evaluation of Herbal Drugs / O. G. Bhusnure et al. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019. Vol. 9(3). P. 1058–1063.
12. Зоценко Л. Фармакогностичне дослідження представників роду Elsholtzia: спектрофотометричний та хроматографічний аналіз. *Український біофармацевтичний журнал*. 2023. № 1. С. 25–35.
13. Senapati A., Basak S., Rangan L. A review on application of DNA barcoding technology for rapid molecular diagnostics of adulterants in herbal medicine. *Drug Safety*. 2022. Vol. 45(3). P. 193–213.

## REFERENCES

1. Snihur, D. V., Huzenko, O. M., Rakhlytska, O. M., Shcherbakova, T. M., & Zhukovetska, O. M. (2022). *Standartyzatsiia likarskykh preparativ: metod. vkazivky*. Odeskyi natsionalnyi universytet imeni I. I. Mechnykova.
2. European Directorate for the Quality of Medicines HealthCare. (2023). *European Pharmacopoeia* (11th ed.). Council of Europe.
3. United States Pharmacopoeial Convention. (2019). *United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 43-NF 38)*. United States Pharmacopoeial Convention.
4. World Health Organization. (2018). *WHO Technical Report Series No. 1010*. World Health Organization.
5. World Health Organization. (2003). *WHO Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Herbal Medicines*. World Health Organization.
6. World Health Organization. (2007). *WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues*. World Health Organization.
7. Ogwu, M. C., Izah, S. C., & Joshua, M. T. (2025). Ecological and environmental determinants of phytochemical variability in forest trees. *Phytochemistry Reviews*, 24, 5109–5137.
8. Stewart, F. (1913). What Does the Standardization of Drugs Mean? *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 2(9), 871–880.
9. Hvozdyk, N. (2021). Farmakohnostychnyi analiz vydiv rodu Monarda. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 82–89.
10. Honcharenko, A. (2023). Doslidzhennia z vyznachennia optymalnykh umov ekstrahuvannia lypy sertselystoi kvitok. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 45–52.
11. Bhusnure, O. G., Suryawanshi, S., Vijayendra Swamy, S. M., Gholve, S. B., Girm, P. S., & Birajdar, M. J. (2019). Standardization and Quality Evaluation of Herbal Drugs. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(3), 1058–1063.
12. Zotsenko, L. (2023). Farmakohnostychnie doslidzhennia predstavnykiv rodu Elsholtzia: spektrofotometrychnyi ta khromatohrafichnyi analiz. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 1, 25–35.
13. Senapati, A., Basak, S., & Rangan, L. (2022). A review on application of DNA barcoding technology for rapid molecular diagnostics of adulterants in herbal medicine. *Drug Safety*, 45(3), 193–213.

**Відомості про авторів:**

**Н. М. Дев'яткіна**, кандидат медичних наук, доцент, завучка кафедри хімії та фармації, Полтавський державний медичний університет. E-mail: n.deviatkina@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0137-2124>

**С. В. Ковальов**, доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри хімії та фармації, Полтавський державний медичний університет. E-mail: s.kovalov@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3529-0146>

**В. І. Волочай**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри хімії та фармації, Полтавський державний медичний університет. E-mail: v.volochai@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0266-827X>

**Д. В. Карамішев**, доктор наук з державного управління, професор кафедри медицини катастроф та військової медицини, декан медичного факультету № 1, Полтавський державний медичний університет. E-mail: d.karamyshev@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1617-3240>

**В. О. Коршенко**, кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри гігієни та екології, Полтавський державний медичний університет. E-mail: v.korshenko@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3004-3565>

**Н. О. Власенко**, кандидат фармацевтичних наук, викладачка кафедри хімії та фармації, Полтавський державний медичний університет. E-mail: vlasenkonata88@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2159-5229>

**Ж. П. Кундій**, кандидат педагогічних наук, директор, Навчально-науковий медичний інститут Полтавського державного медичного університету. E-mail: z.kundii.@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-6624>

**Information about the authors:****Information about the authors:**

**N. M. Devyatkina**, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, head teacher of the Department of Chemistry and Pharmacy, Poltava State Medical University. E-mail: n.deviatkina@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0137-2124>

**S. V. Kovalev**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Chemistry and Pharmacy, Poltava State Medical University. E-mail: s.kovalov@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3529-0146>

**V. I. Volochai**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Chemistry and Pharmacy, Poltava State Medical University. E-mail: v.volochai@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0266-827X>

**D. V. Karamyshev**, Doctor of Sciences in Public Administration (Dr. habil.), Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Dean of the Faculty of Medicine No.1, Poltava State Medical University. E-mail: d.karamyshev@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1617-3240>

**V. O. Korshenko**, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Head of the Department of Hygiene and Ecology, Poltava State Medical University. E-mail: v.korshenko@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3004-3565>

**N. O. Vlasenko**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), lecturer of the Department of Chemistry and Pharmacy, Poltava State Medical University. E-mail: vlasenkonata88@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2159-5229>

**J. P. Kundiy**, Candidate of Pedagogy (Ph.D.), Director of the Educational and Scientific Medical Institute of the Poltava State Medical University. E-mail: z.kundii.@pdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9739-6624>

*Дата першого надходження: 12.01.2026 р.*

*Дата прийняття до друку: 23.02.2026 р.*

*Дата публікації: 31.03.2026 р.*

А. В. Руденко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

## Оцінка ринку та доступності вагінальних гелів з амінопептидними комплексами для ведення ВПЛ-асоційованих захворювань

Зростання поширеності папіломавірусної інфекції (ВПЛ) та її роль у розвитку передракових і запальних захворювань шийки матки зумовлюють підвищений інтерес до допоміжних і неінвазивних підходів лікування та профілактики рецидивів. Окрему нішу на фармацевтичному ринку займають вагінальні гелі на основі амінопептидних комплексів, які позиціонуються як засоби локальної імунomodulaції та стимуляції регенерації слизової оболонки.

**Мета** – комплексний аналіз ринку, регуляторного статусу та економічної доступності вагінальних гелів з амінопептидними комплексами (зокрема алофероном) в Україні.

**Матеріали та методи.** Застосовано контент-аналіз офіційних сайтів виробників, аптечних мереж та онлайн-аптек; порівняльний аналіз цін; аналіз інструкцій, наукових публікацій та даних наукометричних баз.

**Результати та їхнє обговорення.** Ринок топічних засобів для ведення ВПЛ-асоційованих патологій характеризується високою гетерогенністю за складом, механізмами дії, регуляторним статусом і рівнем доказовості. Єдиним продуктом у досліджуваній вибірці, що містить амінопептидний комплекс (алоферон), є медичний виріб (МВ) «Диспладжель». Заявлений механізм його дії базується на концепції локальної пептидної імунomodulaції з використанням ліпосомальної системи доставки, однак доказова база ефективності обмежується переважно локальними дослідженнями та не відповідає вимогам, що висуваються до лікарських засобів (ЛЗ) відповідно до стандартів ЕМА та FDA. Аналіз виявив високу вартість і значну міжрегіональну варіабельність цін та доступності досліджуваного МВ, що зумовлює низьку економічну доступність і підвищений ризик переривання курсу лікування.

**Висновки.** Амінопептидні вагінальні гелі, зокрема засоби на основі алоферону, мають потенціал локальної імунomodulaції внаслідок ВПЛ-асоційованих уражень і можуть застосовуватися як допоміжний компонент стратегії активного спостереження за уражень низького ступеня за умови дотримання принципів доказової медицини та належного інформування пацієнток, що зумовлює актуальність подальших досліджень і розробок у цьому науковому напрямі.

**Ключові слова:** м'яка лікарська форма; фармацевтична розробка; амінопептидні комплекси; вагінальні гелі; маркетинговий аналіз.

A. V. Rudenko

Bogomolets National Medical University, Ukraine

### Evaluation of the market and availability of vaginal gels with aminopeptide complexes for the treatment of HPV-associated diseases

The increasing prevalence of papillomavirus infection (HPV) and its role in the development of cervical precancerous and inflammatory diseases cause increased interest in adjunctive and non-invasive approaches to the treatment and prevention of recurrence. Vaginal gels based on aminopeptide complexes occupy a separate segment of the pharmaceutical market and are positioned as agents for the local immunomodulation and stimulation of mucosal regeneration.

**Aim.** To conduct a comprehensive analysis of the market, regulatory status, and affordability of vaginal gels with amino peptide complexes (in particular, alloferon) in Ukraine.

**Materials and methods.** The content analysis of official websites of manufacturers, pharmacy network websites, and online pharmacies; the comparative price analysis; the analysis of patient information leaflets, scientific publications, and data from scientific databases were applied.

**Results.** The market for topical agents for the treatment of HPV-associated pathologies is characterized by high heterogeneity by the composition, mechanisms of action, regulatory status, and evidence level. Dysplagel is the one and only product in the study sample that has an aminopeptide complex (aloferon). The declared mechanism of its action is based on the concept of the local peptide immunomodulation using a liposomal delivery system, but the evidence base for its effectiveness is limited mainly to local studies and does not meet the requirements for medicines in accordance with EMA and FDA standards. The analysis has revealed the high cost and significant interregional variability in the prices and availability of the medicinal product studied, which leads to low economic accessibility and an increased risk of treatment discontinuation.

**Conclusions.** Amino-peptide vaginal gels, in particular aloferon-based products, have the potential for the local immunomodulation in HPV-associated lesions and can be used as an adjunct to active surveillance strategies for low-grade diseases, provided that the principles of evidence-based medicine are followed and patients are properly informed, which makes further research and development in this scientific field relevant.

**Keywords:** soft dosage forms; pharmaceutical development; aminopeptide complexes; vaginal gels; marketing analysis.

**Вступ.** Папіломавірусна інфекція є однією з найпоширеніших інфекцій, що передаються статевим шляхом, і визнається ключовим етіологічним чинником розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та раку шийки матки (РШМ). Незважаючи на наявність ефективних профілактичних вакцин, значна частина жінок репродуктивного віку вже інфікована вірусом папіломи людини (ВПЛ), що зумовлює потребу в ефективних терапевтичних підходах, спрямованих на зниження ризику прогресування ВПЛ-асоційованих уражень [1, 2].

Сучасні стратегії ведення пацієнток із ВПЛ-інфекцією ґрунтуються переважно на деструктивних методах лікування клінічних проявів і тактиці динамічного спостереження. Водночас дедалі більшого значення набувають засоби місцевої дії, спрямовані на корекцію локальної імунної відповіді, відновлення бар'єрної функції слизової оболонки та зменшення вірусного навантаження [3-10]. У цьому контексті вагінальні гелі з амінопептидними комплексами розглядаються як перспективний компонент ад'ювантної терапії.

Амінопептидні комплекси позиціонуються як біологічно активні сполуки з потенційною імуномодулювальною, репаративною та протизапальною дією, що реалізується на локальному рівні без системного навантаження на організм [11-15]. Це відповідає сучасним концепціям персоналізованої та мінімально інвазивної медицини і зумовлює формування окремого сегмента фармацевтичного ринку, який потребує науково обґрунтованого аналізу.

**Мета** – комплексний аналіз ринку, регуляторного статусу та економічної доступності вагінальних гелів з амінопептидними комплексами (зокрема алофероном) в Україні.

**Матеріали та методи.** Застосовано контент-аналіз офіційних сайтів виробників, аптечних мереж та онлайн-аптек; порівняльний аналіз цін; аналіз інструкцій, наукових публікацій та даних наукометричних баз.

**Результати та їхнє обговорення.** Персистувальна інфекція ВПЛ високого ризику є основним фактором ризику розвитку цервікальної інтраепітеліальної неоплазії та подальшого прогресування до РШМ. Хоча інфекція ВПЛ поширена з-поміж жінок і зазвичай проходить протягом кількох місяців – 2 років, меншість випадків зберігається та становить підвищений ризик прогресування. Накопичені дані свідчать про те, що персистувальні інфекції ВПЛ тісно пов'язані з розвитком злоякісних новоутворень, зумовлених ВПЛ. Інфекція може прогресувати до РШМ через кілька років або десятиліть, якщо ураження не лікуються повністю або навіть не виявляються. Фармакологічне лікування зазвичай полягає у засобах місцевої дії на основі інтерферону та повідону. Фізична терапія містить заморожування, лазер, фотодинаміку та інші нові методи, такі як сфокусований ультразвук та неінвазивна фізична плазма. Однак у світі не існує специфічних ліків для лікування персистувальної інфекції ВПЛ, а варіанти лікування різні у різних лікарів. Тобто немає висновку

щодо того, яка терапія є найефективнішою за наявності кількох варіантів лікування [16].

У сучасній науковій літературі наведені дані щодо новітніх розробок топічної дії для лікування та профілактики ВПЛ-асоційованих уражень у гінекології. Дослідники США повідомляють, що до методів комплементарної та альтернативної медицини, які виявилися такими, що мають найбільшу клінічну користь та найкращі підтверджувальні дані за допомогою рандомізованих контрольованих досліджень, належать місцевий гель з грибів різнокольорових (*Coriolus versicolor*), пероральний та місцевий прийом селену, а також пероральний індол-3-карбінол [17].

Велике дослідження проведене іспанськими акушерами-гінекологами, метою якого була оцінка ефективності Papilocare, вагінального гелю на основі *Coriolus versicolor*, у відновленні низькодиференційованих уражень шийки матки, пов'язаних з вірусом папіломи людини (ВПЛ). Результати свідчать про значну ефективність Papilocare у відновленні уражень шийки матки низького ступеня, пов'язаних з ВПЛ та про позитивну тенденцію до очищення від ВПЛ у жінок старше 40 років [18].

ВПЛ є онкогенним вірусом, тому лікування ВПЛ-інфекції за допомогою засобів з противірусними та протипухлинними властивостями може бути комплексним терапевтичним та профілактичним заходом. Гліциризинова кислота, активний інгредієнт лакриці, у численних доклінічних дослідженнях продемонструвала свою противірусну та протиракову активність, зменшуючи експресію Е6 та Е7 та індуючи апоптоз у клітинах РШМ. Крім того, вона також має антиоксидантні, протизапальні, імуномодулювальні або реепітелізувальні властивості, які можуть бути корисними у разі інфекції ВПЛ. Дослідження були проведені з продуктом для місцевого застосування під торговою маркою «Glizigen» (Catalysis SL, Толедо, Іспанія). Спрей Glizigen, який у деяких публікаціях також називається спреєм Epigen, містить 0,1% гліциризинової кислоти. Розглянуті наукові дані щодо гліциризинової кислоти підкреслюють її широкий спектр дії як противірусного та протипухлинного засобу, а також визначають механізми та специфіку, що спостерігаються проти ВПЛ та онкогенних процесів, що спричинені ВПЛ. Водночас гліциризинову кислоту пропонують як потенційний терапевтичний засіб проти інфекцій та уражень ВПЛ [19].

Італійські (Турин) дослідники наводять дані про іміквімод – місцевий засіб, який діє як агоніст Toll-подібних рецепторів 7/8, стимулюючи вроджену та адаптивну імунну систему для здійснення протипухлинної та противірусної дії. Він був схвалений для лікування різних захворювань шкіри, проте його ефективність та безпека в лікуванні новоутворень нижніх статевих шляхів, пов'язаних з ВПЛ, таких як неоплазія вульви, піхви та шийки матки, все ще досліджуються. Зазначається, що використання іміквімоду для лікування уражень нижніх статевих шляхів жінок, викликаних ВПЛ асоціюється з найнижчим рівнем рецидивів, найвищим кліренсом вірусу папіломи

людини (ВПЛ) і може вважатися найкращим місцевим підходом [20].

Вагінальний гель, що містить 10,0 мг діоксиду кремнію, 24,8 мг лимонної кислоти та 0,25 мг селену на дозу, що реалізується під назвами «DeflaGyn», «Deflamin» або «Deflamed», був схвалений у Європі, Об'єднаних Арабських Еміратах, Узбекистані та Колумбії [21].

Американські науковці представили результати рандомізованого плацебоконтрольованого першого дослідження грифїтсину, сформованого у вагінальному гелі з карагенаном, фази 1, проведеного на людях. Грифїтсин – це лектин з потужною антиретровірусною активністю. Одержані дані свідчать про те, що гель з грифїтсином є безпечним та перспективним багатофункціональним продуктом профілактики ВПЛ-асоційованих уражень у гінекології, який потребує подальшого дослідження [22].

Китайські вчені провели пошук рандомізованих контрольованих досліджень, що повідомляють про різні втручання для лікування інфекції ВПЛ. До аналізу було долучено дев'ять досліджень за участю 961 пацієнта та 7 варіантів лікування. Біологічна пов'язка проти ВПЛ виявилася найефективнішою терапією. Розроблена в Китаї, біологічна пов'язка проти ВПЛ є новим типом інгібітора вірусу, основними компонентами якого є білок JB, карбомер та поліфенол чаю. JB Protein – це різновид бичачого  $\beta$ -лактоглобуліну, модифікованого ангїдридом кислоти, який є інгібітором проникнення вірусів. Білок JB змінює конформацію білка ВПЛ за допомогою механізму позитивних та негативних зарядів, щоб прискорити інактивацію ВПЛ; карбомер має сильну адгезію, що може ізолювати інфіковану рану від нормальної тканини та сприяти загоєнню та регенерації рани. Поліфенол чаю можуть покращити місцевий імунітет.

Вагінальний гель, був другим ефективним ЛЗ. Вагінальний гель, що використовується в цьому дослідженні, виготовлений на основі водної гідроксїетилцелюлозної матриці, що містить високодисперсний діоксид кремнію, а також Deflamin, комбінацію селеніту натрію та лимонної кислоти. Його основний механізм дії базується на адсорбційних зв'язувальних властивостях гомогенно суспендованих, мікронізованих частинок діоксиду кремнію. Високодисперсний діоксид кремнію є добре відомим фармакологічно інертним адсорбційним агентом.

Іміквімод – це імуномодулятор, протівірусна та протипухлинні властивості якого не є прямими, а діють шляхом індукції кератинуотворювальних клітин організму до вироблення інтерферону, фактора некрозу пухлини та інтерлейкінів [21].

Інтерферон та пробіотики є двома найпоширенішими препаратами для лікування інфекції ВПЛ у Китаї, але в цьому дослідженні вони отримали низький рейтинг терапевтичної ефективності. Дослідження показали, що коефіцієнт конверсії ВПЛ за місцевого застосування інтерферону може досягати 25–35 %. Також встановлено, що місцеве лікування пробіотиками протягом 3 місяців призвело до коефіцієнта конверсії

ВПЛ на рівні 25%. Ефективність не була суттєвою порівняно з іншими режимами лікування [23]. Результати метааналізу показали такий порядок ранжування з погляду сприяння конверсії ВПЛ: біологічна пов'язка проти ВПЛ > вагінальний гель > іміквімод > ребацін > інтерферон > пробіотики > спостереження/плацебо > поліфенол.

Лікування ВПЛ-асоційованих уражень залишається складним завданням сучасної гінекологічної практики, оскільки традиційні підходи часто обмежуються або пасивним спостереженням, або застосуванням інвазивних деструктивних методів. У цьому контексті використання топічних засобів, зокрема вагінальних гелів з амінопептидними комплексами (алоферон та його аналоги), розглядається як перспективний напрям локального імунологічного контролю вірусної персистенції.

За епідеміологічними даними, до 80% сексуально активного населення інфікуються ВПЛ протягом життя, при цьому спостерігається зміщення піку виявлення передракових уражень шийки матки у вікову групу 30–40 років [1, 2]. РШМ посідає одне з провідних місць у структурі онкологічної захворюваності 3-поміж жінок в Україні з реєстрацією близько 4500 нових випадків щороку. Водночас дисплазії легкого ступеня становлять основну клінічну нішу для стратегій активного спостереження та застосування допоміжних топічних засобів. Економічний тягар ВПЛ-асоційованих станів містить прямі витрати на скринінг і діагностику, а також непрямі витрати, пов'язані з тривалим диспансерним наглядом і зниженням працездатності [2].

Персистенція ВПЛ значною мірою пов'язана з порушенням локального імунного захисту цервіковагінальної зони. Амінопептидні комплекси, зокрема алоферон, відомі як індуктори ендogenous інтерферогенезу та активатори НК-клітин, що обґрунтовує їхній потенціал як засобів місцевої імуномодуляції. На відміну від прямих протівірусних агентів ці сполуки спрямовані на активацію власних захисних механізмів організму і зазвичай не супроводжуються системною токсичністю.

Водночас доказова база щодо клінічного застосування алоферону залишається обмеженою. Наявні дані ґрунтуються переважно на невеликих рандомізованих і спостережних дослідженнях, тоді як для вагінальних форм рівень доказовості оцінюється як низький. Відсутність масштабних досліджень і метааналізів за стандартами доказової медицини суттєво обмежує можливість формування універсальних клінічних рекомендацій.

Глобальний ринок засобів для терапії ВПЛ-асоційованих захворювань представлений кількома сегментами: системними імуномодуляторами, топічними засобами з імуномодулювальними компонентами, а також продуктами з механізмами бар'єрного або адсорбційного захисту слизової оболонки. Загальною тенденцією розвитку ринку є поступовий перехід від інвазивних і деструктивних методів до стратегій біотехнологічного та імуномодулювального впливу.

Проведений аналіз засвідчив, що станом на теперішній час на фармацевтичному ринку України відсутні зареєстровані ЛЗ, які містять алоферон (His-Gly-Val-Ser-Gly-His-Gly-Gln-His-Gly-Val-His-Gly) у формі вагінального гелю. Ін'єкційних лікарських форм алоферону (зокрема Алокін-альфа), попри наявність державної реєстрації, фактично немає в обігу в Україні [24]. У державах-членах Євразійського економічного союзу алоферон обмежено допущений до медичного застосування виключно у формі ін'єкційних ЛЗ (Alloklin-Alpha), тоді як лікарські форми для місцевого, зокрема вагінального, застосування відсутні. Аналогічно у країнах ЄС та США зареєстровані ЛЗ з алофероном для вагінального застосування відсутні.

Фактично єдиним представником сегмента амінопептидних вагінальних гелів на фармацевтичному ринку України є медичний виріб «Диспладжель» (ТОВ «Фармфілд», Україна). До його складу входять амінопептидний комплекс (алоферон), гіалуронат натрію, екстракт календули та вітамін Е; у виробництві використовується ліпосомальна система доставки Pro Lipo™ Neo. Виріб позиціонується для застосування у разі цервікальної дисплазії легкого ступеня (LSIL), ерозивних уражень шийки матки, у післяопераційному періоді після деструктивних втручань, а також за атрофічних змін слизової оболонки. Заявлений механізм дії ґрунтується на концепції локальної пептидної імуномодуляції [25, 26].

Установлено, що прямі пептидні конкуренти «Диспладжелю» на вітчизняному ринку відсутні, що

формує його квазімонопольне становище у вузькій ніші амінопептидних вагінальних засобів. Водночас у клінічній практиці та аптечному сегменті йому протистоять непрямі конкуренти – ЛЗ, медичні вироби та космецевтичні продукти з альтернативними механізмами дії (бар'єрними, адсорбційними, репаративними, пребіотичними), що застосовуються під час ведення пацієнток із ВПЛ-асоційованими ураженнями та цервікальною дисплазією легкого ступеня (табл. 1).

На відміну від «Диспладжелю» такі засоби, як Papilocare, DeflaGyn та Colprofix реалізують альтернативні механізми дії, зокрема формування захисного бар'єра, механічну адсорбцію вірусних частинок, стимуляцію реепітелізації та відновлення вагінальної мікробіоти, і характеризуються більш розвинутою доказовою базою в межах регуляторної логіки ЄС щодо МВ [27]. Принципово відмінним є регуляторний статус препарату Епіген Інтим, який зареєстрований як ЛЗ із противірусною дією (АТС D06BB) і підлягає повному комплексу вимог щодо доведення ефективності, безпеки та співвідношення «користь – ризик».

Отже, результати порівняльного аналізу свідчать, що сегмент вагінальних гелів для ведення ВПЛ-асоційованих станів формується переважно під впливом регуляторної класифікації та маркетингового позиціонування, а не на основі високого рівня доказовості фармакологічної ефективності.

Згідно з інструкцією виробника стандартна схема застосування «Диспладжелю» передбачає тривале використання протягом 3–6 місяців. За таких умов

Таблиця 1

Порівняльна характеристика топічних засобів для ведення ВПЛ-асоційованих патологій

Торгова назва	Регуляторний статус	Активні компоненти	Основний механізм дії	Рівень доказовості
<b>Диспладжель (Dysplagel), гель, 20 г</b> , ТОВ «Фармфілд» (Україна)	МВ	Амінопептидний комплекс (алоферон), гіалуронат натрію	Декларована локальна імуномодуляція; ліпосомальна система доставки; репаративна дія	Низький: локальні дослідження
<b>Papilocare®, вагінальний гель</b> Procare Health Iberia S.L. (Іспанія)	МВ	Екстракт <i>Coriolus versicolor</i> , ніосоми, гіалуронова кислота	Бар'єрна функція; стимуляція реепітелізації; підтримка вагінальної мікробіоти	Помірний: клінічні дослідження в ЄС у межах MDR*
<b>DeflaGyn®, вагінальний гель</b> Deflamed Intern. (Чехія / Австрія)	МВ	Аморфний діоксид кремнію, селен, лимонна кислота	Механічна адсорбція вірусних частинок; антиоксидантна дія	Помірний: доказовість обмежена адсорбційним механізмом
<b>SilMed®, крем-гель</b> Labomar Srl (Італія / Україна)	МВ / космецевтика	Комплекс компонентів (доказанол, алое вера, гіалуронова кислота тощо)	Репаративна дія; зволоження; реепітелізація	Низький: відсутні дані щодо впливу на ВПЛ
<b>Епіген Інтим®, спрей 0,1%</b> Браун Медикал (Іспанія)	ЛЗ	Гліциризинова кислота	Противірусна та імуномодулювальна дія	Високий: реєстрація як ЛЗ, підтверджена ефективність
<b>Colprofix®, гель-спрей</b> Uriach Consumer Healthcare S.L.U. (Іспанія)	МВ	Полікарбофіли, карбоксиметил-бета-глюкан	Бар'єрний ефект; стимуляція реепітелізації; відновлення мікробіоти	Помірний: клінічні дані в межах MDR*

Примітка. \* – Регламент ЄС з МВ (Medical Device Regulation) [26].

Таблиця 2

Порівняльний аналіз вартості топічних засобів для ведення ВПЛ-асоційованих патологій в аптечних мережах України (січень 2026 р.)

Торгова назва	Виробник (країна)	Середня роздрібна ціна за уп., грн*	Ціновий діапазон, грн	Рекомендована схема застосування	Орієнтовна вартість курсу, грн
<b>Диспладжель</b> , гель 20 г, туба з 6 аплік.	Україна	3450,00	2928,00–4368,00	Щоденно 6 днів, далі 2 рази на тиждень протягом 3–6 міс. (5-9 уп. на курс)	15–22 тис. (курс 3 місяці) 27–39 тис. (6 місяців)
<b>Papilocare®</b> , гель вагін. канюлі по 5 мл № 7, № 21	Іспанія	955,00	792,40–1164,50	21 день щоденно, далі через день протягом 5 місяців (≈10 уп.)	8–11,5 тис.
<b>DeflaGyn®</b> , гель вагін. 150 мл	Чехія / Австрія	2620,00	2450,00–2700,00	1 упаковка на 28 днів; 3 цикли	7-8 тис.
<b>SilMed®</b> , крем-гель вагін. 30 мл з аплік. № 6	Італія / Україна	900,00	849,50–1219,80	Щоденно 6 днів, далі 2 р./тиждень 3–6 міс. (5-9 уп.)	4–6 тис. за 3 місяці, 7,7-11 тис. за повний курс
<b>Епіген Інтим®</b> , спрей 0.1 % фл. 60 мл	Іспанія	645,00	536,55–810,00	Індивідуально, залежно від клінічної ситуації	Варіабельно
<b>Colprofix®</b> , гель-спрей вагін. 20 мл, 10 аплік.	Іспанія	965,00	–	5 розпилень на день протягом 10 днів (1 флакон на курс)	≈1 тис.

Примітка. \* – середньозважена ціна наведено за даними відкритих джерел аптечних мереж і прайсагрегатора Tabletki.ua; можливі регіональні коливання.

Таблиця 3

Моніторинг роздрібних цін і фактичної доступності медичного виробу «Диспладжель» в аптечних закладах, січень 2026 р.

орієнтовна вартість 3-місячного курсу становить 15–22 тис. грн, а 6-місячного – 27–39 тис. грн, що дозволяє віднести цей МВ до преміального цінового сегмента. Інші топічні засоби, представлені на ринку, є суттєво дешевшими, однак не є ідентичними за механізмами дії та клінічним позиціонуванням (табл. 2).

З метою підвищення економічної доступності «Диспладжель» внесено до програми медико-соціальної спеціалізованої допомоги «Захисти своє майбутнє» компанії «Медікард», у межах якої максимальна роздрібна ціна однієї упаковки встановлена на рівні 3 050,00 грн (з ПДВ). Водночас умовами програми передбачено придбання лише однієї упаковки на одну карту, що суттєво обмежує вплив програми на доступність повного курсу лікування.

Моніторинг роздрібних цін у великих містах України засвідчив значну міжрегіональну та внутрішньомережеву варіабельність (табл. 3), що свідчить про відсутність єдиної цінової політики та регуляторних обмежень у сегменті медичних виробів [28]. Мінімальні ціни коливалися від 2928,96 грн до понад 3500 грн, тоді як максимальні у низці регіонів перевищували 4300 грн. Доступність МВ є нерівномірною: у Рівному та Сумах «Диспладжель» відсутній, тоді як у Києві та Запоріжжі кількість аптек, де він наявний, перевищує 200, що підкреслює територіальну нерівність доступу до тривалої ад'ювантної терапії.

Для оцінки економічної доступності амінопептидного вагінального гелю «Диспладжель» використано показники адекватності платоспроможності ( $C_{as}$ )

Місто	Мінімальна ціна, грн	Максимальна ціна, грн	Кількість пропозицій аптек
Вінниця	3342,64	3885,00	84
Дніпро	3050,00	3885,00	82
Житомир	3342,64	3885,00	61
Запоріжжя	3345,31	3885,00	244
Київ	2928,96	3691,05	340
Львів	3023,00	3050,00	92
Миколаїв	3559,20	3680,00	97
Одеса	3050,00	3559,20	44
Полтава	3050,00	4369,00	18
Тернопіль	3050,00	3758,00	3
Харків	3045,00	4368,00	67
Херсон	3885,00	3885,00	28
Хмельницький	3342,64	3885,00	17
Черкаси	2939,00	3585,00	12
Чернігів	3355,52	3885,00	24
Чернівці	3023,50	3559,20	12
Ужгород	3556,80	3591,00	11

Примітка. Дані сформовано на основі відкритих джерел аптечних агрегаторів; у частині регіонів МВ доступний лише за попереднім замовленням.

та ліквідності цін ( $C_{liq}$ ), що традиційно застосовуються у фармакоеконічному аналізі роздрібною ринку ЛЗ і МВ. Показник  $C_{as}$  визначають за формулою:

$$C_{as} = \frac{\text{Середня ціна товару}}{\text{Середня заробітна плата}} \cdot 100 \%$$

Для розрахунку використано середню заробітну плату в Україні станом на січень 2026 р. (за даними Держстату України – 24 500,00 грн) та середню роздрібну ціну упаковки «Диспладжель» (3 450,00 грн). Розрахункове значення показника адекватності платоспроможності  $C_{as} = 14,1 \%$ , що означає необхідність витрати понад однієї сьомої частини середньомісячного доходу на одну упаковку. З урахуванням стандартного курсу лікування (2–3 упаковки) сумарні витрати становлять 30–45 % середньомісячного доходу, що відносить гель до високовартісних спеціалізованих засобів. За міжнародними фармакоеконічними критеріями, значення  $C_{as} > 5 \%$  свідчить про низьку економічну доступність для масового споживача.

Показник ліквідності цін  $C_{liq}$ , що визначає стабільність ціноутворення, визначають за формулою:

$$C_{liq} = \frac{U_{\max} - U_{\min}}{U_{\min}} \cdot 100 \%$$

Середній рівень цінової варіабельності за показником  $C_{liq}$  становить 15–18 %, що вказує на перебування ринку на стадії активного формування, обмежену здатність виробника контролювати роздрібний сегмент і суттєвий вплив аптечних мереж на кінцеву ціну для споживача.

Отже, «Диспладжель» належить до високого цінового сегмента та характеризується низькою економічною доступністю, що підвищує ризик переривання курсу лікування; основним бар'єром є саме вартість, а не логістична доступність. Водночас з огляду на високий тягар ВПЛ-асоційованих захворювань і значні витрати на хірургічне лікування та реабілітацію, застосування топічних імунологічно орієнтованих засобів у період активного спостереження може розглядатися як потенційно економічно доцільна стратегія, що потребує підтвердження в межах

повноцінних фармакоеконічних досліджень («витрати – ефективність», «витрати – користь»).

Зростання споживання амінопептидних гелів пов'язується з переорієнтацією клінічної практики на превентивні та органозберігальні стратегії. Установлено, що у приватному секторі охорони здоров'я близько 70 % лікарів-гінекологів призначають місцеву терапію у разі виявлення ВПЛ високого ризику за відсутності ознак тяжкої дисплазії.

### Висновки

1. Ринок топічних засобів для ведення ВПЛ-інфекції в Україні характеризується високою гетерогенністю за складом, регуляторним статусом і рівнем доказовості. Водночас єдиний вагінальний гель на основі амінопептидного комплексу (алоферону) – МВ «Диспладжель» – належить до високого цінового сегмента (середня роздрібна ціна упаковки – 3 450 грн). Моніторинг довів, що основним фактором обмеженої доступності МВ є його вартість, а не логістична наявність в аптечних закладах. Це підвищує ризик переривання курсу лікування.

2. З огляду на високий тягар ВПЛ-асоційованих захворювань і значні витрати на хірургічне лікування, топічна терапія амінопептидними гелями може бути економічно доцільною за умов дотримання принципів доказової медицини та належного інформування пацієнтів.

3. Амінопептидні вагінальні гелі, зокрема засоби на основі алоферону, мають потенціал локальної імуномодуляції за ВПЛ-асоційованих уражень, однак наявна доказова база є дещо обмеженою.

4. Аналіз структури споживання засобів для лікування ВПЛ-асоційованих захворювань показав тенденцію до зростання сегмента специфічних топічних гелів та переорієнтації клінічної практики на превентивні та органозберігальні стратегії, особливо у приватному секторі охорони здоров'я. Вагінальні гелі з амінопептидними комплексами доцільно застосовувати як допоміжний компонент стратегії активного спостереження у разі ВПЛ-асоційованих уражень низького ступеня, за умов дотримання принципів доказової медицини та належного інформування пацієнток.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Human Papillomavirus Epidemiology and Prevention: Is There Still a Gender Gap? / G. Milano et al. *Vaccines (Basel)*. 2023. Vol. 11(6). P. 1060. DOI: 10.3390/vaccines11061060.
- Стандарт медичної допомоги «Рак шийки матки»: Наказ МОЗ України від 07.07.2025 р. № 1075. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/07/dn\\_1075\\_07072025\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/07/dn_1075_07072025_dod.pdf) (дата звернення: 15.01.2026).
- Enhancement of HPV therapeutic peptide-based vaccine efficacy through combination therapies and improved delivery strategies: A review / R. Liu et al. *Human Vaccines Immunotherapeutics*. 2024. Vol. 20(1). P. 2396710. DOI: 10.1080/21645515.2024.2396710.
- Unclear Cervical Smear? Treat your cervical lesions by reducing HPV and precancerous risk factors with DeflaGyn® vaginal gel. URL: <https://www.deflagyn.com/> (Date of access: 15.01.2026).
- Vaginal Adsorbent Gel as a Therapeutic Agent: Is a New Era Beginning for HPV? / F. Ozmen et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14(14). P. 4826. DOI: 10.3390/jcm14144826.
- Efficacy of a Coriolus versicolor–Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus–Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study / L. Serrano et al. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2021. Vol. 25(2). P. 130–136. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000596.
- Gel to prevent and treat cervical lesions caused by HPV. Low-grade cervical lesions (ASCUS/LSIL). URL: <https://papilocare.com/en/papilocare-vaginal-gel/> (Date of access: 15.01.2026).
- Гель для профілактики та лікування уражень шийки матки, викликаних ВПЛ. *Papilocare®*. URL: <https://papilocare.com.ua/> (дата звернення: 15.01.2026).

9. Rest assured. There is already a solution for HPV. URL <https://papilocare.com/en/home/> (Date of access: 15.01.2026).
10. Silicon dioxide, sodium selenite and citric acid vaginal gel, HPV infection, and cervical preinvasive disease: a narrative review/ E. S. Díaz et al. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2025. Vol. 35(10). P. 102021. DOI: 10.1016/j.ijgc.2025.102021.
11. Kasukawa H., Howley P. M., Benson J. D. A fifteen-amino-acid peptide inhibits human papillomavirus E1-E2 interaction and human papillomavirus DNA replication in vitro. *Journal of Virology*. 1998. Vol. 72(10). P. 8166–8173. DOI: 10.1128/JVI.72.10.8166-8173.1998.
12. Roles of Antimicrobial Peptides in Gynecological Cancers / C. Zhao et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23(17). P. 10104. DOI: 10.3390/ijms231710104.
13. Study of alloferon, a novel immunomodulatory antimicrobial peptide (AMP), and its analogues / C. Appiah et al. *Front. Pharmacol.* 2024. Vol. 15. P. 1359261. DOI: 10.3389/fphar.2024.1359261.
14. The Role of Peptide Immunotherapy in the Treatment of Cervical Dysplasia: Clinical Cases / O. Bulavenko et al. *International Journal of Clinical Oncology and Cancer Research*. 2023. Vol. 8(2). P. 32–38. DOI: 10.11648/j.ijcocr.20230802.13.
15. Вітюк А. Д. Papilocare®: новий підхід до лікування ВПЛ-асоційованих станів. *Український медичний часопис*. 2025. № 1(167). С. 3–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.262996.
16. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia / V. Kesic et al. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2023. Vol. 33(4). P. 446–461. DOI: 10.1136/ijgc-2022-004213.
17. A Scoping Review of Complementary and Alternative Medicine for Human Papillomavirus Infections and Cervical Dysplasia / C. J. Walsh et al. *J. Low. Genit. Tract. Dis*. 2024. Vol. 28(3). P. 240–253. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000806.
18. Human Papillomavirus Infections and the Role Played by Cervical and Cervico-Vaginal Microbiota-Evidence from Next-Generation Sequencing Studies / M. Głowienka-Stodolak et al. *Cancers (Basel)*. 2024. Vol. 16(2). P. 399. DOI: 10.3390/cancers16020399.
19. Glycyrrhizinic Acid as an Antiviral and Anticancer Agent in the Treatment of Human Papillomavirus / V. Bravo et al. *J. Pers. Med*. 2023. Vol. 13(12). P. 1639. DOI: 10.3390/jpm13121639.
20. Recent advances in treating female genital HPV-related neoplasms with topical imiquimod / F. Borella et al. *J. Med. Virol.* 2023. Vol. 95(11). P. e29238. DOI: 10.1002/jmv.29238.
21. Voss F. O., van Beurden M., Jordanova E. S. Topical imiquimod as first-line treatment for vulvar intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 2022. Vol. 399(10337). P. 1755–1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00624-9.
22. Silicon dioxide, sodium selenite and citric acid vaginal gel, HPV infection, and cervical preinvasive disease: a narrative review / E. S. Díaz et al. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2025. Vol. 35(10). P. 102021. DOI: 10.1016/j.ijgc.2025.102021.
23. Effect of different interventions on the treatment of high-risk human papillomavirus infection: a systematic review and network meta-analysis / D. Y. Wang et al. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024. Vol. 11. P. 1274568. DOI: 10.3389/fmed.2024.1274568.
24. Алокін-альфа: інструкція для застосування. *Ліки контроль*. URL: <https://surl.li/ydykmr> (дата звернення: 15.01.2026).
25. Інструкція із застосування медичного виробу «Диспладжель». URL: <https://surl.li/rnprpq> (дата звернення: 15.01.2026).
26. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. URL: <https://www.legislation.gov.uk/eur/2017/745/contents> (Date of access: 15.01.2026).
27. Гелі для застосування в гінекології. *Аптека 9-1-1*. URL: <https://apteka911.ua/ua/shop/sredstva-dlya-vaginalnogo-ispolzovaniya/gel> (дата звернення: 15.01.2026).
28. Tabletki.ua : офіційний сайт. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 15.01.2026).

## REFERENCES

1. Milano, G., Guarducci, G., Nante, N., Montomoli, E., & Manini I. (2023). Human Papillomavirus Epidemiology and Prevention: Is There Still a Gender Gap? *Vaccines (Basel)*, 11(6), 1060. <http://doi.org/10.3390/vaccines11061060>
2. Nakaz MOZ Ukrainy «Standart medychnoi dopomohy «Rak shyiky matky» № 1075 (2025, Lypen 7). [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/07/dn\\_1075\\_07072025\\_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/07/dn_1075_07072025_dod.pdf)
3. Liu, R., He, X., Bao, W., & Li, Z. (2024). Enhancement of HPV therapeutic peptide-based vaccine efficacy through combination therapies and improved delivery strategies: A review. *Human Vaccines Immunotherapeutics*, 20(1), 2396710. <http://doi.org/10.1080/21645515.2024.2396710>
4. *Unclear Cervical Smear? Treat your cervical lesions by reducing HPV and precancerous risk factors with DeflaGyn® vaginal gel.* <https://www.deflagyn.com/>
5. Ozmen, F., Aydin, S. G., Seyfettinoglu, S., & Bas, S. (2025). Vaginal Adsorbent Gel as a Therapeutic Agent: Is a New Era Beginning for HPV? *Journal of Clinical Medicine*, 14(14), 4826. <http://doi.org/10.3390/jcm14144826>
6. Serrano, L., López, A. C., González, S. P., Palacios, S., Dexeus, D., Centeno-Mediavilla, C., Coronado, P., de la Fuente, J., López, J. A., Vanrell, C., & Cortés, J. (2021). Efficacy of a Coriolus versicolor–Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus–Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 25(2), 130–136. <http://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000596>
7. *Gel to prevent and treat cervical lesions caused by HPV. Low-grade cervical lesions (ASCUS/LSIL).* <https://papilocare.com/en/papilocare-vaginal-gel/>
8. *Hel dlia profilaktyky ta likuvannia urazhen shyiky matky, vyklykanykh VPL.* Papilocare®. <https://papilocare.com.ua/>
9. Rest assured. There is already a solution for HPV. <https://papilocare.com/en/home/>
10. Díaz, E. S., Levin, G., Aristizabal, B., Fernandes, A., Noll, F., Cantú, D., Heredia, F., Obermair, H. M., & Pareja, R. (2025). Silicon dioxide, sodium selenite and citric acid vaginal gel, HPV infection, and cervical preinvasive disease: a narrative review. *International Journal of Gynecological Cancer*, 35(10), 102021. <http://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.102021>
11. Kasukawa, H., Howley, P. M., & Benson, J. D. (1998). A fifteen-amino-acid peptide inhibits human papillomavirus E1-E2 interaction and human papillomavirus DNA replication in vitro. *Journal of Virology*, 72(10), 8166–8173. <http://doi.org/10.1128/JVI.72.10.8166-8173.1998>

12. Zhao, C., Yan, S., Song, Y., & Xia, X. (2022). Roles of Antimicrobial Peptides in Gynecological Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10104. <http://doi.org/10.3390/ijms231710104>
13. Appiah, C., Chen, S., Pori, A. I., Retyunskiy, V., Tzeng, C., & Zhao, Y. (2024). Study of alloferon, a novel immunomodulatory antimicrobial peptide (AMP), and its analogues. *Front. Pharmacol.*, 15, 1359261. <http://doi.org/10.3389/fphar.2024.1359261>
14. Bulavenko, O., Lunko, T., Tatskiy, O., Fomina, T., Pikul, M., Zdanevych, O., Kazarnovskyy, M., Zadorozhnyy, V., Turbanist, S., Pysmenna, S., Yamkova-Bodnaruk, O., & Lytvynchuk, L. (2023). The Role of Peptide Immunotherapy in the Treatment of Cervical Dysplasia: Clinical Cases. *International Journal of Clinical Oncology and Cancer Research*, 8(2), 32–38. <http://doi.org/10.11648/j.ijccr.20230802.13>
15. Vitiuk, A. D. (2025). Papilocare®: novyi pidkhid do likuvannia VPL-asotsiiovanykh staniv. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 1(167), 3–5. <http://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.262996>
16. Kesic, V., Carcopino, X., Preti, M., Vieira-Baptista, P., Bevilacqua, F., Bornstein, J., Chargari, C., Cruickshank, M., Erzenoglu, E., Gallo, N., Gultekin, M., Heller, D., Joura, E., Kyrgiou, M., Madić, T., Planchamp, F., Regauer, S., Reich, O., Esat, T. B. . . Stockdale, C. (2023). The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 33(4), 446–461. <http://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004213>
17. Walsh, C. J., Friedman, J. C., Piper, C., & Conageski, C. (2024). A Scoping Review of Complementary and Alternative Medicine for Human Papillomavirus Infections and Cervical Dysplasia. *J. Low. Genit. Tract. Dis.*, 28(3), 240–253. <http://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000806>
18. Głowienka-Stodolak, M., Bagińska-Drabiuk, K., Szubert, S., Hennig, E. E., Horala, A., Dąbrowska, M., Micek, M., Ciebiera, M., & Zerber-Lubecka, N. (2024). Human Papillomavirus Infections and the Role Played by Cervical and Cervico-Vaginal Microbiota-Evidence from Next-Generation Sequencing Studies. *Cancers (Basel)*, 16(2), 399. <http://doi.org/10.3390/cancers16020399>
19. Bravo, V., Serrano, M., Duque, A., Ferragud, J., & Coronado, P. J. (2023). Glycyrrhizinic Acid as an Antiviral and Anticancer Agent in the Treatment of Human Papillomavirus. *J. Pers. Med.*, 13(12), 1639. <http://doi.org/10.3390/jpm13121639>
20. Borella, F., Gallio, N., Mangherini, L., Cassoni, P., Bertero, L., Benedetto, C., & Preti, M. (2023). Recent advances in treating female genital HPV-related neoplasms with topical imiquimod. *J. Med. Virol.*, 95(11), e29238. <http://doi.org/10.1002/jmv.29238>
21. Voss, F. O., van Beurden, M., & Jordanova, E. S. (2022). Topical imiquimod as first-line treatment for vulvar intraepithelial neoplasia. *Lancet*, 399(10337), 1755–1757. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00624-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00624-9)
22. Díaz, E. S., Levin, G., Aristizabal, B., Fernandes, A., Noll, F., Cantú, D., Heredia, F., Obermair, H. M., & Pareja, R. (2025). Silicon dioxide, sodium selenite and citric acid vaginal gel, HPV infection, and cervical preinvasive disease: a narrative review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 35(10), 102021. <http://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.102021>
23. Wang, D. Y., Cui, Y. Y., Zhang, W. W., Fan, M. S., Qiu, K. X., & Yan, L. (2024). Effect of different interventions on the treatment of high-risk human papillomavirus infection: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*, 11, 1274568. <http://doi.org/10.3389/fmed.2024.1274568>
24. *Alokin-alfa: instruktsiia dlia zastosuvannia*. Liky kontrol. <https://surl.li/ydykmr>
25. *Instruktsiia iz zastosuvannia medychnoho vyrobu «Dyspladzhel»*. (2024, Lypen 1). <https://surl.li/rnrpq>
26. *Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC*. <https://www.legislation.gov.uk/eur/2017/745/contents>
27. *Heli dlia zastosuvannia v hinekolohii*. Apteka 9-1-1. <https://apteka911.ua/ua/shop/sredstva-dlya-vaginalnogo-ispolzovaniya/gel>
28. *Tabletki.ua*: ofitsiyni sait. <https://tabletki.ua/>

**Відомості про автора:**

**А. В. Руденко**, аспірант кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. E-mail: [geolik1980@gmail.com](mailto:geolik1980@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6348-9105>

**Information about the author:**

**A. V. Rudenko**, PhD student of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University. E-mail: [geolik1980@gmail.com](mailto:geolik1980@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6348-9105>

Дата першого надходження: 10.02.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

С. С. Зуйкіна, К. В. Благівісна

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Методологія розроблення комбінованого гелю з екстрактом пармелії борозенчастої для лікування ран та опікових ушкоджень

**Мета** – обґрунтування науково-методичного підходу до розроблення складу та технології комбінованого гелю з пармелії борозенчастої (*Parmelia sulcata*) екстрактом рідким з протизапальною, антимікробною та ранозагоювальною активністю для комплексного лікування ран та опікових ушкоджень шкіри на основі результатів маркетингового та аналітичного дослідження фармацевтичного ринку України.

**Матеріали та методи.** Використано інформаційно-аналітичні, бібліосемантичні та маркетингові методи дослідження. Базу джерел склали дані Державного реєстру лікарських засобів України, довідника «Компендіум» та публікації вітчизняних і зарубіжних науковців. Проведено порівняльний аналіз лікарських засобів за лікарськими формами, активними фармацевтичними інгредієнтами, походженням і виробниками.

**Результати та їхнє обговорення.** Установлено, що з-поміж м'яких лікарських форм для лікування ран та опікових ушкоджень домінують мазі та креми, тоді як частка гелів є незначною, особливо вітчизняного виробництва. Переважають препарати із синтетичними компонентами (61,99 %), тоді як комбіновані та рослинного походження – 18,91 та 12,60 % відповідно. Виявлено відсутність гелів на основі фітосубстанцій для лікування та реабілітаційного супроводу опікових ран, що свідчить про незаповнену нішу на ринку. Біологічно активні компоненти пармелії борозенчастої забезпечують антимікробну, протизапальну та репаративну дію, що робить її перспективним активним інгредієнтом для нового комбінованого гелю.

**Висновки.** Обґрунтовано доцільність створення комбінованого гелю на основі пармелії борозенчастої (*Parmelia sulcata*) екстракту рідкого для місцевого лікування ран та опікових ушкоджень. Запропоновано науково-методичний підхід до розроблення складу і технології гелю з протизапальною, антимікробною та ранозагоювальною активністю, що формує підґрунтя для подальших експериментальних досліджень.

**Ключові слова:** пармелія борозенчаста; гель; фітосубстанції; опіки; ранозагоювальні препарати; маркетингові дослідження.

S. S. Zuikina, K. V. Blahovisna

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The methodology for developing a combined gel with the *Parmelia sulcata* extract for the treatment of wounds and burn injuries

**Aim.** To substantiate the scientific and methodological approach to the development of the composition and technology of a combined gel containing the *Parmelia sulcata* liquid extract with the anti-inflammatory, antimicrobial, and wound-healing activity for the complex treatment of wounds and burn injuries based on the results of marketing and analytical studies of the pharmaceutical market of Ukraine.

**Materials and methods.** Information-analytical, bibliosemantic, and marketing research methods were applied. The data sources included the State Register of Medicines of Ukraine, the "Compendium" reference guide, and publications by domestic and foreign researchers. A comparative analysis of medicinal products by dosage forms, active pharmaceutical ingredients, origin, and manufacturers was performed.

**Results.** It has been found that among semisolid dosage forms for the treatment of wounds and burns there are predominantly ointments and creams, while the proportion of gels is insignificant, particularly among domestic products. Synthetic component-based products predominate 61.99 %, while combined products and plant-based products account for 18.91 %, and 12.60 %, respectively. There are no gels containing phytosubstances for burn and wound management, indicating an unfilled niche in the market. Biologically active components of *Parmelia sulcata* exhibit antimicrobial, anti-inflammatory, and wound-healing effects, making it a promising active ingredient for a new combined gel.

**Conclusions.** The expediency of creating a combined gel based on the *Parmelia sulcata* liquid extract for the local treatment of wounds and burn injuries has been substantiated. The scientific and methodological approach to the development of the composition and technology of a gel with the anti-inflammatory, antimicrobial, and wound-healing activity has been proposed, forming the basis for further experimental studies.

**Keywords:** *Parmelia sulcata*; gel; phytosubstances; burns; wound healing drugs; marketing research.

**Вступ.** Порушення цілісності шкірних покривів, зокрема рани та опікові ушкодження, супроводжуються складними патофізіологічними процесами, що полягають у запальній відповіді, мікробній колонізації та порушенні регенерації тканин [1]. Ефективність місцевого лікування таких ушкоджень значною мірою визначається здатністю лікарського засобу (ЛЗ)

одночасно впливати на декілька ключових ланок раннього процесу, забезпечуючи контроль запалення, антимікробний захист і стимуляцію репаративних механізмів.

Сучасні підходи до місцевої терапії ран та опіків переважно базуються на застосуванні препаратів із вузько-спрямованою фармакологічною дією або синтетичних

антимікробних агентів, що не завжди відповідає потребам тривалого лікування, особливо за умов полімікробного забруднення та хронізації ранового процесу [2]. Крім того, зростання антибіотикорезистентності та ризик місцевих побічних реакцій обмежують можливості широкого використання таких засобів у клінічній практиці.

Особливого значення проблема набуває в умовах воєнного часу, коли зростає частота ушкоджень шкіри різного походження, а доступ до спеціалізованої медичної допомоги та імпортованих ЛЗ може бути обмеженим. У таких умовах актуальним є створення вітчизняних лікарських форм, що поєднують фармакологічну ефективність, зручність технологічного процесу та доступність сировинної бази.

Фітосубстанції та продукти ліхенового походження розглядаються як перспективні джерела біологічно активних речовин (БАР) для місцевого застосування, здатних забезпечити багатокомпонентний вплив на рановий процес. Зокрема пармелії борозенчастої (*Parmelia sulcata*) екстракт рідкий містить комплекс вторинних метаболітів, для яких описано антимікробні, протизапальні та антиоксидантні властивості, що створює передумови для його використання у складі засобів для лікування ран та опікових ушкоджень [1, 3].

Вибір гелевої лікарської форми зумовлений її здатністю забезпечувати рівномірний розподіл активних речовин, підтримувати оптимальне вологе середовище рани та сприяти пролонгованому контакту з ушкодженою поверхнею. Водночас аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку свідчить про обмежену наявність комбінованих гелів на основі фітосубстанцій із комплексною дією, що визначає доцільність розроблення нових підходів до створення таких препаратів [3].

Отже, розроблення методології створення комбінованого гелю з пармелії борозенчастої екстрактом рідким є науково обґрунтованим напрямом, спрямованим на оптимізацію місцевої терапії ран та опікових ушкоджень з урахуванням сучасних клінічних і технологічних викликів.

**Метою нашої роботи** стало обґрунтування науково-методичного підходу до розроблення складу і технології комбінованого гелю з пармелії борозенчастої (*Parmelia sulcata*) екстрактом рідким з протизапальною, антимікробною та ранозагоювальною активністю для комплексного лікування ран та опікових ушкоджень.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили шляхом опрацювання електронних і паперових джерел інформації щодо етіології та патогенетичних механізмів формування і перебігу ранового процесу та опікових ушкоджень шкіри, концепції розроблення м'яких лікарських препаратів на гелевій основі з фітоекстрактами, маркетингового аналізу ринку лікарських препаратів (ЛП) та дієтичних добавок з протизапальною, антимікробною і ранозагоювальною дією для лікування ран та опіків шкіри.

**Результати та їхнє обговорення.** На початковому етапі дослідження було сформовано узагальнену

методологію розроблення комбінованого гелю з пармелії борозенчастої екстрактом рідким для лікування ран та опікових ушкоджень шкіри (ОУШ), яка передбачає поетапний перехід від інформаційно-пошукового та маркетингового аналізу до вибору активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), лікарської форми та подальших дослідницьких і біологічних досліджень. Загальну структуру та логіку реалізації дослідження наведено на рис. 1.

Представлена методологія передбачає поетапну реалізацію дослідження, першим з яких є інформаційно-пошуковий та аналітичний етап, спрямований на оцінку сучасного стану фармацевтичного ринку ЛЗ відповідного фармакотерапевтичного напрямку. Саме результати маркетингового аналізу дозволяють визначити ступінь насиченості ринку, особливості асортиментної структури та обґрунтувати доцільність створення нових лікарських форм [4-6].

З метою обґрунтування доцільності розроблення нового комбінованого гелю для лікування ран та ОУШ проведено маркетинговий аналіз асортименту ЛП, представлених на фармацевтичному ринку України.

Деталізований аналіз асортименту ЛП для місцевого лікування ран та ОУШ за АТС-класифікацією наведено у табл. 1.

Як свідчать наведені дані, найбільш представленими є препарати групи D03 «Засоби для лікування ран та виразкових уражень», а також ЛЗ групи D06 «Антибіотики та хіміотерапевтичні препарати для застосування в дерматології». Водночас у межах зазначених груп переважають монокомпонентні препарати синтетичного походження, тоді як комбіновані лікарські форми з фітосубстанціями наявні обмежено [3, 5, 6].

Аналіз здійснювали з урахуванням походження активних інгредієнтів та їх розподілу за основними групами АТС-класифікації.

Структуру асортименту ЛП за походженням діючих речовин наведено на рис. 2.

Отримані результати свідчать, що переважну частку становлять препарати синтетичного походження (61,99 %), тоді як комбіновані ЛЗ складають 18,91 %. Частка препаратів рослинного походження є відносно незначною (12,60 %), а ЛЗ біологічного походження наявні у мінімальній кількості (6,50 %).

Для подальшої деталізації структури асортименту ЛП проведено аналіз МЛФ для місцевого застосування з урахуванням країни виробництва. Співвідношення препаратів іноземного та вітчизняного виробництва у різних лікарських формах наведено на рис. 3.

Як свідчать наведені дані, структура асортименту МЛФ характеризується нерівномірним співвідношенням препаратів іноземного та вітчизняного виробництва залежно від лікарської форми. У сегментах кремів та гелів домінують ЛЗ іноземного виробництва, частка яких перевищує половину загального асортименту відповідних лікарських форм, тоді як у формах мазей, лініментів і паст більшу частку становлять препарати вітчизняного походження [7, 8].

<b>I блок. Інформаційно-пошуковий</b>		
<b>Методи аналізу</b>		
<b>Маркетингові та статистичні методи досліджень електронних і паперових джерел інформації</b> (Державний реєстр лікарських засобів, Державний формуляр лікарських засобів, довідники лікарських засобів України, інструкції для медичного застосування лікарських засобів, електронні каталоги, наукові статті електронних каталогів і баз даних)		
<b>Логічний, системно-аналітичний, структурно-функціональний та порівняльний методи аналізу</b>		
<b>I етап</b>	<b>II етап</b>	<b>III етап</b>
Бібліосемантичні дослідження етіології, патогенезу, класифікації та механізмів розвитку опікових ушкоджень шкіри, сучасні принципи терапії	Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку щодо лікарських засобів (ЛЗ), які можна розглянути як аналоги за складом і фармакотерапевтичним ефектом, препарату, що планується до розроблення	Аналіз інформаційних джерел щодо ЛЗ з комплексною протизапальною, рано-загоювальною, антимікробною діями; розроблення критеріїв відбору речовин з-поміж лікарської рослинної сировини (ЛРС), фітосубстанцій, синтетичних засобів
<b>Мета</b>		
<b>I етап</b>	<b>II етап</b>	<b>III етап</b>
Виявлення сучасних пріоритетних підходів до лікування ОУШ з використанням ЛРС, фітосубстанцій для використання з метою розроблення ЛП	Оцінка ступеня заповнення і привабливості ринку для нового ЛП, обрання стратегії розроблення та складання проекту характеристик для оригінального ЛЗ	Розроблення критеріїв відбору ЛРС, що містить біологічно активні речовини (БАР), що діють на патогенетичні механізми. Можливість використання комбінованих ЛП з різними механізмами дії
<b>Результат I блоку</b>		
Розв'язання питання щодо обрання об'єкта дослідження та формування стратегії розробки МЛФ		
<b>II блок. Дослідницький</b>		
<b>Розроблення субстанцій та м'яких лікарських форм (МЛФ) для комплексної терапії ран та опікових ушкоджень шкіри</b>		
<b>I етап</b>	<b>II етап</b>	<b>III етап</b>
Дослідження ЛРС, що містить біологічно активні сполуки запрограмованої дії. Вибір адекватної сфери застосування лікарських форм	Дослідження властивостей та механізмів дії фітосубстанції, їхня біофармацевтична оцінка	Фармацевтичне розроблення субстанцій рослинного походження та ЛП. Комплексна оцінка якості розробленого ЛП
<b>Мета</b>		
<b>I етап</b>	<b>II етап</b>	<b>III етап</b>
Вибір лікарської форми. Вивчення фітосубстанції, розроблення препарату у формі гелю для лікування ОУШ	Обґрунтування вибору АФІ та способу введення до гелевої основи	Розроблення оптимального складу, технології та пакування ЛП для лікування ОУШ
<b>Стандартизація</b> екстракту рідкого пармелії борозенчастої, гелевої лікарської форми на основі екстракту пармелії борозенчастої		
<b>Методи досліджень</b>		
Фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біологічні та статистичні		
<b>Результат II блоку</b>		
Розроблення складу, технології, визначення показників якості, стабільності й установлення термінів придатності пармелії борозенчастої екстракту рідкого та гелю на його основі; розроблення нормативної документації (технологічної інструкції, проекту методик контролю якості, проекту технологічного регламенту)		
<b>III блок Біологічний</b>		
<b>Мета</b>		
<b>Доклінічні дослідження пармелії борозенчастої екстракту рідкого та гелю на його основі</b>		
<b>Токсикологічна характеристика</b>	<b>Специфічна активність</b>	<b>Мікробіологічна чистота ЛЗ</b>
Визначення гострої та хронічної токсичності, місцевої подразнювальної та сенсибілізуювальної дії	Протизапальна, репаративна, антимікробна активність	Визначення показників мікробіологічної чистоти екстракту рідкого та гелю на його основі
<b>Результат III блоку</b>		
<b>Розроблення гелю із визначеною фармакологічною активністю та безпечністю для застосування в комбустиології</b>		

Рис. 1. Алгоритм методологічного підходу до розроблення оригінального лікарського препарату у формі гелю протиопікової дії

## Структура асортименту ЛП для місцевого лікування ран та ОУШ за АТС-класифікацією

Група	Кількість			
	найменувань	виробників	монопрепарати	комбіновані препарати
<b>D03 ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН ТА ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ</b>				
<b>D03A Препарати, що сприяють загоєнню (рубцюванню) ран</b>				
D03A X Різні препарати, що сприяють загоєнню ран	2	2	–	2
D03A X03 Декспантенол	6	6	6	–
D03A X18** Препарати нагідок (календули)	1	5	1	–
D03A X19** Препарати живокосту	1	2	–	1
D03A X50** Інші препарати, включно комбінації	9	13	3	6
D03A X53** Декспантенол, комбінації	1	1	–	1
<b>D06 АНТИБІОТИКИ І ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ</b>				
D06A A Тетрациклін та його похідні	1	1	1	–
<b>D06A X Інші антибіотики для місцевого застосування</b>				
D06A X01 Кислота фузидова	4	4	4	–
D06A X02 Хлорамфенікол	1	2	1	–
D06A X08 Тиротрицин	1	1	1	–
D06A X09 Мупіроцин	3	3	3	–
D06A X13 Ретапамулін	1	1	1	–
D06A X54** Неоміцин, комбінації	1	1	–	1
<b>D06B A Сульфаніламід</b>				
D06B A01 Сульфадіазин срібла	3	3	3	–
D06B A05 Сульфаніламід	2	3	2	–
D06B A07** Сульфатіазол срібла	1	1	1	–
<b>D06B X Інші хіміотерапевтичні засоби</b>				
D06B X50** Комбінації	1	1	–	1
D06C Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними засобами	4	4	–	4
<b>D08 АНТИСЕПТИЧНІ І ДЕЗІНФЕКЦІЙНІ ЗАСОБИ</b>				
D08A C Бігуаніди та амідини	3	3	–	3
D08A C52 Хлоргексидин, комбінації				
D08A G Препарати йоду	3	3	3	–
D08A G02 Повідон-йод				
D08A J21** Інші препарати, включно комбінації	2	2	2	–
<b>D08A X Інші антисептики та дезінфектанти</b>				
D08A X10** Різні препарати	2	11	2	–

Зокрема у сегменті гелів частка вітчизняних ЛЗ є суттєво меншою порівняно з препаратами іноземного виробництва, що свідчить про недостатню насиченість ринку гелевими лікарськими формами вітчизняного походження, що обґрунтовує доцільність розроблення нових вітчизняних гелевих ЛП для місцевого лікування ран та ОУШ [4, 9].

Поглиблений аналіз асортиментної структури зазначеного сегмента показав, що переважна більшість протиопікових і ранозагоювальних ЛЗ представлена мазями та кремами, тоді як частка гелевих лікарських форм залишається незначною. За складом домінують препарати із синтетичними компонентами, тоді як фітопрепарати та комбіновані засоби займають обмежену частку ринку. Крім того, встановлено відсутність гелів на основі фітосубстанцій, призначених

для лікування та реабілітаційного супроводу опікових ран, що свідчить про наявність незаповненої ніші на вітчизняному фармацевтичному ринку. З огляду на це застосування рослинних біоактивних компонентів з антимікробною, протизапальною та репаративною активністю є перспективним напрямом удосконалення місцевої фармакотерапії ран та опіків [1-3].

Установлена недостатня наявність вітчизняних гелевих лікарських форм для лікування ран та ОУШ зумовлює необхідність обґрунтованого вибору АФІ природного походження, здатного забезпечити комплексний вплив на основні ланки ранового процесу. У цьому контексті перспективним є використання лікарської рослинної сировини та продуктів ліхенового походження, що характеризуються широким спектром біологічної активності.

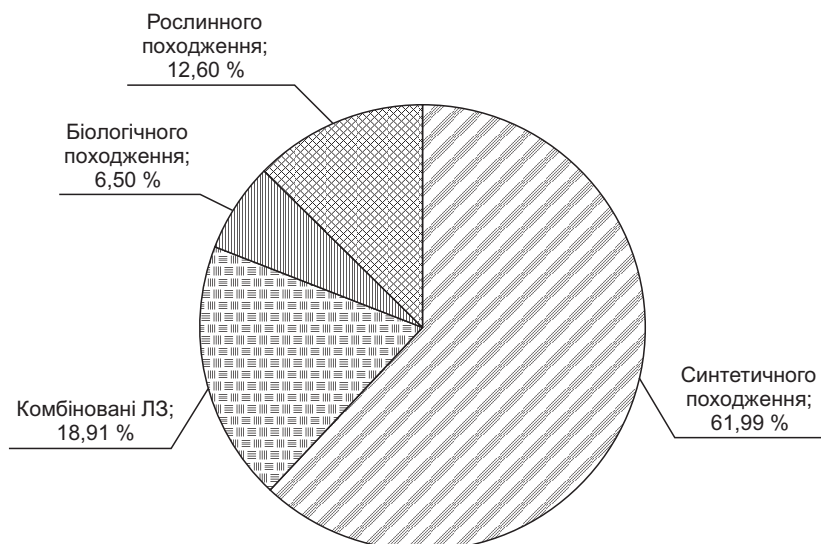


Рис. 2. Розподіл лікарських препаратів для місцевого лікування ран та опікових ушкоджень шкіри за походженням діючих речовин

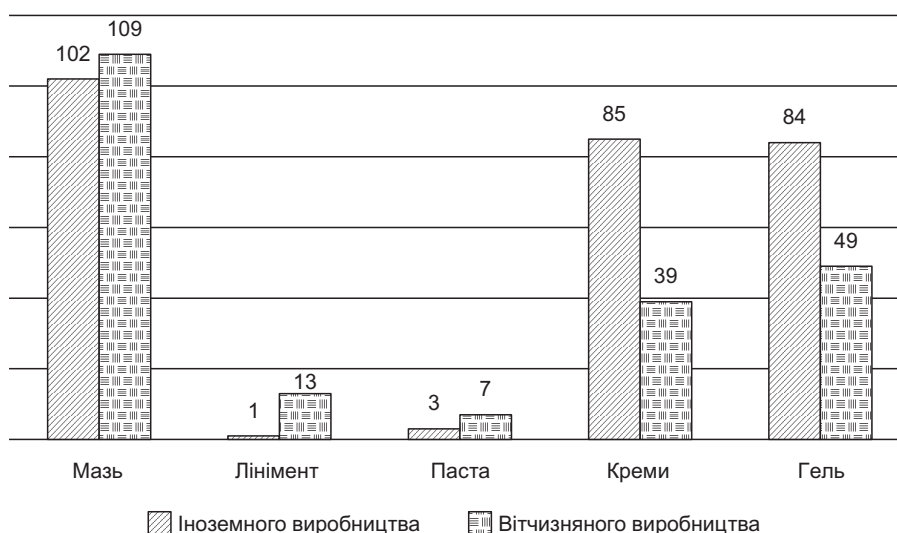


Рис. 3. Розподіл м'яких лікарських форм для лікування ран та опікових ушкоджень шкіри за виробником

З-поміж представників ліхенової флори особливо увагу привертає пармелія борозенчаста (*Parmelia sulcata*), біологічно активні сполуки якої зумовлюють антимікробні, протизапальні та репаративні властивості, що є принципово важливими для місцевої терапії ушкоджень шкіри. Доцільність вибору екстракту пармелії борозенчастої як АФІ підтверджується наявністю засобів на її основі, представлених на світовому ринку.

Результати дослідження ринку засобів на основі лікарської рослинної сировини лишайників родини Пармелієві (*Parmeliaceae*), у складі яких використовується пармелія борозенчаста, узагальнено та систематизовано у табл. 2.

Як свідчать отримані дані, в Україні пармелія представлена дієтичними добавками (ДД), лідером виробництва яких є Індія. Здебільшого у ДД використана пармелія звичайна (*Parmelia perlata*). Лікарські препарати на основі пармелії взагалі відсутні на вітчизняному фармацевтичному ринку. Потенціал унікального

хімічного складу пармелії та видів її фармакологічної активності не використано.

Додатковим напрямом підвищення терапевтичної ефективності гелевих форм є використання біополімерів, зокрема гіалуронової кислоти (ГК). ГК відома своєю здатністю підтримувати оптимальний рівень зволоженості шкіри, сприяти регенерації тканин та зменшувати запальні процеси, що робить її перспективним компонентом для комбінованих лікарських форм у лікуванні ран та опікових ушкоджень. Використання ГК у поєднанні з біологічно активними екстрактами рослин, таких як пармелія, може значно підвищити фармакологічну ефективність майбутніх ЛП [10, 11].

У цьому контексті сучасні МЛФ на основі гіалуронової кислоти, які представлені на фармацевтичному ринку, демонструють різноманітність складу та технологічних підходів. У табл. 3 наведено приклади таких препаратів, включно з концентрацією ГК, лікарською формою, формою випуску та країною виробника.

Результати дослідження ринку лікарських препаратів та дієтичних добавок на основі лікарської рослинної сировини лишайників родини Пармелієві (*Parmeliaceae*)

Торгова назва	Склад	Країна-виробник
1	2	3
Среман	1 таблетка містить порошки: женьшень індійський ( <i>Withania somnifera</i> ) – 130 мг, астерканти довголистої ( <i>Astercantha longifolia</i> ) – 64 мг, латук дикий ( <i>Lactuca serriola</i> ) – 32 мг, доліхос пекучий ( <i>Mucuna pruriens</i> ) – 32 мг, мозаїчне золото ( <i>Svarnavanga</i> ) – 32 мг; екстракти: аргірея гілляста ( <i>Arguleria spciosa</i> ) – 64 мг, якірці сланкі ( <i>Tribulus terrestris</i> ) – 64 мг, лептаденія сітчаста ( <i>Leptadenia reticulata</i> ) – 64 мг, пармелія перлинова ( <i>Parmelia perlata</i> ) – 32 мг	Індія
Маханараяна тайл / Mahanarayan taila – розігрівальна масажна олія	Склад: Tal Taila – 100 %, Godugdha – 100 %; екстракти: аспарагус гроноподібний ( <i>Asparagus recemosus</i> ) – 50 %, баель ( <i>Aegle marmelos</i> ) – 31,20 %, вітанія снодійна ( <i>Withania somnifera</i> ) – 15,60 %, паслін сурратенсе ( <i>Solanum surattense</i> ) – 15,60 %, паслін індійський ( <i>Solanum indicum</i> ) – 15,60 %, якірці сланкі ( <i>Tribulus terrestris</i> ) – 15,60 %, сіда серцелиста ( <i>Sida cordifolia</i> ) – 31,20 %, клеродендрум ( <i>Clerodendrum phlomidis</i> ) – 31,20 %, еритрина ( <i>Erythrina indica</i> ) – 15,60 %, берхавія розлога ( <i>Boerhavia diffusa</i> ) – 15,60 %, педерія ( <i>Paederia foetida</i> ) – 15,60 %; порошки: плюхея гостролиста ( <i>Pluchea lanceolata</i> ) – 1,56 %, фенхель звичайний ( <i>Foeniculum vulgare</i> ) – 1,56 %, кедр гімалайський ( <i>Cedrus deodara</i> ) – 1,56 %, рицина звичайна ( <i>Ricinus communis</i> ) – 3,12 %, десмодцум ( <i>Desmodium gangeticum</i> ) – 1,56 %, урапія ( <i>Uraria picta</i> ) – 1,56 %, вігна трилопатева ( <i>Vigna trilobata</i> ) – 1,56 %, ( <i>Teramnaus labialis</i> ) – 1,56 %, аквіларія ( <i>Aquiliria agallocha</i> ) – 1,56 %, мезуя залізна ( <i>Mesua ferrea</i> ) – 1,56 %, сіль (Rock Salt) – 1,56 %, нардостакіс великоквітковий ( <i>Nardostachys jatamansi</i> ) – 1,56 %, куркума довга ( <i>Curcuma longa</i> ) – 1,56 %, барбарис остистий ( <i>Berberis aristata</i> ) – 1,56 %, пармелія звичайна ( <i>Parmelia perlata</i> ) – 1,56 %, кардамон справжній ( <i>Elettaria cardamomum</i> ) – 1,56 %, марена серцелиста ( <i>Rubia cordifolia</i> ) – 1,56 %, солодка гола ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) – 1,56 %, валеріана індійська ( <i>Valeriana walliachii</i> ) – 1,56 %, сить бульбоносна ( <i>Cyperus rotundus</i> ) – 1,56 %, індійський лавровий лист ( <i>Cinnamomum tamala</i> ) – 1,56 %, тис звичайний ( <i>Taxus baccata</i> ) – 1,56 %, екліпта ( <i>Eclipta alba</i> ) – 1,56 %, аспарагус гроноподібний ( <i>Asparagus recemosus</i> ) – 3,12 %, вітанія снодійна ( <i>Withania somnifera</i> ) – 4,68 %, пуерарія ( <i>Pueraria tuberosa</i> ) – 3,12 %, ямс цибуленосний ( <i>Dioscorea bulbifera</i> ) – 3,12 %, ветивер ( <i>Vetiveria zizanioides</i> ) – 4,68 %, лепеха звичайна ( <i>Acorus calamus</i> ) – 1,56 %, бутея односім'яна ( <i>Butea monosperma</i> ) – 1,56 %, берхавія розлога ( <i>Boerhavia diffusa</i> ) – 1,56 %, дягель гладкий ( <i>Angelica glauca</i> ) – 1,56 %, м'ята довголиста ( <i>Mentha selvestris</i> ) – 0,78 %, шафран посівний ( <i>Crocus sativus</i> ) – 0,78 %	Індія
Confido	1 таблетка містить порошки: <i>Orchis mascula</i> (зозулинець чоловічий) – 78,0 мг, <i>Astercantha longifolia</i> (астерканта довголиста) – 38,0 мг, <i>Lactuca scariola</i> (латук дикий) – 20,0 мг, <i>Mucuna pruriens</i> (мукуна прурієнс) – 20,0 мг, <i>Svarnavang</i> (Mosaic Gold) (золота мозаїка) – 20,0 мг, <i>Rauwolfia serpentina</i> (раувольфія зміїна) – сумарний вміст алкалоїдів становить не менше 1,5 мг; екстракти: <i>Argyreia speciosa</i> (аргірея видна) – 38,0 мг, <i>Tribulus terrestris</i> (якірці сланкі) – 38,0 мг, <i>Leptadenia reticulata</i> (лептаденія сітчаста) – 38,0 мг, <i>Parmelia perlata</i> (пармелія звичайна) – 20,0 мг	Індія
V-Gel	1 г гелю містить екстракти: амла (індійський агрус) ( <i>Emblica Officinalis</i> , <i>Terminalia chebula</i> , <i>Terminalia bellirica</i> ) – 4,0 мг, троянда дамаська ( <i>Rosa damascena</i> Syn. <i>Rosa centifolia</i> ) – 3,6 мг, кардамон ( <i>Elettaria cardamomum</i> ) – 3,6 мг, борщівник розлогий ( <i>Boerhaavia diffusa</i> ) – 3,6 мг, пармелія звичайна ( <i>Parmelia perlata</i> ) – 2,0 мг, п'ятилистне цнотливе дерево ( <i>Vitex negundo</i> ) – 1,6 мг, куркума довга ( <i>Curcuma longa</i> ) – 1,6 мг, а також лавсонія гладенька ( <i>Lawsonia inermis</i> ), фенхель звичайний ( <i>Foeniculum vulgare</i> ), мелія ацедарах ( <i>Melia azadirachta</i> ), кедр гімалайський ( <i>Cedrus deodara</i> ), чорнобривці прямостійні ( <i>Tagetes erecta</i> ), лотос індійський ( <i>Nelumbium speciosum</i> )	Індія
Фіточай «Пармелія»	Фільтр-пакети з травою пармелії по 1,5 г, 20 пакетів	Казахстан
Трава пармелії	100 г висушеної трави пармелії	Україна

## Продовження табл. 2

1	2	3
Calcury	1 таблетка містить порошки: камнеломка язичкова ( <i>Saxifraga ligulata</i> ) – 150 мг, цукор тростинний ( <i>Saccharum officinarum</i> ) – 75 мг, боерхавія розлога ( <i>Boerhaavia diffusa</i> ) – 75 мг, hazaral yahud pishti (аюрведична формула) – 37,5 мг, yavakshar (аюрведична формула) – 15 мг; екстракти: пармелія перлова ( <i>Parmelia perlata</i> ) – 150 мг, кора кратеви ( <i>Crataeva nurvala</i> ) – 150 мг, якірці сланкі ( <i>Tribulus terrestris</i> ) – 75 мг, пікорориза курроа ( <i>Picrorhiza kurroa</i> ) – 75 мг, тиноспора серцелиста ( <i>Tinospora cordifolia</i> ) – 75 мг	Індія
Манасамітра Ватакам Коттаккал (Manasamitravatakam Kottakkal)	1 таблетка містить: сіда серцелиста ( <i>Sida cordifolia</i> ) – 0,002 г, ( <i>Sida cordata</i> ) – 0,002 г, егле мармеладне ( <i>Aegle marmelos</i> ) – 0,002 г, ( <i>Pseudarthria viscida</i> ) – 0,002 г, корал ( <i>Coral</i> ) – 0,002 г, берізка багатостебельна ( <i>Convolvulus pluricaulis</i> ) – 0,002 г, салація ретикулята ( <i>Salacia reticulata</i> ) – 0,002 г, золото ( <i>Gold</i> ) – 0,002 г, дивосил гронovidний ( <i>Inula racemosa</i> ) – 0,002 г, ( <i>Buffalo's horn</i> ) – 0,002 г, аїр звичайний ( <i>Acorus calamus</i> ) – 0,002 г, залізний пірит ( <i>Iron pyrite</i> ) – 0,002 г, сандалове дерево ( <i>Santalum album</i> ) – 0,002 г, сандалове дерево ( <i>Pterocarpus santalinus</i> ) – 0,002 г, перли ( <i>Pearl</i> ) – 0,002 г, залізо ( <i>Iron</i> ) – 0,002 гр, мадука довголиста ( <i>Madhuca longifolia</i> ) – 0,002 г, довгий перець ( <i>Piper longum</i> ) – 0,002 г, коричник камфорний ( <i>Cinnamomum camphora</i> ) – 0,002 г, ( <i>Mukia maderaspatana</i> ) – 0,002 г, колоцинт звичайний ( <i>Citrullus colocynthis</i> ) – 0,002 г, сейшельська пальма ( <i>Lodoicea maldivica</i> ) – 0,002 г, вітекс ( <i>Vitex negundo</i> ) – 0,002 г, сить істівна ( <i>Cyperus esculentus</i> ) – 0,002 г, альпінія галанга ( <i>Alpinia galanga</i> ) – 0,002 г, срібло ( <i>Silver</i> ) – 0,002 г, пармелія перлова ( <i>Parmelia perlata</i> ) – 0,002 г, барбарис остистий ( <i>Berberis aristata</i> ) – 0,002 г, лотос горіхоподібний ( <i>Nelumbo nucifera</i> ) – 0,002 г, пурарія горбиста ( <i>Pueraria tuberosa</i> (sub.)) – 0,004 г, вітанія снодійна ( <i>Withania somnifera</i> (sub.)) – 0,004 г, ( <i>Solanum anguivi</i> ) – 0,002 г, паслін жовтоплідний ( <i>Solanum virginianum</i> ) – 0,002 г, сферантус індійський ( <i>Sphaeranthus indicus</i> ) – 0,002 г, ( <i>Sphaeranthus africanus</i> ) – 0,002 г, сверція Чирата ( <i>Swertia chirata</i> ) – 0,002 г, касія трубчаста ( <i>Cassia fistula</i> ) – 0,002 г, грев'є азіатська ( <i>Grewia asiatica</i> ) – 0,002 г, терміналія чебула ( <i>Terminalia chebula</i> ) – 0,002 г, філлантус ембеліка ( <i>Phyllanthus emblica</i> ) – 0,002 г, терміналія балеріка ( <i>Terminalia bellirica</i> ) – 0,002 г, тиноспора серцелиста ( <i>Tinospora cordifolia</i> ) – 0,002 г, гемідесмус індійський ( <i>Hemidesmus indicus</i> ) – 0,002 г, ( <i>Ichnocarpus frutescens</i> ) – 0,002 г, лептаденія сітчаста ( <i>Leptadenia reticulata</i> ) – 0,002 г, саркостемма кисла ( <i>Sarcostemma acidum</i> ) – 0,002 г, вітанія снодійна ( <i>Withania somnifera</i> ) – 0,002 г, куркума довга ( <i>Curcuma longa</i> ) – 0,002 г, ветивер ( <i>Vetiveria zizanioides</i> ) – 0,002 г, виноград культурний ( <i>Vitis vinifera</i> ) – 0,002 г, солодка гола ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) – 0,002 г, куркуліго орхідейовидний ( <i>Curculigo orchioides</i> (sub.)) – 0,002 г, свинорій пальчатий ( <i>Cynodon dactylon</i> ) – 0,002 г, десмодіум трицвітний ( <i>Desmodium triflorum</i> ) – 0,002 г, ерва шерстиста ( <i>Aerva lanata</i> ) – 0,002 г, коричник цейлонський ( <i>Cinnamomum verum</i> ) – 0,002 г, базилік тонкоцвітний ( <i>Ocimum tenuiflorum</i> ) – 0,002 г, перець кубеба ( <i>Piper cubeba</i> ) – 0,002 г, шафран посівний ( <i>Crocus sativus</i> ) – 0,002 г, бакопа моньє ( <i>Bacopa monnieri</i> ) qs, берізка багатостебельна ( <i>Convolvulus pluricaulis</i> ) qs, аїр звичайний ( <i>Acorus calamus</i> ) qs, свинорій пальчатий ( <i>Cynodon dactylon</i> ) qs, ( <i>Ipomoea serpiaria</i> ) qs, егле мармеладний ( <i>Aegle marmelos</i> ) qs, сіда серцелиста ( <i>Sida cordifolia</i> ) qs, молоко / Milk) qs, кмин тминових ( <i>Cuminum cyminum</i> ) qs, саркостемма кисла ( <i>Sarcostemma acidum</i> ) qs	Індія
Spermogra	1 капсула містить: троянда гавайська ( <i>Argyrea speciosa</i> ) – 65 мг, якірці сланкі ( <i>Tribulus terrestris</i> ) – 65 мг, лептаденія сітчаста ( <i>Leptadenia reticulata</i> ) – 65 мг, пармелія звичайна ( <i>Parmelia perlata</i> ) – 65 мг, вітанія снодійна ( <i>Withania somnifera</i> ) – 150 мг, кокілакша ( <i>Astercantha longifolia</i> ) – 65 мг, латук компасний ( <i>Lactuca serriola</i> ) – 45 мг, мукуна пекуча ( <i>Mucuna pruriens</i> ) – 45 г, еулофія ( <i>Eulophia campestris</i> ) – 15 мг, сіда серцелиста ( <i>Sida cordifolia</i> ) – 25 мг, смілакс китайський ( <i>Smilax china</i> ) – 25 мг	Індія
Hamdard Labub Kabir	Склад: золото ( <i>Aurum</i> ), амбра ( <i>Ambra grasea</i> ), срібло ( <i>Argentum</i> ), мускатний горіх ( <i>Myristica fragrans</i> ), пармелія звичайна ( <i>Parmelia perlata</i> ), перець довгий ( <i>Piper longum</i> ), сить бульбоносна ( <i>Cyperus rotundus</i> ), нардостакхіс великоквітковий ( <i>Nardostachys jatamansi</i> ), мирт ( <i>Myrtus caryophyllus</i> ), сугайник ( <i>Doronicum hookeri</i> ), олеандр ( <i>Wrightia tinctoria</i> ), кардіоспермум халікакаб ( <i>Cardiospermum halicababum</i> ), імбир шишковидний ( <i>Zingiber zerumbet</i> ), морква звичайна ( <i>Daucus carota</i> )	Індія
Uristonz	1 таблетка містить: бадан язичковий ( <i>Bergenia ligulata</i> ), варуна ( <i>Crataeva nurvala</i> ), пармелія звичайна ( <i>Parmelia perlata</i> )	Індія

1	2	3
Neeri	Склад: Daruharidra ( <i>Berberis aristata</i> DC.), Pashanbhed ( <i>Bergenia ligulata</i> ), пунернава ( <i>Boerhavia diffusa</i> L.), Palash ( <i>Butea monosperma</i> ), Varun ( <i>Crataeva nurvala</i> ), Sahdevi ( <i>Vernonia cinerea</i> ), Apamara, Gokhru ( <i>Tribulus terrestris</i> L.), Shilajeet Sudh (Purified Black Bitumen), Lajjalu ( <i>Mimosa pudica</i> L.), Yavakshar ( <i>Hordeum vulgare</i> ), Mooli ( <i>Raphanus sativus</i> ), Sheetal Chini ( <i>Piper cubeba</i> ), Saindha Namak (Sodii chlorid ( <i>Saccharum officinarum</i> L.), култа ( <i>Macrotyloma uniflorum</i> (Lam.) Verdc), Makoya ( <i>Solanum nigrum</i> L.), Chharilla ( <i>Parmelia perlata</i> ), Samunder Namak (Powder) (Sea Salt), Aak ( <i>Calotropis procera</i> , (Aiton) Dryand)	Індія
Stoneflower Liquid Extract – <i>Parmelia perlata</i>	Склад: <i>Parmelia perlata</i> Liquid Extract	Індія
Cervilon	Склад: <i>Hordeum vulgare</i> (Yava), <i>Zizyphus jujube</i> (Kola), <i>Dolichos biflorus</i> (Kulattha), Milk (Ksheera), Combination of sweet herbs ( <i>Madhura gana</i> ), Rock salt (Saindhava), Yellow resin (Sarjarasam), <i>Vateria indica</i> (Hima), <i>Pinus longifolia</i> (Sarala), <i>Cedrus deodara</i> (Devadaru), <i>Rubia cordifolia</i> (Manjistha), <i>Elettaria cardamomum</i> (Ela), <i>Trigonella foenum-graecum</i> (Methika), <i>Parmelia kamtschadalis</i> (Saileya), <i>Cinnamomum iners</i> (Patra), <i>Cassia tora</i> (Tagara), <i>Acorus calamus</i> (Vaca), <i>Peucedanum graveolens</i> (Satahwa), <i>Boerhavia diffusa</i> (Punarnava), <i>Asparagus racemosus</i> (Satavari)	Індія
Реноліт	1 капсула містить активні речовини: <i>Bergenia ligulata</i> – 130 мг, <i>Parmelia perlata</i> – 70 мг, <i>Dolichos biflorus</i> – 70 мг, <i>Tribulus terrestris</i> – 70 мг, <i>Boerhavia diffusa</i> – 60 мг, <i>Crataeva nurvala</i> (Varuna) – 50 мг; допоміжні речовини: мальтодекстрин 5 %, желатин (оболонка капсули)	Узбекистан

Таблиця 3

М'які лікарські форми з гіалуроновою кислотою, представлені на українському ринку

Назва	Склад	Лікарська форма	Форма випуску	Країна виробник
Цикатридина	Натрієва сіль гіалуронової кислоти 0,2 %	Мазь	Мазь по 30, 60 мл у тубах	Італія (Фарма-Дерма С.р.Л.)
Бусті гель Ag+ (Boosty gel Ag+)	Колаген низькомолекулярний гідролізований, гіалуронат натрію високомолекулярний, сульфадіазин срібла, декаметоксин, кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил), полксамер, гіпромелоза, вода очищена	Гель	Гель по 100 г у тубі	Україна (Фармак, АТ)
Гіало4 Плюс	Натрієва сіль гіалуронової кислоти 0,2 %, сульфадіазин срібла 1 %, поліетиленгліколь 400 моностеарат, дециловий ефір олеїнової кислоти, емульгований віск, гліцерин, розчин сорбіту 70 %, вода очищена	Крем	Крем по 25, 100 г у тубах	Італія (Fidia Farmaceutici S.p.A.)
Гіало4 Скін	Натрієва сіль гіалуронової кислоти 0,2 %, поліетиленгліколь 400 моностеарат, дециловий ефір олеїнової кислоти, емульгвальний віск, гліцерин, 70 % розчин сорбіту, натрію дегідроацетат, метил п-гідроксibenзоат, пропіл п-гідроксibenзоат, віддушка, молочна кислота, вода очищена	Гель	Гель по 25, 100 г у тубах	Італія (Fidia Farmaceutici S.p.A.)

Отже, результати інформаційно-пошукового та маркетингового етапів дослідження продемонстрували наявність суттєвого дисбалансу між потенціалом лікарської рослинної сировини ліхенового походження та рівнем її фактичного використання у складі ЛЗ для місцевого лікування ран та ОУШ. Обмежена ринкова наявність препаратів на основі пармелії, а також відсутність лікарських форм вітчизняного виробництва свідчать про наявність науково та

практично обґрунтованої ніші для створення нових гелевих ЛЗ. Сукупність отриманих результатів стала підґрунтям для формулювання узагальнених висновків, наведених нижче.

#### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. За результатами інформаційно-пошукового та маркетингового аналізу встановлено, що сучасний фармацевтичний ринок України характеризується обмеженою

наявністю комбінованих гелевих лікарських форм на основі фітосубстанцій для лікування ран та опікових ушкоджень, що обґрунтовує доцільність розроблення нових вітчизняних препаратів цього фармакотерапевтичного напрямку.

2. На підставі аналізу патогенетичних особливостей ранового процесу та властивостей БАР лікарської сировини обґрунтовано науково-методичний підхід до створення комбінованого гелю з пармелії борозенчастої (*Parmelia sulcata*) екстрактом рідким

з протизапальною, антимікробною та ранозагоювальною активністю.

3. Запропонована методологія створення комбінованого гелю з пармелії борозенчастої (*Parmelia sulcata*) екстрактом рідким може бути використана як основа для подальших експериментальних досліджень, що передбачають розроблення складу і технології ЛЗ, його стандартизацію, вивчення стабільності та біологічної ефективності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Use of Medicinal Plants in the Process of Wound Healing: A Literature Review / M. Cedillo-Cortezano et al. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17(3). P. 303. DOI: 10.3390/ph17030303.
2. Medicinal plants and their components for wound healing applications / A. Sharma et al. *Futur. J. Pharm. Sci.* 2021. Vol. 7. P. 53. DOI: 10.1186/s43094-021-00202-w.
3. Благівісна К., Зуйкіна С. Маркетингові дослідження в аспекті перспективи створення гелю на основі фітосубстанції пармелії борозенчастої (*Parmelia sulcata*). *Аналіз Мечниковського Інституту*. 2025. № 4. С. 72–88. DOI: 10.5281/zenodo.17923308.
4. Подорожна М. Г., Гладух І. В., Степаненко С. В. Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів для використання на другій фазі ранового процесу. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 3. С. 38–45. DOI: 10.11603/2312-0967.2020.3.11446.
5. Маркетингові дослідження лікарських засобів для застосування у дерматології на фармацевтичному ринку України / В. О. Тарасенко та ін. *Фітотерапія часопис*. 2021. № 4. С. 53–60. DOI: 10.33617/2522-9680-2021-4-53.
6. Мирончук Т. М., Полова Ж. М. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування ранового процесу. *Вісник фармації*. 2025. Т. 109, № 1. С. 88–93. DOI: 10.24959/nphj.25.162.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 10.12.2025).
8. Комpendіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 10.12.2025).
9. Сучасні аспекти лікування ранового процесу із застосуванням покриттів (пов'язок) / О. П. Шматенко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2022. Т. 24, № 5(134). С. 599–606. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.5.252474.
10. Gounden V., Singh M. Hydrogels and Wound Healing: Current and Future Prospects. *Gels*. 2024. Vol. 10(1). P. 43. DOI: 10.3390/gels10010043.
11. Therapeutic strategies for chronic wound infection / Y. F. Liu et al. *Chin. J. Traumatol.* 2022. Vol. 25(1). P. 11–16. DOI: 10.1016/j.cjte.2021.07.004.

## REFERENCES

1. Cedillo-Cortezano, M., Martinez-Cuevas, L. R., López, J. A. M., Barrera López, I. L., Escutia-Perez, S., & Petricevich, V. L. (2024). Use of Medicinal Plants in the Process of Wound Healing: A Literature Review. *Pharmaceuticals*, 17(3), 303. <https://doi.org/10.3390/ph17030303>
2. Sharma, A., Khanna, S., Kaur, G., & Singh, I. (2021). Medicinal plants and their components for wound healing applications. *Futur. J. Pharm. Sci.*, 7, 53. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00202-w>
3. Blahovisna, K., & Zuikina, S. (2025). Marketynhovi doslidzhennia v aspekti perspektyvy stvorennia heliu na osnovi fitosubstantsii parmelii borozenchastoi (*Parmelia sulcata*). *Analyz Mechnikovskoho Instytutu*, (4), 72–88. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17923308>
4. Podorozhna, M. H., Hladukh, I. V., & Stepanenko, S. V. (2020). Analiz vitchyznianoho rynku likarskykh zasobiv dlia vykorystannia na druhii fazi ranovoho protsesu. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (3), 38–45. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11446>
5. Tarasenko, V. O., Prykhodko, T. V., Kuchmistova, O. F., Lutska, A., Prytula, R. L., Voronenko, D. V., & Drozdov, D. V. (2021). Marketynhovi doslidzhennia likarskykh zasobiv dlia zastosuvannia u dermatolohii na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy. *Fitoterapiia chasopys*, (4), 53–60. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-4-53>
6. Myronchuk, T. M., & Polova, Zh. M. (2025). Analiz asortymentu likarskykh zasobiv dlia likuvannia ranovoho protsesu. *Visnyk farmatsii*, 109(1), 88–93. <https://doi.org/10.24959/nphj.25.162>
7. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
8. *Kompendium. Likarski preparaty Ukrainy*. <https://compendium.com.ua>
9. Shmatenko, O. P., Davtian, L. L., Prykhodko, T. V., Kuchmistova, O. F., Tarasenko, V. O., Koziko, N. O., Voronenko, D. V., & Osodlo, V. V. (2022). Suchasni aspekty likuvannia ranovoho protsesu iz zastosuvanniam pokryttiv (poviazok). *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*, 24(5/134), 599–606. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.252474>

10. Gounden, V., & Singh, M. (2024). Hydrogels and Wound Healing: Current and Future Prospects. *Gels*, 10(1), 43. <https://doi.org/10.3390/gels10010043>
11. Liu, Y. F., Ni, P. W., Huang, Y., & Xie, T. (2022). Therapeutic strategies for chronic wound infection. *Chin. J. Traumatol*, 25(1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2021.07.004>

---

**Відомості про авторів:**

**С. С. Зуйкіна**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [zujkin.svetlana@gmail.com](mailto:zujkin.svetlana@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7546-6062>.

**К. В. Благовісна**, аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [shekatrina@gmail.com](mailto:shekatrina@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-8539-1633>

**Information about the authors:**

**S. S. Zuikina**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [zujkin.svetlana@gmail.com](mailto:zujkin.svetlana@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7546-6062>

**K. V. Blahovisna**, PhD student of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [shekatrina@gmail.com](mailto:shekatrina@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-8539-1633>

*Дата першого надходження: 28.01.2026 р.*

*Дата прийняття до друку: 10.02.2026 р.*

*Дата публікації: 31.03.2026 р.*

М. В. Яромій<sup>1</sup>, І. В. Пестун<sup>2</sup>, Л. І. Вишневська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Глобальний ринок медичного канабісу: сучасний стан, технологічні інновації та регуляторні аспекти розвитку

**Мета** – аналіз сучасного стану та основних тенденцій розвитку глобального ринку медичного канабісу з урахуванням його сегментації, регуляторних підходів і фармацевтичних інновацій.

**Матеріали та методи:** використано методи аналізу вторинних даних, контент-аналіз наукових публікацій і галузевих аналітичних звітів, порівняльний та структурно-логічний аналіз, а також методи узагальнення і систематизації інформації для виявлення ключових закономірностей розвитку ринку медичного канабісу.

**Результати та їхнє обговорення.** Виявлено, що глобальний ринок медичного канабісу характеризується стабільними темпами зростання, зумовленими розширенням законодавчого дозволу на його застосування, зростанням попиту на альтернативні методи лікування та активним розвитком фармацевтичних технологій. Установлено, що ключову роль у розвитку ринку відіграють інноваційні лікарські форми та системи доставки канабіноїдів, які забезпечують підвищення біодоступності, точність дозування та безпеку застосування. З'ясовано, що сегментація ринку за типами канабіноїдів, шляхами введення та терапевтичними показаннями визначає структуру попиту й напрями інвестиційної активності. Оцінено вплив регуляторних механізмів і участі фармацевтичних компаній на підвищення рівня стандартизації та довіри до препаратів медичного канабісу.

**Висновки.** Охарактеризовані закономірності розвитку ринку медичного канабісу свідчать про його поступову інтеграцію у сучасну медичну практику за умови подальшого зміцнення доказової бази, гармонізації нормативно-правового регулювання та впровадження стандартів фармацевтичної якості.

**Ключові слова:** медичний канабіс; канабіноїди; ринок медичного канабісу; лікарські форми; системи доставки; інновації медичного канабісу; регулювання.

M. V. Yaromii<sup>1</sup>, I. V. Pestun<sup>2</sup>, L. I. Vyshnevskya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The global medical cannabis market: current state, technological innovations, and regulatory aspects of development

**Aim.** To analyze the current state and main trends in the development of the global medical cannabis market, taking into account its segmentation, regulatory approaches, and pharmaceutical innovations.

**Materials and methods.** The study used methods of the secondary data analysis, the content analysis of scientific publications and industry analytical reports, the comparative and structural-logical analysis, as well as methods of generalization and systematization of information to identify key patterns in the development of the medical cannabis market.

**Results.** It has been found that the global medical cannabis market is characterized by stable growth rates due to the expansion of legislative permission for its use, an increase in demand for alternative treatment methods and the active development of pharmaceutical technologies. It has been determined that innovative dosage forms and cannabinoid delivery systems play a key role in the development of the market, which provide increased bioavailability, dosage accuracy and safety of use. It has been found that the market segmentation by cannabinoid types, routes of administration and therapeutic indications determines the structure of demand and directions of the investment activity. The impact of regulatory mechanisms and the participation of pharmaceutical companies on increasing the level of standardization and trust in medical cannabis products has been assessed.

**Conclusions.** The described patterns of the medical cannabis market development indicate its gradual integration into modern medical practice, provided that the evidence base is further strengthened, regulatory and legal regulation is harmonized and pharmaceutical quality standards are implemented.

**Keywords:** medical cannabis; cannabinoids; medical cannabis market; dosage forms; delivery systems; medical cannabis innovations; regulation.

**Вступ.** Медичний канабіс посідає дедалі важливіше місце у сучасній системі охорони здоров'я завдяки розширенню його клінічного застосування у лікуванні хронічного болю, неврологічних захворювань, симптомів, пов'язаних з онкопатологією, а також окремих психічних розладів [1-7]. Накопичення доказової бази щодо терапевтичного потенціалу канабіноїдів

сприяло активному впровадженню препаратів на основі канабісу в клінічну практику та формуванню окремого сегмента фармацевтичного ринку.

Протягом останнього десятиліття спостерігається інтенсивний розвиток клінічних і доклінічних досліджень, спрямованих на оцінку ефективності та безпеки канабіноїдів. Паралельно відбувається вдосконалення

лікарських форм, систем доставки та підходів до стандартизації, що дозволяє підвищити біодоступність активних речовин, забезпечити контрольоване дозування та знизити ризики побічних ефектів [8, 9]. Сукупність цих процесів істотно підвищує доступність і терапевтичну ефективність препаратів медичного канабісу.

Розвиток глобального ринку медичного канабісу зумовлений низкою взаємопов'язаних чинників. По-перше, зростає рівень медичної та суспільної прийнятності використання канабісу як альтернативного або допоміжного засобу лікування [9-12]. По-друге, збільшується попит на інноваційні та нетрадиційні терапевтичні рішення з-поміж пацієнтів із хронічними захворюваннями, зокрема з-поміж осіб похилого віку [13, 14]. По-третє, розвиток технологій екстракції, стандартизації та фармацевтичного виробництва канабіноїдів сприяє підвищенню якості продукції та безпеки її застосування [11-15].

Показовим є досвід Сполучених Штатів Америки та Канади, де запроваджено комплексні державні програми регулювання медичного канабісу, затверджено низку фармацевтичних препаратів на основі канабіноїдів (зокрема Epidiolex®, Sativex®) та створено виробничі потужності, сертифіковані відповідно до стандартів Good Manufacturing Practice (GMP) [16-18]. Це сприяло підвищенню рівня довіри пацієнтів і медичних працівників, забезпеченню контролю якості лікарських засобів і водночас стимулювало економічне зростання сегмента ринку медичного канабісу.

**Метою дослідження** є аналіз сучасного стану та основних тенденцій розвитку глобального ринку медичного канабісу з урахуванням його сегментації, регуляторних підходів і фармацевтичних інновацій.

**Матеріали та методи.** У статті застосовано методи аналізу вторинних даних, контент-аналіз наукових та аналітичних джерел, порівняльний і структурно-логічний аналіз, а також методи узагальнення та систематизації інформації для виявлення основних тенденцій розвитку ринку. Використано відкриті дані шести незалежних аналітичних агентств, які представляють аналіз ринку медичного канабісу у світі, ідентифіковано варіативність даних, пов'язану з методологією підрахунку.

**Результати та їхнє обговорення.** У глобальному масштабі ринок медичного канабісу демонструє стабільне зростання. Дані відкритих джерел інформації щодо характеристики кількісних показників ринку

медичного канабісу суттєво різняться. У табл. 1 наведено оцінки ринку за 2024 рік, а також прогнозовані дані росту (середньорічні темпи зростання (CAGR)) у перспективі до 2035 року [9-14].

Глобальний ринок медичного канабісу перебуває на етапі активного формування та інституціоналізації, що підтверджується даними міжнародних аналітичних агентств і галузевих оглядів. За оцінками різних джерел, обсяг світового ринку у 2024–2025 рр. становить від 18,3 до 37,0 млрд дол. США, а прогнозовані CAGR коливаються в межах 7,1–22,8 %. Така варіативність пояснюється відмінностями у методології підрахунку, глибині сегментації та залученні до аналізу різних категорій продуктів.

Наявні розбіжності у кількісних оцінках свідчать про перехідний характер ринку. Для цього етапу притаманні паралельне існування фармацевтичного та рекреаційного сегментів, відсутність уніфікованих міжнародних стандартів класифікації лікарських форм і активне формування нових субринків, орієнтованих на інноваційні системи доставки канабіноїдів. У сукупності це дозволяє розглядати ринок медичного канабісу як динамічну систему, що швидко трансформується під впливом регуляторних, технологічних та медико-соціальних чинників.

Географічний розподіл часток ринку медичного канабісу наведений у табл. 2 [11]. За даними *CannabisIndustryData.com*, у 2024 році – 57 країн ухвалили закони або нормативні акти, які дозволяють медичний канабіс [19].

Провідні позиції на глобальному ринку медичного канабісу посідає Північна Америка, частка якої становить близько 40 % світового обсягу. Домінування регіону зумовлене ранньою легалізацією медичного використання канабісу, сформованою нормативно-правовою базою та високою концентрацією фармацевтичних і біотехнологічних компаній.

Азійсько-Тихоокеанський регіон характеризується найвищими темпами зростання, що пов'язано з демографічними тенденціями, зростанням поширеності хронічних захворювань і поступовою лібералізацією законодавства у сфері медичного застосування канабіноїдів. Європейський ринок демонструє більш стриману, але стабільну динаміку, орієнтовану на стандартизовані лікарські засоби фармацевтичної якості та жорсткий регуляторний контроль.

Дослідження ринку медичного канабісу базуються на попередній його сегментації. На рис. 1 наведено

Таблиця 1

Розмір ринку медичного канабісу за оцінками різних маркетингових дослідницьких компаній

Джерело (компанія)	Річна оцінка, млрд \$	Прогноз, млрд \$	CAGR, %
Global Growth Insights	32,4 (2025 р.)	227,3 до 2034	~21,5
IMARC Group	37,0 (2024 р.)	68,6 до 2033	~7,1
Strategic MR	21,3 (2024 р.)	54,7 до 2030	~16,9
MarketResearchIntellect	50,5 (2024 р.)	100,5 до 2033	~8,5
Data Bridge Market Research	25,9 (2024 р.)	133,7 до 2032	~22,8
MRFR	18,3-18,7 (2024 р.)	44,9-49,9 до 2035	~8,5-9,3

Таблиця 2

Географічний розподіл ринку медичного канабісу

Region	Розмір ринку, млрд \$	Частка ринку, %
Північна Америка	8,0	40,0
Європа	3,2	16,0
Азійсько-Тихоокеанський	5,6	28,0
Середній Схід та Африка	3,2	16,0

низку критеріїв сегментації, які найчастіше застосовують маркетингові дослідницькі компанії.

Ключовим сегментом глобального ринку медичного канабісу залишаються пероральні лікарські форми, зокрема розчини, екстракти та капсули. Їхнє домінування обумовлене можливістю точного дозування, відповідністю фармакопейним вимогам та кращим ступенем схвалення з боку регуляторних органів. Крім того, пероральні розчини та капсули є оптимальними для пацієнтів, які віддають перевагу бездимним і неінгаляційним методам лікування, особливо з-поміж людей похилого віку або тих, хто шукає природні альтернативи традиційним препаратам. Простота застосування цих форм покращує дотримання пацієнтами призначеного режиму лікування, що позитивно позначається на клінічних результатах [9].

Інгаляційні та курильні форми, незважаючи на їхню поширеність у клінічній практиці, мають обмежене застосування у фармацевтичному сегменті через складність стандартизації та потенційні ризики

для безпеки пацієнтів. Їхня частка зростає переважно в умовах менш жорсткого регулювання [20].

Топічні та трансдермальні лікарські форми формують інноваційний сегмент ринку, орієнтований на локальну дію та зменшення системного впливу канабіноїдів. Цей напрям вважається перспективним з огляду на підвищення комплаєнсу пацієнтів і можливість використання за хронічних больових та запальних станів [9].

За складом активних речовин ринок поділяється на препарати з домінуванням тетрагідроканабінолу, канабідіолу та їхні комбінації. Препарати з високим вмістом канабідіолу характеризуються ширшими перспективами регуляторного схвалення та застосування у лікуванні неврологічних, психіатричних і запальних захворювань. Водночас тетрагідроканабінолвмісні препарати залишаються ключовими у терапії хронічного болю, нудоти та блювання в онкологічних пацієнтів, що зумовлює необхідність посиленого контролю за їхнім обігом [9].

Як зазначено в одному з ринкових звітів, *Cannabis indica* становила найбільший сегмент, тобто є домінуючою на ринку [9]. Розслаблювальні та седативні властивості *Cannabis indica* роблять його перспективною для медичного застосування у разі розладів сну та підвищеної нервової напруги.

Потрібно зазначити, що в Україні до Державної фармакопеї України додано монографію на «Конопель екстракт стандартизований» із цілих або фрагментованих квітучих верхівок жіночих рослин *Cannabis sativa* [21], що є інституційною передумовою



Рис. 1. Критерії сегментації ринку медичного канабісу, які застосовують маркетингові дослідницькі компанії

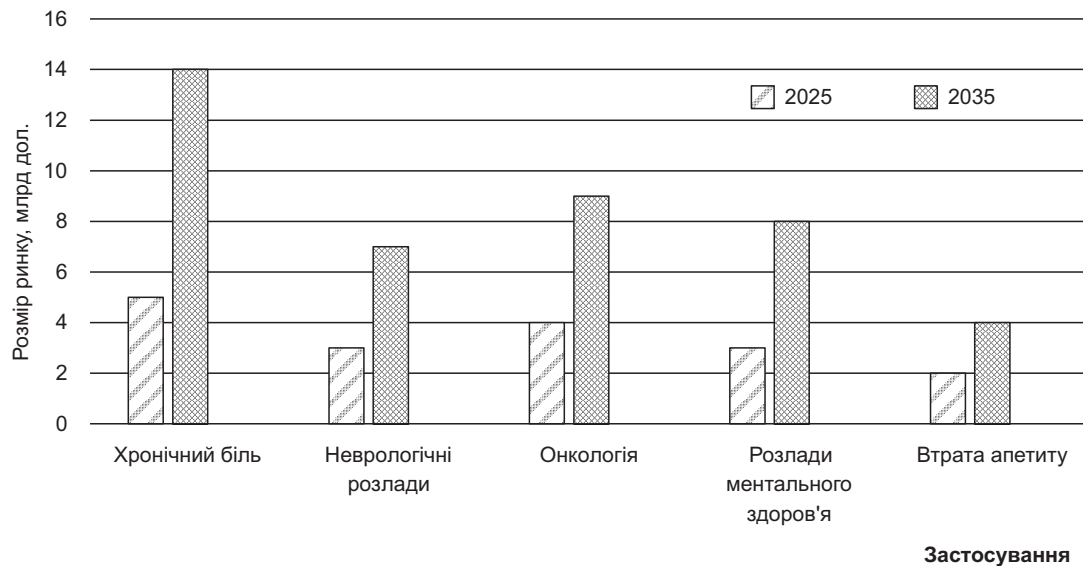


Рис. 2. Частка глобального ринку медичного канабісу за застосуванням

формування легального фармацевтичного сегмента і підтримка загальноєвропейського тренду переходу від сировинної моделі до регульованих ЛЗ.

Провідними напрямками застосування медичного канабісу залишаються онкологічні захворювання та хронічний больовий синдром. Канабіноїди використовуються як засоби симптоматичної терапії, а також як допоміжні компоненти комплексного лікування. Розширення доказової бази щодо ефективності за неврологічних розладів, зокрема епілепсії та розсіяного склерозу, формує передумови для подальшої диверсифікації ринку [9, 13, 15].

На рис. 2 наведено дані аналітики сегментів глобального ринку медичного канабісу за застосуванням [14].

Регуляторна політика є визначальним чинником структуризації ринку медичного канабісу. Схвалення окремих канабіноїдних препаратів провідними регуляторними органами свідчить про поступовий перехід від фітопрепаратів до стандартизованих лікарських засобів. Внесення монографій на стандартизовані екстракти канабісу до національних фармакопей, зокрема Державної фармакопеї України, підтверджує інтеграцію канабіноїдів у систему офіційних фармацевтичних стандартів.

На офіційному сайті американського регулятора FDA (Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) зазначено, що регулятор усвідомлює зростаючий інтерес до потенційної корисності канабісу для лікування різних захворювань, а також дослідження потенційного негативного впливу вживання канабісу на здоров'я. На сьогоднішній день FDA не схвалило заявку на маркетинг канабісу для лікування будь-яких захворювань чи станів. Однак агентство схвалило один лікарський засіб, отриманий з канабісу: Epidiolex (канабідіол), та три синтетичні лікарські засоби, пов'язані з канабісом: Marinol (Дронабінол), Syndros (Дронабінол) та Cesamet (Набілон). Ці схвалені лікарські засоби доступні лише за рецептом ліцензованого

медичного працівника. Важливо, що FDA не схвалило жодних інших продуктів з канабісу, продуктів, отриманих з канабісу, або канабідіолу, які зараз доступні на ринку [16].

Набіксимол (Sativex®), оромукозальний спрей із комбінацією тетрагідроканабінолу (ТГК) і канабідіолу (КБД), затверджений у низці країн (не у США) для спастичності за розсіяного склерозу, нейропатичного болю і певних видів онкологічного болю. Для підвищення зручності пацієнтів і мінімізації печінкового метаболізму створюють орофарингеальні таблетки КБД, які швидко розпадаються в ротовій порожнині. Крім того, тривають клінічні випробування трансдермальних гелів, дермальних спреїв і наносферних систем, що забезпечують контрольоване вивільнення канабіноїдів без перорального чи інгаляційного введення [20, 22-24].

Оскільки потенційні терапевтичні переваги канабіноїдів та сполук, отриманих з канабісу, отримують визнання, фармацевтичні компанії інвестують у клінічні випробування та дослідницьку діяльність для розроблення нових фармацевтичних продуктів на їхній основі. Ці компанії досліджують різні методи доставлення, рецептури та дозування для створення стандартизованих і регульованих медичних препаратів на основі канабісу. Розробляючи продукти канабісу фармацевтичного класу, вони прагнуть вирішити проблеми щодо узгодженості, безпеки та ефективності [14]. Активна участь фармацевтичних компаній на ринку медичного канабісу є вирішальним чинником легітимізації галузі та підвищення довіри з боку професійної спільноти. Залучення великого капіталу та галузевої експертизи сприяє інтеграції канабіноїдної терапії в офіційну медицину, що поступово долає скептицизм лікарів і розширює спектр застосування таких препаратів для лікування складних патологій [9-14].

Основні інвестиції сьогодні спрямовані на розроблення наноемульсійних систем для підвищення біодоступності канабіноїдів, трансдермальних

і орофарингеальних лікарських форм, а також контрольованих систем вивільнення активних речовин.

Отже, інноваційні лікарські форми виконують не допоміжну, а системотвірну функцію, формуючи нові сегменти ринку та сприяючи переходу від сировинної моделі до повноцінного фармацевтичного ринку медичного канабісу [9-14].

У 2024-2025 рр. низка компаній представила нові продукти:

«MediPharm Labs» представила пероральний спрей з канабісом на основі наноемульсії для покращання швидкості всмоктування.

«Canopy Growth Corporation» представила трансдермальний пластир, призначений для лікування хронічного болю.

«Elixinol Wellness Limited» випустила інноваційний водорозчинний порошок КБД, орієнтований на ринок велнес-товарів.

У міру розвитку нових технологій доставки вони розкриють новий терапевтичний потенціал медичного канабісу, залучаючи ширшу базу пацієнтів та покращуючи результати лікування [9].

#### **Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. Уперше здійснено комплексний міждисциплінарний аналіз глобального ринку медичного канабісу з одночасним урахуванням регуляторних, фармацевтичних та економічних аспектів.

2. Установлено, що обсяг глобального ринку медичного канабісу у 2024–2025 рр. коливався від 18,3 до 37,0 млрд дол. США, а прогнозні CAGR становлять 7,1–22,8 %, визначено домінування пероральних лікарських форм та 40 % частку Північної Америки від світового обсягу. Проведений аналіз свідчить, що ринок медичного канабісу перебуває у фазі

динамічного зростання, що зумовлено поєднанням регуляторної лібералізації, зростання медичного та суспільного сприйняття канабіноїдних препаратів, а також збільшенням поширеності хронічних захворювань, для лікування яких канабіс розглядається як ефективний або допоміжний терапевтичний засіб.

3. Установлено, що ключовими чинниками розвитку ринку є інновації у фармацевтичних технологіях, зокрема вдосконалення методів екстракції, стандартизації та створення нових систем доставки канабіноїдів, які забезпечують підвищену біодоступність, контрольоване дозування та покращений профіль безпеки лікарських засобів.

4. Доведено, що подальше зростання та стабілізація ринку медичного канабісу значною мірою залежать від гармонізації міжнародних регуляторних підходів, розширення доказової клінічної бази щодо ефективності та безпечності канабіноїдних препаратів, а також активної участі фармацевтичних компаній у розробці стандартизованих продуктів фармацевтичної якості.

Перспективними напрямками подальших досліджень є поглиблене вивчення фармакокінетики та фармакодинаміки канабіноїдів у складі нових лікарських форм, оцінка довгострокової безпеки та ефективності їхнього застосування за різних нозологій, а також аналіз економічної доцільності впровадження медичного канабісу в національні системи охорони здоров'я. Особливої уваги потребують дослідження регіональних особливостей ринку, впливу регуляторної політики на доступність препаратів та розробка уніфікованих стандартів якості, що сприятимуть інтеграції канабіноїдної терапії у сучасну доказову медицину.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### **СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Banerjee S., McCormack S. Medical cannabis for the treatment of chronic pain: a review of clinical effectiveness and guidelines. Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546424/> (Date of access: 07.01.2026).
2. Global experience with medical cannabis use: indications and safety profile (literature review) / S. Kaidash et al. *Medical Perspectives*. 2025. Vol. 30(3). P. 220–223. URL: <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/340767> (Date of access: 07.01.2026).
3. Khaitovych M. V., Misiura O. M. Efficacy and safety of cannabinoids in patients with neuropathic pain (literature review). *Medical Science of Ukraine*. 2025. Vol. 21(1). P. 158–166. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2025.19.
4. Лехан В. М. Значення медичного канабісу для вирішення проблеми забезпечення знеболенням паліативних хворих в Україні. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2024. № 1(93). С. 87–93. DOI: 10.35339/ekm.2024.93.1.lvm.
5. Cannabinoids in chronic pain: clinical outcomes, adverse effects and legal challenges / A. Sic et al. *Neurology International*. 2025. Vol. 17(9). P. 141. DOI: 10.3390/neurolint17090141.
6. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis / P. F. Whiting et al. *JAMA*. 2015. Vol. 313(24). P. 2456–2473. DOI: 10.1001/jama.2015.6358.
7. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome / O. Devinsky et al. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376(21). P. 2011–2020.
8. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington : The National Academies Press, 2017. 468 p. DOI: 10.17226/24625.
9. Medical cannabis market report 2024–2033. *IMARC Group*. 2024. URL: <https://www.imarcgroup.com/medical-cannabis-market> (Date of access: 08.10.2025).
10. Global medical cannabis market – industry trends and forecast to 2032. *Data Bridge Market Research*. 2024. URL: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-medical-cannabis-market> (Date of access: 08.10.2025).
11. Medical marijuana market size by types (dried form, extract form), by applications and regional forecast to 2035. *Global Growth Insights*. URL: <https://www.globalgrowthinsights.com/market-reports/medical-marijuana-market-100975> (Date of access: 08.10.2025).

12. The global cannabis report. 5th edition. London : Prohibition Partners, 2024. URL: <https://prohibitionpartners.com/reports/the-global-cannabis-report-5th-edition/> (Date of access: 08.10.2025).
13. Global medical cannabis market size by type, application, region, and forecast to 2033. *Market Research Intellect*. URL: <https://www.marketresearchintellect.com/product/global-medical-cannabis-market-size-and-forecast/> (Date of access: 08.10.2025).
14. Medical marijuana market. *Market Research Future*. 2025. URL: <https://www.marketresearchfuture.com/reports/medical-marijuana-market-6470> (Date of access: 08.10.2025).
15. European Medicines Agency. Summary of product characteristics – Sativex® (nabiximols). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sativex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sativex-epar-product-information_en.pdf) (Date of access: 08.10.2025).
16. U.S. Food and Drug Administration. FDA and cannabis: research and drug approval process. URL: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process> (Date of access: 08.10.2025).
17. Information for health care professionals: cannabis and the cannabinoids. *Health Canada*. Ottawa : Health Canada, 2023. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners.html> (Date of access: 08.10.2025).
18. Medical cannabis regulation in Ukraine. March 16, 2024. URL: <https://dlf.ua/en/medical-cannabis-regulation-in-ukraine/> (Date of access: 08.10.2025).
19. Traceability and control as levers to prevent leakage from legal circulation when legalizing medical cannabis / T. S. Gruzieva et al. *Wiadomosci Lekarskie*. 2024. Vol. 77(4). P. 635–639. DOI: 10.36740/WLek202404103.
20. Cannabinoid formulations and delivery systems: current and future options to treat pain / B. Stella et al. *Drugs*. 2021. Vol. 81(13). P. 1513–1557. DOI: 10.1007/s40265-021-01579-x.
21. Державна фармакопея України. Доповнення 8 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2025. 452 с.
22. Cannabis-based oral formulations for medical purposes / A. Casiraghi et al. *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14(2). P. 171. DOI: 10.3390/ph1402017.
23. Cannabis medicine 2.0: nanotechnology-based delivery systems for synthetic and chemically modified cannabinoids for enhanced therapeutic performance / I. Żółnowska et al. *Nanomaterials (Basel)*. 2025. Vol. 15(16). P. 1260. DOI: 10.3390/nano15161260.
24. Rebelatto E., Schneider Rauber G., Caon T. An update of nano-based drug delivery systems for cannabinoids: biopharmaceutical aspects and therapeutic applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023. Vol. 635. P. 122727. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.122727.

## REFERENCES

1. Banerjee, S., & McCormack, S. (2019). *Medical cannabis for the treatment of chronic pain: A review of clinical effectiveness and guidelines*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546424/>
2. Kaidash, S., Sliesarchuk, V., Sokolova, K., & Potapova, T. (2025). Global experience with medical cannabis use: Indications and safety profile (literature review). *Medical Perspectives*, 30(3), 220–223. <https://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/340767>
3. Khaitovych, M. V., & Misiura, O. M. (2025). Efficacy and safety of cannabinoids in patients with neuropathic pain (literature review). *Medical Science of Ukraine*, 21(1), 158–166. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.19>
4. Lekhan, V. M. (2024). Znachennia medychnoho kanabisu dlia vyrishennia problemy zabezpechennia zneboleнням paliatyvnykh khvorykh v Ukraini. *Experimental and Clinical Medicine*, 93(1), 87–93. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.lvm>
5. Sic, A., George, C., Gonzalez, D. F., Tseriotis, V. S., & Knezevic, N. N. (2025). Cannabinoids in chronic pain: Clinical outcomes, adverse effects and legal challenges. *Neurology International*, 17(9), 141. <https://doi.org/10.3390/neurolint17090141>
6. Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misra, K., Rydahl, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 313(24), 2456–2473. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
7. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A., & Wright, S. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 376(21), 2011–2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
8. *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>
9. *Medical cannabis market report 2024–2033*. (2024). IMARC Group. <https://www.imarcgroup.com/medical-cannabis-market>
10. *Global medical cannabis market – industry trends and forecast to 2032*. (2024). Data Bridge Market Research. <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-medical-cannabis-market>
11. *Medical marijuana market size by types (dried form, extract form), by applications and regional forecast to 2035*. (2025). Global Growth Insights. <https://www.globalgrowthinsights.com/market-reports/medical-marijuana-market-100975>
12. *The global cannabis report*. (2024). (5th ed.). Prohibition Partners. <https://prohibitionpartners.com/reports/the-global-cannabis-report-5th-edition/>
13. *Global medical cannabis market size by type, application, region, and forecast to 2033*. (2024). Market Research Intellect. <https://www.marketresearchintellect.com/product/global-medical-cannabis-market-size-and-forecast/>
14. *Medical marijuana market*. (2025). Market Research Future. <https://www.marketresearchfuture.com/reports/medical-marijuana-market-6470>
15. European Medicines Agency. Summary of product characteristics – Sativex® (nabiximols). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sativex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sativex-epar-product-information_en.pdf)
16. U.S. Food and Drug Administration. FDA and cannabis: research and drug approval process. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process>
17. *Information for health care professionals: Cannabis and the cannabinoids*. (2023). Health Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners.html>

18. *Medical cannabis regulation in Ukraine*. (2024, March 16). <https://dlf.ua/en/medical-cannabis-regulation-in-ukraine/>
19. Gruzieva, T. S., Korchevnyy, A. I., Palii, M. V., Hrechivska, N. V., & Zaritska, N. M. (2024). Traceability and control as levers to prevent leakage from legal circulation when legalizing medical cannabis. *Wiadomości Lekarskie*, 77(4), 635–639. <https://doi.org/10.36740/WLek202404103>
20. Stella, B., Baratta, F., Della Pepa, C., Arpicco, S., & Brusa, P. (2021). Cannabinoid formulations and delivery systems: Current and future options to treat pain. *Drugs*, 81(13), 1513–1557. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01579-x>
21. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2025). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 8* (2-he vyd.). Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv.
22. Casiraghi, A., Musazzi, U. M., Centin, G., Franzè, S., & Minghetti, P. (2021). Cannabis-based oral formulations for medical purposes. *Pharmaceuticals*, 14(2), 171. <https://doi.org/10.3390/ph14020171>
23. Żółnowska, I., Gostyńska-Stawna, A., Jelińska, A., & Stawny, M. (2025). Cannabis medicine 2.0: Nanotechnology-based delivery systems for synthetic and chemically modified cannabinoids for enhanced therapeutic performance. *Nanomaterials*, 15(16), 1260. <https://doi.org/10.3390/nano15161260>
24. Rebelatto, E., Schneider Rauber, G., & Caon, T. (2023). An update of nano-based drug delivery systems for cannabinoids: Biopharmaceutical aspects and therapeutic applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 635, 122727. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122727>

---

**Відомості про авторів:**

**М. В. Яромій**, доктор філософії, асистентка кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [maryana011189@gmail.com](mailto:maryana011189@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>

**І. В. Пестун**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [irynapestun.nuph@gmail.com](mailto:irynapestun.nuph@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-3564>. ResearcherID: C-3747-2018

**Л. І. Вишнеvsька**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [liliiavshnevsk@gmail.com](mailto:liliiavshnevsk@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>. ResearcherID Web of Science: U-4473-2018

**Information about the authors:**

**M. V. Yaromiy**, Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Drug Technology and Pharmacoeconomics, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [maryana011189@gmail.com](mailto:maryana011189@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>

**I. V. Pestun**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor of the Department of Management, Marketing and Quality assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [irynapestun.nuph@gmail.com](mailto:irynapestun.nuph@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4114-3564>. ResearcherID: C-3747-2018

**L. I. Vyshnevskaya**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: [liliiavshnevsk@gmail.com](mailto:liliiavshnevsk@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>. ResearcherID Web of Science: U-4473-2018

Дата першого надходження: 13.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 31.01.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

S. V. Baiurka<sup>1</sup>, S. A. Karpushyna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup>Uman National University, Ukraine

## The identification and quantitative determination of amitriptyline by the HPLC-MWD method

**Aim.** To develop the sensitive and specific HPLC-MWD method for the determination of amitriptyline suitable for use in bioanalytical studies in clinical and forensic toxicology.

**Materials and methods.** The analysis was performed on a “MiLiChrome A-02” microcolumn liquid chromatograph attached to a dual-beam multi-wave UV spectrophotometer under the following conditions: 2×75 mm column ProntoSIL 120-5-C<sub>18</sub> AQ, 5 μm; the gradient elution mode with a linear gradient, eluent A (5 % acetonitrile and 95 % perchlorate buffer) to eluent B (100 % acetonitrile) for 40 min, then 100 % eluent B for 3 min; the mobile phase flow rate – 100 μL/min; the thermostat temperature – 40°C; detection was carried out at 8 wavelengths (210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 nm).

**Results.** The retention time of amitriptyline was 22.80 min; the absorbance ratios  $S_{\lambda}/S_{210}$  were also set as additional option to increase the reliability of identification. The calibration curve was represented by the dependence of a peak area ( $S$ , mm<sup>2</sup>) against concentration ( $c$ , μg/μL) and described by the regression equation  $y = 0.00514 \times x$ . The method showed linearity in the range of 1.0–100.0 μg/mL. The correlation coefficient was lower than 0.99. The LOD and LOQ values were calculated from the parameters of the calibration curve, they were 0.3 μg/mL and 0.9 μg/mL, respectively. The accuracy and precision of the method developed were determined at three concentration levels (low, middle, high) within one day (*intraday*); RSD did not exceed 1.0 % across the full concentration range studied when analyzing model solutions.

**Conclusions.** The sensitive and specific method for the quantitative determination of amitriptyline using the HPLC-MWD method has been developed. The method meets the requirements set to techniques recommended for use in clinical and forensic toxicology, and it has been confirmed by a number of the validation parameters. The HPLC-MWD method developed can be recommended for implementation into the practice of regional bureaus of forensic medical examination and clinical and diagnostic laboratories of regional drug addiction centers.

**Key words:** amitriptyline; high performance liquid chromatography-multi-wavelength detector; identification; quantitative determination.

С. В. Баюрка<sup>1</sup>, С. А. Карпушина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Уманський національний університет, Україна

### Ідентифікація та кількісне визначення амітриптиліну методом ВЕРХ-MWD

**Мета** – розроблення чутливої та специфічної методики ВЕРХ-MWD визначення амітриптиліну, придатної для застосування в біоаналітичних дослідженнях у клінічній та судово-медичній токсикології.

**Матеріали та методи.** Аналіз проводили на мікроколунковому рідинному хроматографі «MiLiChrome A-02», з'єднаному з двопроменевим багатохвильовим УФ-спектрофотометром, за таких умов: колонка 2×75 мм ProntoSIL 120-5-C<sub>18</sub> AQ, 5 мкм; градієнтний режим елювання з лінійним градієнтом, елюєнт А (5 % ацетонітрилу та 95 % перхлоратного буферу) до елюєнту В (100 % ацетонітрилу) протягом 40 хв, потім 100 % елюєнт В протягом 3 хв; швидкість потоку рухомої фази – 100 мкл/хв; температура термостату – 40°C; детектування проводилося на 8 довжинах хвиль (210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 нм).

**Результати та їхнє обговорення.** Час утримування амітриптиліну становив 22,80 хв; також було визначено спектральні відношення  $S_{\lambda}/S_{210}$  як додатковий параметр для підвищення надійності ідентифікації. Калібрувальний графік був представлений залежністю площі піка ( $S$ , мм<sup>2</sup>) від концентрації ( $c$ , мкг/мкл) та описувався рівнянням регресії  $y = 0,00514 \cdot x$ . Діапазон лінійності становив 1,0–100,0 мкг/мл. Коефіцієнт кореляції був нижчим за 0,99. Значення LOD та LOQ були розраховані за параметрами калібрувального графіка, вони становили 0,3 та 0,9 мкг/мл відповідно. Точність та прецизійність розробленої методики було визначено на трьох концентраційних рівнях (низькому, середньому, високому) протягом одного дня (*intraday*); RSD не перевищував 1,0 % у всьому досліджуваному діапазоні концентрацій під час аналізу модельних розчинів.

**Висновки.** Розроблено чутливу та специфічну методику кількісного визначення амітриптиліну за методом ВЕРХ-MWD. Методика відповідає вимогам, установленим до методів, рекомендованим для використання в клінічній та судово-медичній токсикології, що було підтверджено низкою валідаційних параметрів. Розроблена методика ВЕРХ-MWD може бути рекомендована для упровадження в практику обласних бюро судово-медичної експертизи та клініко-діагностичних лабораторій обласних наркологічних диспансерів.

**Ключові слова:** амітриптилін; високоефективна рідинна хроматографія з мультихвильовим детектором; ідентифікація; кількісне визначення.

**Introduction.** Tricyclic antidepressants (TCAs), especially amitriptyline, are among the most frequent drugs involved in intoxications. The amitriptyline ingestion was found to be an important cause of poisoning, morbidity and mortality in many countries over the world [1, 2]. Thus, TCAs are now considered second-line options after selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) [3]. However, amitriptyline is still commonly used to treat major depressive disorder (MDD) and a number of somatic diseases even in cases not approved by the US Food and Drug Administration (FDA) [4, 5] due to its highest efficiency out of 21 antidepressants; hence, it is superior to SSRIs and SNRIs [6].

Amitriptyline has been reported to cause various adverse effects, particularly anticholinergic drug reactions [7], hepatotoxicity [8], and unusual serious complications, such as irreversible central nervous system disability and lethal arrhythmia [9]. Over the past decade, many cases of acute and fatal amitriptyline intoxication have been reported [1–3, 10–12]. Amitriptyline was also misused, resulting in severe acute poisoning [9]. It was reported that about 20 tablets of amitriptyline (25 mg) caused acute toxicity [3]. The amitriptyline toxic levels in the blood were 186 µg/L (case 1) and 844 µg/L (case 2) [11].

In recent years, a number of modern instrumental methods for the detection and quantitative determination of amitriptyline have been developed for bioanalytical testing. They are as follows: liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) [10, 13] ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) [14], high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection (HPLC-UV) [15], gas-chromatography-mass spectrometry [16], differential pulse voltammetry at novel carbon/cellulose nanomaterial [17].

The increased flexibility of HPLC-system can be provided when it is attached to multi-wavelength detector (MWD). It is a sensitive instrument which is enable to monitor simultaneously multiple wavelengths (e.g., 2 to 8 or more) in UV/Visible light (190–950 nm). HPLC-MWD provides superior selectivity and sensitivity compared to single-wavelength detectors by capturing full spectral information for better peak identification and the quantitative assessment of trace target analyte.

**The aim** of this study was to develop the sensitive and specific HPLC-MWD method for the determination of amitriptyline suitable for use in bioanalytical studies in clinical and forensic toxicology.

**Materials and methods.** Amitriptyline hydrochloride was extracted from commercially available tablets *Amitriptyline* (25 mg) (“Experimental Plant DNCLZ”, Ukraine) as follows. 25 Tablets were weighted, placed into a porcelain mortar and triturated, 50 mL of chloroform was added to the tablet mass, and the resulting mixture was filtered into a porcelain cup. The organic solvent was evaporated on a water bath at a temperature not higher than 40°C to dry a residue. The residue on the filter was dried and weighed. The quality was assessed

in accordance with the requirements of the pharmacopoeial monograph [18, P. 352–353]. A standard methanol solution of amitriptyline hydrochloride with the concentration of 1.0 mg/mL was obtained from the Kharkiv Regional Bureaus of Forensic Medical Examination.

Acetonitrile (Sigma-Aldrich Laborchemikallen, GmbH), methanol (Merk, Germany), and double-distilled water (Merk, Germany) were of the HPLC grade, chloroform was of analytical grade, lithium perchlorate trihydrate and acid perchloric 70 % were purchased from Sigma-Aldrich (USA). The following measuring tools were used: 10 mL, 25.00 mL, 50.00 mL volumetric flasks, volumetric pipettes, Class A (Simax, Czech Republic).

A “MiLiChrome A-02” high pressure liquid chromatograph was equipped with a double syringe gradient pumping system, an autosampler, a column oven, a multiwave UV-detector. 2×75 mm column filled with a reversed-phase sorbent Bischoff ProntoSIL 120-5-C18 A Q 5 µm (Bischoff, Analysentechnik und Geräte GmbH, Germany). The gradient elution mode was used with a linear gradient: eluent A (5 % acetonitrile and 95 % perchlorate buffer) to eluent B (100 % acetonitrile) for 40 min, then 100 % eluent B for 3 min. The column was regenerated by the mixture of 2 % acetonitrile and 98 % perchlorate buffer for 2 min. To prepare the perchlorate buffer, 0.2 M lithium perchlorate solution in 0.005 M perchloric acid was 25 times diluted by adding 0.005 M perchloric acid to pH 3 solution, which was determined potentiometrically. The flow rate of the mobile phase was maintained at 100 µL/min; the thermostat temperature was set at 40 °C. During the identification and quantitative determination, the injected volume was 1 µL and 10 µL, respectively.

The detection was carried out at 8 wavelengths (210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 nm) by means of a dual-beam multi-wave UV spectrophotometer in the wavelength range of 190–360 nm with an accuracy of 0.5 nm. The data acquisition and integration were performed using the “MultiChrom” software (Ampersand LTD).

To optimize the conditions of the HPLC analysis, a standard methanol solution of amitriptyline with the concentration of 0.75 mg/mL was prepared.

*Construction of the calibration curve.* The *Stock solution* (SS) with the concentration of amitriptyline hydrochloride of 100 µg/mL was prepared as follows: 0.00565 g of amitriptyline hydrochloride was dissolved in 50.00 mL of methanol using a 50.00 mL-volumetric flask. To prepare calibration standards, a range of SS aliquots of 0.10; 0.30; 0.50; 1.00; 3.00; 4.00; 6.00 and 8.00 mL were placed into 10 mL volumetric flasks and diluted with methanol to the appropriate volume. The resulting concentrations of the calibration standards were of 1.0; 3.0; 5.0; 10.0; 30.0; 40.0; 60.0 and 80.0 µg/mL. Using an autosampler, 10 µL aliquots of SS and 8 calibration standards were injected, the chromatographic analysis was performed under the optimized conditions given above. The detection was performed at a wavelength of 240 nm, which corresponded to the maximum absorbance of amitriptyline in the UV region. A peak area was used as a quantitative parameter. The data obtained were processed by

the linear regression model described in the general form as  $y = b \times x + a$ .

**Results and discussion.** Amitriptyline exhibited sharp and symmetrical peaks under the chromatographic conditions developed (Fig. 1). The symmetry coefficient of the peaks ( $Ks$ ) did not exceed the optimal values of 0.8–1.5, and the number of theoretical plates ( $N$ ) were not less than 2,000–10,000 (Table 1). These criteria confirmed that the chromatographic system was suitable for the HPLC analysis and the method could produce reliable results [18].

The retention time, retention volume of amitriptyline and the absorbance ratios  $S_\lambda/S_{210}$  were determined for the purpose of the qualitative analysis (Table 1, Table 2). Combining the retention parameters and the spectral characteristics provides more reliable identification, and makes available to perform identification even in the case when retention parameters coincide.

The absolute calibration method was developed for the quantitative determination of amitriptyline. The method was validated by a range of parameters, namely linearity region, limit of detection (LOD), limit of the

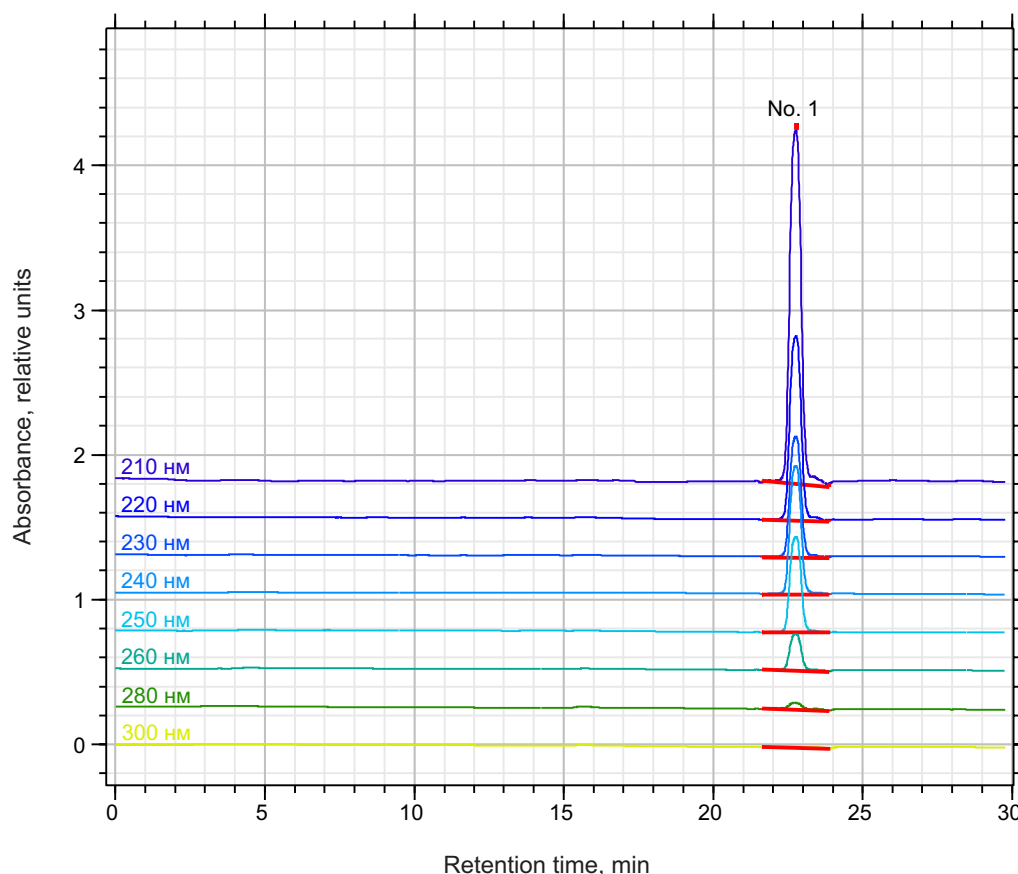


Fig. 1. The chromatogram of the amitriptyline methanol solution ( $c = 0.75$  mg/mL)

Table 1

**Retention parameters of amitriptyline ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$  %)**

Parameter	Parameter range	Metrological characteristics					
		$\bar{X}$	$S$	$S_{\bar{X}}$	$\Delta\bar{X}$	RSD, %	$\epsilon$ , %
$t_{R}$ , min	$22.80 \pm 0.02$	22.80	0.007	0.004	0.02	0.03	0.09
$V_{R}$ , $\mu$ L	$2.280 \pm 2$	2.280	0.70	0.404	2	0.03	0.09
The symmetry factor, $Ks$	$0.74 \pm 0.01$	0.74	0.0144	0.0065	0.01	1.95	1.87
The number of theoretical plates, $N$	$18.288 \pm 181$	18.288	208.2	84.99	181	1.1	1.0

Table 2

**The absorbance ratios ( $S_\lambda/S_{210}$ ) of amitriptyline ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$  %)**

	$S_{220}/S_{210}$	$S_{230}/S_{210}$	$S_{240}/S_{210}$	$S_{250}/S_{210}$	$S_{260}/S_{210}$	$S_{280}/S_{210}$	$S_{300}/S_{210}$
$\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	$0.521 \pm 0.009$	$0.339 \pm 0.009$	$0.358 \pm 0.001$	$0.268 \pm 0.004$	$0.105 \pm 0.015$	$0.02 \pm 0.01$	$0.011 \pm 0.009$
RSD, %	0.77	1.18	0.16	0.75	5.71	18.52	27.3
$\epsilon$ , %	1.65	2.54	0.36	1.61	14.75	47.5	78.2

Table 3

**The parameters of the calibration curve  $y = b' \times x$  of the quantitative determination of amitriptyline by the HPLC method ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$  %)**

Regression coefficient ( $b'$ )	Dispersion ( $S_o^2$ )	Standard deviations of y-intercept $S_a$	Confidence interval of the regression coefficient ( $\Delta b'$ )	Correlation coefficient ( $r$ )	Linearity range, $\mu\text{g}/\mu\text{L}$
0.00514	$9.5 \times 10^{-7}$	$4.3 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-5}$	0.999	1.0–100.0

Table 4

**Accuracy and precision of the method of the quantitative determination of amitriptyline in the model solutions by the HPLC ( $n = 5$ ;  $P = 0.95$  %)**

Concentration of the solution, $\mu\text{g}/\mu\text{L}$	Metrological characteristics					
	$\bar{X}$	$S$	$S_{\bar{X}}$	$\Delta\bar{X}$	RSD, %	$\epsilon$ , %
3.0	102	0.9	0.4	1	0.9	1.1
50.0	98	0.9	0.4	1	0.9	1.1
100.0	100	1.0	0.4	1	1.0	1.1

quantitative determination (LOQ), accuracy and precision. The calibration curve was represented by the dependence of a peak area ( $S$ ,  $\text{mm}^2$ ) against concentration ( $C$ ,  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) and described by the regression equation  $y = 0.00514 \times x$ . The significance of the regression coefficient in the regression model was checked using the  $F$ -test. The conclusion was drawn that it was impossible to have the equation in the form of  $y = b' \times x$ . The key parameters of the calibration curve are given in Table 3.

The method showed linearity in the range of 1.0–100.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . The correlation coefficient was lower than 0.99, meeting the requirements for the bioanalytical methods used in forensic toxicology [19].

The LOD and LOQ values were calculated from the parameters of the calibration curve according to the equations:  $LOD = 3.3 \times S_a/b$  and  $LOQ = 10 \times S_a/b$  where  $S_a$  was the standard deviation of the y-intercept,  $b$  was the slope [18]. They were 0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 0.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively. These results showed that the method developed provided the reliable detection and the quantitative determination of toxic and lethal concentrations of amitriptyline in the biological matrixes [11].

The accuracy and precision of the method developed were determined across three concentration ranges (low, middle, high) within one day (*intraday*) (Table 4).

The number of replicates per a concentration range was three. As can be seen from Table 4, the precision (RSD, %) did not exceed 20 %, which met the requirements for the validation of analytical methods in forensic toxicology [19].

#### Conclusions and prospects for further research

1. The sensitive and specific method for the quantitative determination of amitriptyline using the HPLC-MWD method has been developed.

2. It has been shown that the method developed meets the requirements set to techniques recommended for use in clinical and forensic toxicology. This has been confirmed by a number of the validation characteristics, such as linearity region, limit of detection (LOD), limit of the quantitative determination (LOQ), *intraday* accuracy and *intraday* precision.

3. Further research on combining the analytical method developed with adequate methods for preparing samples for various biological matrixes is of practical interest, which will allow this HPLC-MWD method to be implemented into the practice of regional bureaus of forensic medical examination and clinical and diagnostic laboratories of regional drug addiction centers.

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

## REFERENCES

1. Treatment of amitriptyline intoxications by extended high cut-off dialysis / J. J. Schmidt et al. *Clinical Kidney Journal*. 2015. Vol. 8(6). P. 796–799. DOI: 10.1093/ckj/sfv094.
2. Amitriptyline Intoxication in Children: Twenty Years' Experience in a Tertiary Care Center in Turkey / T. Kamasak et al. *Pediatric Emergency Care*. 2021. Vol. 37(12). P. e1377–e1381. DOI: 10.1097/pec.0000000000002055.
3. Resuscitation from Respiratory Arrest Due to Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in a Patient with Amitriptyline Intoxication: An Old Problem in a New Era / T. Nguyen et al. *International Medical Case Reports Journal*. 2024. Vol. 17. P. 949–957. DOI: 10.2147/imcrj.s478761.
4. Effect of combination therapy of methylfolate with antidepressants in patients with depressive disorder / A. Siddique et al. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2025. Vol. 26(1). P. e14. DOI: 10.1186/s40360-025-00846-x.
5. Comparison of Amitriptyline and US Food and Drug Administration–Approved Treatments for Fibromyalgia / H. M. Farag et al. *JAMA Network Open*. 2022. Vol. 5(5). P. e2212939. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.12939.
6. Hieronymus F., Lisinski A., Eriksson E. Impact of sedative and appetite-increasing properties on the apparent antidepressant efficacy of mirtazapine, selective serotonin reuptake inhibitors and amitriptyline: an item-based, patient-level meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2024. Vol. 77. P. 102904. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102904.

7. Amitriptyline's anticholinergic adverse drug reactions—A systematic multiple-indication review and meta-analysis / M.-S. Brueckle et al. *Plos one*. 2023. Vol. 18(4). P. e0284168. DOI: 10.1371/journal.pone.0284168.
8. Identification of an Epoxide Metabolite of Amitriptyline In Vitro and In Vivo / X. Li et al. *Chemical Research in Toxicology*. 2024. Vol. 37(6). P. 935–943. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.4c00008.
9. Unusual complications from amitriptyline intoxication / T. Nishimura et al. *BMJ Case Reports*. 2017. Vol. 2017. P. bcr2017219257. DOI: 10.1136/bcr-2017-219257.
10. Amitriptyline poisoning of a baby: How informative can hair analysis be? / N. Allibe et al. *Forensic Science International*. 2015. Vol. 249. P. 53–58. DOI: 10.1016/j.forsciint.2015.01.012.
11. Paland M. Use of CytoSorb in cases of acute amitriptyline intoxication. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021. Vol. 46(5). P. 1476–1479. DOI: 10.1111/jcpt.13373.
12. Prolonged coma due to amitriptyline overdose and genetic polymorphism: a case report / T. van de Wint et al. *Journal of Medical Case Reports*. 2022. Vol. 16(1). P. e112. DOI: 10.1186/s13256-022-03294-x.
13. Synchronous LC-MS/MS determination of pantoprazole and amitriptyline in rabbit plasma: application to comparative in vivo pharmacokinetic study of novel formulated effervescent granules with its marketed tablet dosage form / A. A. El Zaher et al. *Heliyon*. 2021. Vol. 7(8). P. e07752. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07752.
14. Determination of 13 antidepressants in blood by UPLC-MS/MS with supported liquid extraction pretreatment / W. Ma et al. *Journal of Chromatography B*. 2021. Vol. 1171. P. 122608. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122608.
15. Development of Air-assisted Liquid-Liquid Microextraction in the Primary Amine-based Supramolecular Solvent for Determination of Tricyclic Antidepressants Prior to High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet Detection / M. Sabaghi et al. *Journal of Separation Science*. 2025. Vol. 48(10). P. e70254. DOI: 10.1002/jssc.70254.
16. Zamani R., Yamini Y. On-Chip Electromembrane Surrounded Solid Phase Microextraction for Determination of Tricyclic Antidepressants from Biological Fluids Using Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)–Graphene Oxide Nanocomposite as a Fiber Coating. *Biosensors*. 2023. Vol. 13(1). P. 139. DOI: 10.3390/bios13010139.
17. Khan A. A. P. Electrocatalytic Behavior and Determination of Amitriptyline Drug with MWCNT@Cellulose Composite Modified Glassy Carbon Electrode. *Materials*. 2020. Vol. 13(7). P. 1708. DOI: 10.3390/ma13071708.
18. Державна фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с.
19. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX). Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. *Journal of Analytical Toxicology*. 2013. Vol. 37(7). P. 452–474. DOI: 10.1093/jat/bkt054.

## REFERENCES

1. Schmidt, J. J., Bertram, A., Kühn-Velten, W. N., Suhling, H., Wiesner, O., Schneider, A., & Kielstein, J. T. (2015). Treatment of amitriptyline intoxications by extended high cut-off dialysis. *Clinical Kidney Journal*, 8(6), 796–799. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv094>
2. Kamasak, T., Kader, Ş., Mutlu, M., Özkaya, K., Erduran, E., Orhan, F., Dilber, E., Kalyoncu, M., Karagüzel, G., Cakir, M., Bahat, E., & Cansu, A. (2021). Amitriptyline Intoxication in Children: Twenty Years' Experience in a Tertiary Care Center in Turkey. *Pediatric Emergency Care*, 37(12), e1377–e1381. <https://doi.org/10.1097/pec.0000000000002055>
3. Nguyen, T., Le, L., Vu, T., Nguyen, A., Doan, D. B., Pham, D., Pham, T., Vu, C., & Nguyen Vo, M. H. (2024). Resuscitation from Respiratory Arrest Due to Life-Threatening Ventricular Arrhythmias in a Patient with Amitriptyline Intoxication: An Old Problem in a New Era. *International Medical Case Reports Journal*, 17, 949–957. <https://doi.org/10.2147/imcrj.s478761>
4. Siddique, A., Khokhar, M. M., Waheed, A., Naeem, U., & Aziz, S. A. (2025). Effect of combination therapy of methylfolate with antidepressants in patients with depressive disorder. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 26(1), e14. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00846-x>
5. Farag, H. M., Yunusa, I., Goswami, H., Sultan, I., Doucette, J. A., & Eguale, T. (2022). Comparison of Amitriptyline and US Food and Drug Administration – Approved Treatments for Fibromyalgia. *JAMA Network Open*, 5(5), e2212939. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.12939>
6. Hieronymus, F., Lisinski, A., & Eriksson, E. (2024). Impact of sedative and appetite-increasing properties on the apparent antidepressant efficacy of mirtazapine, selective serotonin reuptake inhibitors and amitriptyline: an item-based, patient-level meta-analysis. *eClinical-Medicine*, 77, 102904. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102904>
7. Brueckle, M.-S., Thomas, E. T., Seide, S. E., Pilz, M., Gonzalez-Gonzalez, A. I., Dinh, T. S., Gerlach, F. M., Harder, S., Glasziou, P. P., & Muth, C. (2023). Amitriptyline's anticholinergic adverse drug reactions—A systematic multiple-indication review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 18(4), e0284168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284168>
8. Li, X., Xin, L., Yang, L., Yang, Y., Li, W., Zhang, M., Liao, Y., Sun, C., Li, W., Peng, Y., & Zheng, J. (2024). Identification of an Epoxide Metabolite of Amitriptyline In Vitro and In Vivo. *Chemical Research in Toxicology*, 37(6), <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.4c00008>
9. Nishimura, T., Maruguchi, H., Nakao, A., & Nakayama, S. (2017). Unusual complications from amitriptyline intoxication. *BMJ Case Reports*, 2017, bcr-2017-219257. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219257>
10. Allibe, N., Eysseric-Guerin, H., Kintz, P., Bartoli, M., Bost-Bru, C., Grenier, F., Scolan, V., & Stanke-Labesque, F. (2015). Amitriptyline poisoning of a baby: How informative can hair analysis be? *Forensic Science International*, 249, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.01.012>
11. Paland, M. (2021). Use of CytoSorb in cases of acute amitriptyline intoxication. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 46(5), 1476–1479. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13373>
12. van de Wint, T., de Vries Schultink, A. H. M., Meinders, A. J., Harmsze, A., & Bruins, P. (2022). Prolonged coma due to amitriptyline overdose and genetic polymorphism: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 16(1), e112. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03294-x>

13. El Zaher, A. A., El Kady, E. F., EL Messiry, H. M., El Ghwas, H. E., & El Houssini, O. M. (2021). Synchronous LC-MS/MS determination of pantoprazole and amitriptyline in rabbit plasma: application to comparative in vivo pharmacokinetic study of novel formulated effervescent granules with its marketed tablet dosage form. *Heliyon*, 7(8), e07752. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07752>
14. Ma, W., Gao, X., Guo, H., & Chen, W. (2021). Determination of 13 antidepressants in blood by UPLC-MS/MS with supported liquid extraction pretreatment. *Journal of Chromatography B*, 1171, 122608. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122608>
15. Sabaghi, M., Ezoddin, M., Ghazi-Khansari, M., Javadi, M. S., & Abdi, K. (2025). Development of Air-assisted Liquid-Liquid Microextraction in the Primary Amine-based Supramolecular Solvent for Determination of Tricyclic Antidepressants Prior to High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet Detection. *Journal of Separation Science*, 48(10), e70254. <https://doi.org/10.1002/jssc.70254>
16. Zamani, R., & Yamini, Y. (2023). On-Chip Electromembrane Surrounded Solid Phase Microextraction for Determination of Tricyclic Antidepressants from Biological Fluids Using Poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-Graphene Oxide Nanocomposite as a Fiber Coating. *Biosensors*, 13(1), 139. <https://doi.org/10.3390/bios13010139>
17. Khan, A. A. P. (2020). Electrocatalytic Behavior and Determination of Amitriptyline Drug with MWCNT@Cellulose Composite Modified Glassy Carbon Electrode. *Materials*, 13(7), 1708. <https://doi.org/10.3390/ma13071708>
18. Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeyni tsentr» (2008). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2* (1-e vyd.). [State Pharmacopoeia of Ukraine. Supplement 2]. Naukovo-ekspertnyi farmakopeyni tsentr. [Ukraine].
19. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology. (2013). *Journal of Analytical Toxicology*, 37(7), 452–474. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt054>

---

**Information about the authors:**

**S. V. Baiurka**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [serhii.baiurka@gmail.com](mailto:serhii.baiurka@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

**S. A. Karpushyna**, Candidate of Chemistry (Ph.D.), associate professor of the Department of Biology, Uman National University. E-mail: [svitkrp@gmail.com](mailto:svitkrp@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

**Інформація про авторів:**

**С. В. Байурка**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [serhii.baiurka@gmail.com](mailto:serhii.baiurka@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

**С. А. Карпушина**, кандидат хімічних наук, доцент кафедри біології, Уманський національний університет. E-mail: [svitkrp@gmail.com](mailto:svitkrp@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Дата першого надходження: 12.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 28.01.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

S. R. Petroschchuk<sup>1</sup>, L. V. Derymedvid<sup>1</sup>, O. Yu. Maslov<sup>1</sup>, M. A. Komisarenko<sup>1</sup>,  
I. O. Lebedinets<sup>2</sup>, T. K. Yudkevych<sup>2</sup>, S. V. Kolisnyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> Research Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy  
of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

## The study of the anti-inflammatory activity of a thick lingonberry fruit extract in the carrageenan-induced rat paw edema model and molecular docking

**Aim.** To assess the anti-inflammatory activity of a concentrated lingonberry fruit extract using the carrageenan-induced rat paw edema model, complemented by the molecular docking analysis.

**Materials and methods.** The study object was a concentrated lingonberry fruit extract. Molecular docking analyses were conducted using AutoDockTools 1.5.6, and the anti-inflammatory activity was evaluated using the carrageenan-induced paw edema model in rats.

**Results.** The theoretical assessment of the anti-inflammatory activity of the lingonberry fruit extract showed that lingonberry anthocyanins, such as cyanidin-3-galactoside, cyanidin-3-arabinoside, blocked three of them highly selectively, such as cyclooxygenase (COX-2), phospholipase A<sub>2</sub> and 5-lipoxygenase (5-LOX), and medium-selective nuclear factor kappa B (NF-κB). No highly selective inhibitor was found among anthocyanins of NF-κB. At the same time, cyanidin-3-glucoside blocked three out of four targets, such as COX-2, phospholipase A<sub>2</sub>, 5-LOX. Although the widely used reference compounds in medicine and research – the synthetic drug diclofenac sodium and the natural flavonoid quercetin – demonstrated the inhibitory activity against pro-inflammatory enzymes, their binding affinities were moderate to low. The molecular docking analysis showed the following binding energy values (kcal/mol) for diclofenac sodium and quercetin: COX-2 (–5.76 and –4.59), phospholipase A<sub>2</sub> (–7.65 and –6.79), 5-LOX (–6.00 and –6.45), and NF-κB (–3.00 and –3.61), respectively. Experimental studies have shown a thick lingonberry fruit extract in the dose of 13.0 mg/kg (calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) reduces edema in 1, 2, 3 and 4 hours by 45 %, 35 %, 25 % and 24 % compared to the control group, respectively.

**Conclusions.** A comprehensive theoretical and experimental study of the anti-inflammatory properties of the lingonberry fruit extract has been conducted using the molecular docking analysis and the carrageenan-induced rat paw edema model *in vivo*. The results *in silico* demonstrated that lingonberry anthocyanins exhibited a strong binding affinity toward key pro-inflammatory targets, including COX-2, phospholipase A<sub>2</sub>, 5-LOX, and NF-κB. The findings *in vivo* showed that administration of a thick lingonberry fruit extract in the dose of 13.0 mg/kg (calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) significantly inhibited inflammatory responses in all phases of the carrageenan-induced paw edema.

**Keywords:** *lingonberry; fruit; inflammation; in silico; extract; carrageenan model.*

С. Р. Петрошчук<sup>1</sup>, Л. В. Деримедвідь<sup>1</sup>, О. Ю. Маслов<sup>1</sup>, М. А. Комісаренко<sup>1</sup>,  
І. О. Лебединець<sup>2</sup>, Т. К. Юдкевич<sup>2</sup>, С. В. Колісник<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Навчально-науковий інститут прикладної фармації Національного фармацевтичного університету  
Міністерства охорони здоров'я України

### Дослідження протизапальної активності густого екстракту плодів брусниці на карагенан-індукованій моделі набряку лапи щурів та молекулярний докінг

**Мета** – оцінка протизапальної активності концентрованого екстракту плодів брусниці за допомогою моделі набряку лапи щурів, індукованого карагенаном, доповненої молекулярним докінговим аналізом.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження був густий екстракт плодів брусниці. Молекулярний докінг проводили за допомогою AutoDockTools 1.5.6. Протизапальний ефект оцінювали на моделі набряку лапи, індукованого карагенаном у щурів.

**Результати та їхнє обговорення.** Теоретична оцінка протизапальної активності екстракту плодів брусниці показала, що антоціани брусниці, такі як ціанідин-3-галактозид, ціанідин-3-арабінозид, блокували три з них високо-селективно, такі як циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), фосфоліпаза A<sub>2</sub> та 5-ліпооксигеназа (5-ЛОГ), та середньоселективно ядерного фактора каппа В (NF-κB). Не було виявлено жодного високоселективного інгібітора серед антоціанів NF-κB. Тоді як ціанідин-3-глюкозид блокував три з чотирьох мішеней, таких як ЦОГ-2, фосфоліпаза A<sub>2</sub>, 5-ЛОГ. Незважаючи на те, що широко застосовувані референтні сполуки в медицині та наукових дослідженнях – синтетичний препарат диклофенак натрію та природний флавоноїд кверцетин – виявляли інгібувальну активність щодо про-запальних ферментів, їхні показники зв'язування були помірними або низькими. Молекулярний докінг показав такі значення енергії зв'язування (ккал/моль) для диклофенаку натрію та кверцетину відповідно: COX-2 (–5,76 та –4,59), фосфоліпаза A<sub>2</sub> (–7,65 та –6,79), 5-LOX (–6,00 та –6,45) та NF-κB (–3,00 та –3,61). Експериментальні дослідження показали, що густий екстракт плодів брусниці в дозі 13,0 мг/кг (у перерахунку на суму

антоціанів, виражено як ціанідин-3-глікозид) зменшує набряки через 1, 2, 3 та 4 години на 45, 35, 25 та 24 % порівняно з контрольною групою відповідно.

**Висновки.** Було проведено комплексне теоретичне та експериментальне дослідження протизапальних властивостей екстракту плодів брусниці з використанням молекулярного докінг-аналізу та моделі набряку лапи щурів, індукованого карагенаном, *in vivo*. Результати *in silico* продемонстрували, що антоціани брусниці демонструють сильну спорідненість зв'язування з ключовими прозапальними мішенями, включно з ЦОГ-2, фосфоліпазою A<sub>2</sub>, 5-ЛОГ та NF-κB. Результати *in vivo* показали, що введення густого екстракту плодів брусниці в дозі 13,0 мг/кг (у перерахунку на суму антоціанів, виражено як ціанідин-3-глікозид) значно пригнічувало запальні реакції на всіх фазах набряку лапи, індукованого карагенаном.

**Ключові слова:** брусниця; плоди; запалення; *in silico*; екстракт; карагенанова модель.

**Introduction.** Inflammation is a key biological defense mechanism that enables the body to respond to external challenges, such as microbial infections, chemical exposures, and other injurious stimuli. The immune system is central to this process as it detects foreign or harmful agents and triggers a cascade of pro-inflammatory signaling events. These events result in the enhanced production of cytokines and the activation of immune cells, including macrophages and lymphocytes [1]. The inflammatory response is tightly regulated by multiple interconnected signaling pathways, notably mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways, activation of the nuclear factor-κB (NF-κB), and the biosynthesis of prostaglandins.

The inflammatory cascade consists of a series of coordinated events. Upon exposure to external stimuli, neutrophils and macrophages are rapidly recruited to the site of the tissue injury. This cellular activation initiates the synthesis of prostaglandins through cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) and stimulates the release of key pro-inflammatory cytokines, including interleukin-6 (IL-6), interleukin-1β (IL-1β), and the tumor necrosis factor-α (TNF-α) [2].

Current anti-inflammatory treatments are largely based on steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Although these agents are effective, their clinical use is limited by significant adverse effects. Steroidal anti-inflammatory drugs are associated with immunosuppression and decreased bone mineral density, while NSAIDs are commonly linked to the gastrointestinal ulceration and a bronchospasm [3]. As a result, the identification and development of new anti-inflammatory agents derived from natural products have become a major focus in contemporary medicine and pharmaceutical research.

Today, medicinal plants that are rich sources of anthocyanins have attracted considerable attention from the scientific community [4]. This interest is primarily due to the potent antioxidant activity of natural compounds, as well as their generally favorable safety profiles, with adverse effects occurring less frequently compared to those associated with synthetic drugs.

Lingonberry fruits were selected as a promising source of anthocyanins, while green tea leaves were chosen as a source of catechins. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) is an evergreen shrub belonging to the *Ericaceae* family and is widely distributed across the Baltic countries, northern regions of Ukraine and Belarus, as well as Canada [5]. The chemical composition of *V. vitis-idaea* fruits is characterized primarily by anthocyanins,

notably cyanidin-3-*O*-galactoside, along with organic acids, such as citric acid [6].

Numerous studies have investigated the pharmacological activity of lingonberry fruits [7]. Anthocyanins derived from lingonberry have been shown to exhibit a wide range of biological effects, including anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antihyperglycemic, anticancer, and neuroprotective activities [8, 9]. In addition, lingonberry has been traditionally used in folk medicine for the treatment of fever, infections, diabetes, and liver disorders [10]. Taken together, these findings suggest that lingonberry anthocyanins represent promising candidates for the development of novel antimicrobial and antioxidant pharmaceutical agents.

Numerous studies have investigated the anti-inflammatory activity of lingonberry fresh fruit extracts [11, 12]. However, there is currently not enough data on their effects in the carrageenan-induced inflammation model and on the molecular interactions of lingonberry anthocyanins with pro-inflammatory targets.

Therefore, the aim of this study was to assess the anti-inflammatory activity of a concentrated lingonberry fruit extract using the carrageenan-induced rat paw edema model, complemented by the molecular docking analysis of its anthocyanins against key pro-inflammatory targets.

**Materials and methods.** Lingonberry fruits were collected in October 2022 in the Kostivtsi village, Zhutomyr region, Ukraine (50.329417, 29.536861).

A 100.0 g sample of lingonberry (accurate weight) was pressed, and the resulting material was extracted with 96 % ethanol in the ratio of three times the mass of the raw material. After filtration, the extract obtained was concentrated using a vacuum evaporator at 50–60 °C until the mass ratio of the extract to the raw material reached 1:0.35.

The experiment used 25 male outbred white rats, each weighing 180–220 g, received from the National University of Pharmacy (NUPh) vivarium. Rats were housed in pairs in Macrolon cages with *ad libitum* access to food and water, which were replenished daily. Bedding was changed every three days. The animals were maintained under controlled conditions with a temperature of 22 ± 2 °C, relative humidity of 60 ± 5 %, and a 12-hour light/dark cycle.

All study procedures were consistent with the National Institute of Health guidelines for the care and use of laboratory animals and the European Council for the Care and Use of Laboratory Animals (86/609/EEC) of November 24, 1986 [13]. The study protocol was sanctioned by the Local Ethics Committee.

The anti-inflammatory activity of the extract was evaluated in 25 male outbred rats weighing 180–220 g. The acute inflammation was induced by a subplantar injection of 0.1 mL of 1 % carrageenan (Fluka, Switzerland) into the right hind paw. The edema formation was measured 1, 2, 3, and 4 hours after injection [14].

All animals were randomly divided into five groups. The first group served as the control pathology (positive control animals received no treatment). The second group was administered sodium diclofenac in the dose of 8 mg/kg. The third group received Quertin (Public Joint-Stock Company “Scientific and Production Center Borshchagov Chemical and Pharmaceutical Plant”) in the dose of 50 mg/kg. The fourth group was treated with the lingonberry extract in the dose of 6.5 mg/kg calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside, and the fifth group received the lingonberry extract in the dose of 13.0 mg/kg calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyaniding-3-glycoside.

Molecular docking studies were performed using AutoDockTools version 1.5.6 [15]. The three-dimensional structures of cyclooxygenase-2 (COX-2; PDB ID: 1DDX), phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>; PDB ID: 3HSW), 5-lipoxygenase (5-LOX; PDB ID: 2Q7M), and NF-κB (PDB ID: 1SVC) were retrieved from the Protein Data Bank (PDB) [16]. The resolutions of the protein structures were 3.00 Å for 1DDX, 2.50 Å for 3HSW, 4.25 Å for 2Q7M, and 2.60 Å for 1SVC. The ligand structures of cyanidin-3-galactoside (CID: 176457), cyanidin-3-arabioside (CID: 91810602), cyanidin-3-glycoside (CID: 197081), cyanidin-3,5-diglucoside (CID: 5158757), cyanidin-3-(6"-acetylglucoside) (CID: 15714477), quercetin (CID: 5280343), and diclofenac sodium (CID: 5018304) were obtained from the PubChem database [17]. The active binding sites of the target proteins were identified using the Computed Atlas of Surface Topography of Proteins (CASTp) server [18].

To obtain statistical results, the Statistica 10 program was used, the results were analyzed using Mann-Whitney test. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** At the initial stage of the study, the molecular docking analysis was conducted to assess the anti-inflammatory potential of the lingonberry fruit extract. Inflammatory responses are regulated by multiple signaling pathways that trigger the activation and release of pro-inflammatory cytokines, including TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-1 $\beta$ . For the evaluation *in silico*, COX-2, 5-LOX, phospholipase A<sub>2</sub>, and NF-κB were selected as key pro-inflammatory targets.

To benchmark the anti-inflammatory potential of the lingonberry fruit extract, sodium diclofenac was included as a reference “gold-standard” drug as it is widely recommended in official clinical protocols for the management of both acute and chronic inflammatory conditions. In addition, quercetin was selected as a representative natural anti-inflammatory compound, taking into account its pharmacological profile and its clinical use in the form of the marketed drug Quertin

for the treatment of cardiovascular, neurological, and renal disorders.

In recent research of Vilkickyte et al. [19], the composition of anthocyanins was estimated in the lingonberry fruit extract using high performance liquid chromatography. According to this study, the following anthocyanins was identified: cyanidin-3-galactoside (80.51 % out of total anthocyanins), cyanidin-3-arabioside (13.20 % out of total anthocyanins), cyanidin-3-glucoside (5.69 % out of total anthocyanins), cyanidin-3,5-diglucoside (1.22 % out of total anthocyanins) and cyanidin 3-(6"-acetylglucoside) (0.10 % out of total anthocyanins). These compounds were evaluated using the molecular docking study to realize the anti-inflammatory potential of the lingonberry fruit extract. Furthermore, the selectivity of the compound inhibition was classified as follows: high selectivity for  $IC_{50} < 0.001$  mM, medium selectivity for  $IC_{50}$  between 0.01 and 0.05 mM, and low selectivity for  $IC_{50} > 0.05$  mM [20].

According to the results presented in Table 1, cyanidin-3-arabioside, cyanidin-3-galactoside, and cyanidin-3-glucoside were identified as highly selective inhibitors of the COX-2 enzyme. Cyanidin-3-(6"-acetylglucoside) exhibited moderate selectivity, whereas sodium diclofenac, while quercetin demonstrated low selectivity toward COX-2. In contrast, cyanidin-3,5-diglucoside showed no inhibitory activity against the COX-2 enzyme. The active site of the COX-2 enzyme comprises the following amino acid residues: ALA199, ALA202, GLU203, THR206, TYR385, TRP387, HIS388, LEU390, and LEU391 (Table 1).

Furthermore, the inhibitory activity of compounds from the lingonberry fruit extract against phospholipase A<sub>2</sub> was evaluated. The results indicated that cyanidin-3,5-diglucoside, cyanidin-3-arabioside, cyanidin-3-glucoside, cyanidin-3-(6"-acetylglucoside), and cyanidin-3-galactoside acted as highly selective inhibitors, whereas sodium diclofenac and quercetin exhibited moderate selectivity. The active site involved in the phospholipase A<sub>2</sub> inhibition includes the amino acid residues LYS147, VAL145, HIS144, THR146, TYR60, PHE22, and TYR28 (Table 2).

Another key pro-inflammatory enzyme studied was 5-lipoxygenase (5-LOX). The results demonstrated that cyanidin-3-arabioside, cyanidin-3-galactoside, cyanidin-3,5-diglucoside, cyanidin-3-glucoside, and cyanidin-3-(6"-acetylglucoside) exhibited high selectivity as 5-LOX inhibitors. In contrast, quercetin and sodium diclofenac showed moderate selectivity toward 5-LOX. The active site of the 5-LOX enzyme involved in ligand binding consists of the amino acid residues VAL81, ALA84, LEU11, ILE14, VAL34, and LEU88 (Table 3).

Another significant enzyme involved in the chronic inflammatory process is nuclear factor kappa B (NF-κB). No highly selective inhibitors were identified; however, cyanidin-3-galactoside and cyanidin-3-arabioside demonstrated moderate selectivity toward NF-κB. In contrast, the remaining compounds exhibited low selectivity for inhibition of the NF-κB active site, which may reflect the structural complexity and critical regulatory

Table 1

The molecular docking of anthocyanins and the anti-inflammatory drug standards – diclofenac sodium and quercetin with the COX-2

Ligand	Binding energy	Ki <sup>b</sup>	Binding site	Level of selectivity
	ΔGbind <sup>a</sup> (kcal/mol)	mmol		
Cyanidin-3-arabinoside	-12.12	0.0000011	A: ALA199, LEU391, TRP387, TYR385, GLU203	High selectivity
Cyanidin-3-galactoside	-11.11	0.00000714	A: ALA199, ALA202, TYR385, TRP387, HIS388, LEU390, LEU391	High selectivity
Cyanidin-3-glycoside	-10.85	0.0000112	A: TYR385, HIS386, TRP387, HIS388, TRP387, LEU390, LEU391, VAL447	High selectivity
Cyanidin 3-(6"-acetylglucoside)	-7.50	0.00318	A: CYS36, ASN39, CYS41, PRO154, ALA156	Middle selectivity
Diclofenac sodium	-5.76	0.05977	A: ALA199, ALA202, GLN203, TRP387, LEU390, LEU390, TYR385, HIS388	Low selectivity
Quercetin	-4.59	0.42855	A: CYS36, ASN39, CYS41, PRO154, ALA156	Low selectivity
Cyanidin-3,5-diglucoside	64.58			Inactive

**Notes:** ΔGbind: free-binding energy, Ki: 50 % enzyme inhibition concentration, green/yellow/red: high/moderate/low selectivity.

Table 2

The molecular docking of anthocyanins and the anti-inflammatory drug standards – diclofenac sodium and quercetin with phospholipase A2

Ligand	Binding energy	Ki <sup>b</sup>	Binding site	Level of selectivity
	ΔGbind <sup>a</sup> (kcal/mol)	mmol		
Cyanidin-3,5-diglucoside	-14.55	0.00000002158	A: PHE5, ILE9, ASN23, TYR69, PRO18, TYR28, GLY30, GLY32, HIS48, ASP49, TYR69	High selectivity
Cyanidin-3-arabinoside	-12.54	0.000006414	A: PHE5, ILE9, ASN23, TYR69, PRO18, TYR28, GLY30, GLY32, HIS48, ASP49, TYR69	High selectivity
Cyanidin-3-glucoside	-11.52	0.0000036	A: PHE5, ILE9, ASN23, TYR69, PRO18, TYR28, GLY30, GLY32, HIS48, ASP49, TYR69	High selectivity
Cyanidin 3-(6"-acetylglucoside)	-11.36	0.00000473	A: PHE22, PHE106, GLY30, CYS45, HIS48, TYR69	High selectivity
Cyanidin-3-galactoside	-10.45	0.00002177	A: PRO18, PHE22, LEU31, CYS45, HIS48, ASP49, TYR69, HIS48, PHE22, ASN23	High selectivity
Diclofenac sodium	-7.65	0.00248	A: PHE5, PHE22, HIS48, PHE106, TYR69	Middle selectivity
Quercetin	-6.79	0.01062	A: PHE5, ILE9, PHE22, GLY30, CYS45, HIS48, ASP49	Middle selectivity

**Notes:** ΔGbind: free-binding energy, Ki: 50 % enzyme inhibition concentration, green/yellow/red: high/moderate/low selectivity.

role of this enzyme in inflammatory signaling pathways. The active site of NF-κB comprises the amino acid residues LYS147, LYS148, THR146, TYR60, LEU210, and HIS144 (Table 4).

Furthermore, all data obtained were summarized, and the compounds were conditionally classified into three categories. The first category comprised compounds with high selectivity for the active site, the second one included compounds with moderate selectivity,

while the third category consisted of compounds with low selectivity. This classification approach was applied to clearly identify compounds interacting most effectively with pro-inflammatory targets, as well as those exhibiting lower levels of interaction.

Table 5 shows the summarized results of the molecular docking of the pro-inflammatory enzyme inhibition of anthocyanins of the lingonberry fruit extract. The results demonstrate that none of the compounds,

Table 3

The molecular docking of anthocyanins and the anti-inflammatory drug standards – diclofenac sodium and quercetin with 5-LOX

Ligand	Binding energy	Ki <sup>b</sup>	Binding site	Level of selectivity
	ΔGbind <sup>a</sup> (kcal/mol)	mmol		
Cyanidin-3-arabioside	-11.03	0.00000818	A: PHE123, VAL70, ILE119, THR66	High selectivity
Cyanidin-3-galactoside	-9.34	0.0001427	A: VAL70, ILE119, PHE123	High selectivity
Cyanidin-3,5-diglucoside	-8.99	0.00025536	A: PHE123, ILE110, THR66	High selectivity
Cyanidin-3-glucoside	-8.65	0.000458	A: VAL70, ILE119, THR66	High selectivity
Cyanidin 3-(6"-acetylglucoside)	-7.99	0.0014	A: VAL70, ILE119, THR66	High selectivity
Quercetin	-6.45	0.01857	A: ILE119, THR66	Middle selectivity
Diclofenac sodium	-6.00	0.03982	A: VAL81, ALA84, LEU11, ILE14, VAL15, LEU88	Middle selectivity

**Notes:** ΔGbind: free-binding energy, Ki: 50 % enzyme inhibition concentration, green/yellow/red: high/moderate/low selectivity.

Table 4

The molecular docking of anthocyanins and anti-inflammatory drug standards – diclofenac sodium and quercetin with Nf-kB

Ligand	Binding energy	Ki <sup>b</sup>	Binding site	Level of selectivity
	ΔGbind <sup>a</sup> (kcal/mol)	mmol		
Cyanidin-3-galactoside	-6.41	0.02013	A: LYS244, TYR60, HIS144, THR146, LYS147	Middle selectivity
Cyanidin-3-arabioside	-6.04	0.03708	A: LYS244, TYR60, HIS144, THR146, LYS147	Middle selectivity
Cyanidin-3-glucoside	-5.38	0.1148	A: LYS244, PRO246, ALA245, TYR60, HIS144, SER211, LEU210, LYS147, ASP209, MET208	Low selectivity
Cyanidin 3-(6"-acetylglucoside)	-4.20	0.82741	A: LEU210, TYR60, HIS144, LYS147	Low selectivity
Diclofenac sodium	-3.90	1.38	A: TYR50, HIS144, LEU210, VAL145, THR146, LYS147	Low selectivity
Cyanidin-3,5-diglucoside	-3.89	1.40	A: LYS147, LEU210, THR146, HIS144, TYR60	Low selectivity
Quercetin	-3.61	2.28	A: LYS145, LYS147, LEU210, THR146, THR60, HIS144	Low selectivity

**Notes:** ΔGbind: free-binding energy, Ki: 50 % enzyme inhibition concentration, green/yellow/red: high/moderate/low selectivity.

both anthocyanins and drug standards, were found to inhibit all the mentioned pro-inflammatory targets with high selectivity. However, cyanidin-3-galactoside, cyanidin-3-arabioside blocked three of them, such as high selective COX-2, phospholipase A2 and 5-LOX, and middle selective NF-kB. Cyanidin-3-glucoside blocked three out four targets, such as COX-2, phospholipase A2, 5-LOX. It has been found that widespread “gold standards” in medicine and science, such as diclofenac sodium and quercetin, are not as effective at suppressing the crucial targets of inflammation.

In the study *in vivo* using the carrageenan-induced rat paw edema model, the lingonberry fruit extract administration in the dose of 13.0 mg/kg (calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) resulted in a significant reduction of the paw edema by 45 % compared to the control group

during the first hour of inflammation. A sustained anti-inflammatory effect was observed at subsequent time points with the edema inhibition of 35.0 %, 25.0 %, and 24.0 % in 2, 3, and 4 hours, respectively, relative to the control group (Table 6).

In contrast, the anti-inflammatory activity of lingonberry fruit extract in the lower dose of 6.5 mg/kg (calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) was significantly lower ( $p < 0.05$ ) than that observed in the dose of 13.0 mg/kg (calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside). When compared to the reference drug diclofenac sodium, the lingonberry fruit extract in the dose of 13.0 mg/kg (calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) exhibited a non-significant difference ( $p > 0.05$ ) in the edema reduction at the 2-hour time point. However,

Table 5

A schematic overview of the classification of anti-inflammatory drug standards and principal compounds identified in the lingonberry fruit extract

Compound	COX-2	phospho lipase A2	5-LOX	Nf-kB	Number of closed key enzyme of inflammation
<b>Drug standard</b>					
Diclofenac sodium	#	&	&	#	2
Quercetin	#	&	&	#	2
<b>Compounds in the lingonberry fruit extract</b>					
Cyanidin-3-galactoside	✓	✓	✓	&	4
Cyanidin-3-arabinoside	✓	✓	✓	&	4
Cyanidin-3-glucoside	✓	✓	✓	#	3
Cyanidin-3,5-diglucoside	#	✓	✓	#	2
Cyanidin 3-(6''-acetylglucoside)	&	✓	✓	#	2

**Notes:** ✓ – high level of selectivity; & – medium level of selectivity; # – lower of selectivity.

Table 6

The anti-inflammatory activity of the lingonberry extract in the carrageenan edema model n = 5, (M ± m)

Experimental conditions	Dose, mg/kg	Parameter	Dynamics of the inflammation development, hours			
			1	2	3	4
Control pathology (CP)	–	ΔV, mL	0.47	0.84	1.10	1.16
Diclofenac Sodium	8.0	ΔV, mL	0.20* ± 0.01	0.52* ± 0.04	0.71* ± 0.04	0.73* ± 0.04
		AA, %	<b>58.0</b>	<b>38.0</b>	<b>35.0</b>	<b>37.0</b>
Quertin	50.0	ΔV, mL	0.27* ± 0.01	0.51* ± 0.04	0.84* ± 0.04	0.81* ± 0.04
		AA, %	<b>43.0</b>	<b>39.0</b>	<b>24.0</b>	<b>30.0</b>
Lingonberry fruit extract	6.5	ΔV, mL	0.33*/**/# ± 0.03	0.69*/**/# ± 0.05	0.95*/**/# ± 0.07	0.12*/**/# ± 0.01
		AA, %	<b>30.0</b>	<b>18.0</b>	<b>14.0</b>	<b>10.0</b>
Lingonberry fruit extract	13.0	ΔV, mL	0.26*/**/\$ ± 0.02	0.55*/\$ ± 0.04	0.83*/**/\$ ± 0.06	0.88*/**/\$ ± 0.06
		AA, %	<b>45.0</b>	<b>35.0</b>	<b>25.0</b>	<b>24.0</b>

**Notes:** 1) \* p < 0.05 – The level of statistical significance of the CP group; 2) \*\* p < 0.05 – reliable values for the drug diclofenac sodium; 3) # p < 0.05 – reliable values of Quertin; 4) \$ p < 0.05 – reliable values of the lingonberry fruit extract in the of dose 6.5 mg/kg, calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside; 5) The dose of the lingonberry fruit extract was calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyaniding-3-glycoside; 6) AA – the anti-inflammatory activity; 7) ΔV – the size of the edema; 8) n – the number of animals in the group.

diclofenac sodium demonstrated a significantly higher anti-inflammatory effect in 1, 3, and 4 hours (Table 6).

Comparison of the lingonberry fruit extract (13.0 mg/kg, calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) with the reference drug Quertin revealed no statistically significant differences (p > 0.05) in the anti-inflammatory activity at any of the evaluated time points. Conversely, the lower dose of the lingonberry fruit extract (6.5 mg/kg, calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) showed a significantly weaker anti-inflammatory effect compared to both diclofenac sodium and Quertin at all time points assessed (1–4 hours), with the reference drugs exhibiting significantly greater activity (p < 0.05) (Table 6).

The inflammation represents a complex biological response to external or internal stimuli and is closely associated with the development of oxidative stress. To evaluate

the anti-inflammatory activity, the carrageenan-induced rat paw edema model is employed as it reliably reflects the key mechanisms underlying the inflammatory process. According to the canonical progression of inflammation in this model, histamine and serotonin predominate during the first hour, pro-inflammatory cytokines during the second hour, and prostaglandins, particularly COX-2, from the third to the fifth hour. Based on the results obtained, the lingonberry fruit extract demonstrated the inhibitory activity across all phases of inflammation.

The molecular docking results obtained in the present study demonstrated a binding energy of –5.76 kcal/mol for diclofenac sodium against COX-2 (PDB ID: 1DDX), with the calculated IC<sub>50</sub> value of 0.05977 mmol. Notably, this binding affinity appears less favorable compared to the previously published data. For example, Ibrahim et al. (2018) [21] reported a docking score of –9.549 kcal/mol for the diclofenac interaction with COX-2.

Such discrepancies may be attributed to differences in docking protocols, including the selected protein structure, grid box parameters, ligand preparation procedures, scoring functions, and validation strategies. Even when the same enzyme COX-2 is studied, variations in crystallographic conformations, resolution, or active site configuration can substantially influence calculated binding energies. Therefore, docking scores should be interpreted as relative rather than absolute indicators of the biological activity.

Importantly, despite the moderate binding energy observed *in silico*, diclofenac exhibited a pronounced anti-inflammatory activity in the carrageenan-induced paw edema model. This apparent inconsistency may reflect the multifactorial nature of pharmacological responses *in vivo*. The anti-inflammatory efficacy of diclofenac is not exclusively mediated through the COX-2 inhibition, but also involves additional mechanisms, including the modulation of NF- $\kappa$ B signaling, suppression of the phospholipase A<sub>2</sub> activity, interference with the leukocyte migration, and reduction of the reactive oxygen species generation.

It should be noted, however, that the pharmacological response observed *in vivo* is influenced by multiple physiological factors, including the degree of gastrointestinal absorption, bioavailability, distribution within tissues, metabolic transformation, and the elimination rate of the administered compounds. Variability in these parameters may significantly affect the overall efficacy of both the extract under research and the reference drug. In addition, plant-derived polyphenols may undergo an extensive biotransformation, leading to the

formation of active or inactive metabolites that can modulate the final biological response.

Furthermore, while diclofenac is primarily recognized as a cyclooxygenase inhibitor, its anti-inflammatory activity may also involve additional mechanisms beyond COX-2 inhibition, including modulation of NF- $\kappa$ B signaling, inhibition of phospholipase A<sub>2</sub> activity, and effects on reactive oxygen species generation. Therefore, the anti-inflammatory effects of both the lingonberry extract and diclofenac *in vivo* may reflect a multifactorial interaction with several molecular targets rather than the selective action on a single pathway.

Thus, the efficacy *in vivo* represents the integrated outcome of both pharmacodynamic and pharmacokinetic determinants.

### Conclusions and prospects of further research.

A comprehensive theoretical and experimental study of the anti-inflammatory properties of the lingonberry fruit extract has been conducted using the molecular docking analysis and the carrageenan-induced rat paw edema model *in vivo*. The results *in silico* demonstrated that lingonberry anthocyanins exhibited a strong binding affinity toward key pro-inflammatory targets, including COX-2, phospholipase A<sub>2</sub>, 5-LOX, and NF- $\kappa$ B. The findings *in vivo* showed that administration of a thick lingonberry fruit extract in the dose of 13.0 mg/kg (calculated with reference to the total anthocyanins expressed as cyanidin-3-glycoside) significantly inhibited inflammatory responses in all phases of the carrageenan-induced paw edema.

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

## REFERENCES

1. Nesci S., Spagnoletta A., Oppedisano F. Inflammation, mitochondria and natural compounds together in the circle of trust. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24(7). P. 6106. DOI: 10.3390/ijms24076106.
2. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review / J. M. Al-Khayri et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27(9). P. 2901. DOI: 10.3390/molecules27092901.
3. Azab A., Nassar A., Azab A. Anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules*. 2016. Vol. 21(10). P. 1321. DOI: 10.3390/molecules21101321.
4. Plant anthocyanins: classification, biosynthesis, regulation, bioactivity, and health benefits / Z. Lu et al. *Plant Physiology and Biochemistry*. 2024. Vol. 217. P. 109268. DOI: 10.1016/j.plaphy.2024.109268.
5. The study of the qualitative composition and the quantitative content of phenolic compounds in dietary supplements with lingonberry / O. Y. Maslov et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2021. Vol. 19(4/76). P. 40–46. DOI: 10.24959/ophecj.21.243782.
6. Chemical composition and biological activities of the nord-west romanian wild bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) leaves / B.-E. Ștefănescu et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9(6). P. 495. DOI: 10.3390/antiox9060495.
7. Kowalska K. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) fruit as a source of bioactive compounds with health-promoting effects—a review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22(10). P. 5126. DOI: 10.3390/ijms22105126.
8. Edible berries—an update on nutritional composition and health benefits—part II / P. Thorakkattu et al. *Current Nutrition Reports*. 2025. Vol. 14(1). P. 10. DOI: 10.1007/s13668-024-00608-x.
9. Nutritional and physicochemical properties of wild lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.)—effects of geographic origin / D. Urbonavičienė et al. *Molecules*. 2023. Vol. 28(12). P. 4589. DOI: 10.3390/molecules28124589.
10. Діуретична активність фітосубстанцій із листя брусниці звичайної / К. В. Цеменко та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 3(28). С. 312–317. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145276.
11. Anthocyanin-rich lingonberry extract improves intestinal homeostasis based on intestinal stem cells in high-fat-diet-fed mice via gut microbiota-mediated Wnt/PPAR signaling / J. She et al. *Food Bioscience*. 2024. Vol. 62. P. 105411. DOI: 10.1016/j.fbio.2024.105411.
12. *Vaccinium* as potential therapy for diabetes and microvascular complications / H. Huang et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15(9). P. 2031. DOI: 10.3390/nu15092031.
13. Approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes : Council Directive of 24.11.1986 no. 86/609/EEC : as of 9 May 2013.
14. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 527 с.

15. Morris G. M., Huey R., Olson A. J. Using autodock for ligand-receptor docking. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2008. Vol. 24(1). DOI: 10.1002/0471250953.bi0814s24.
16. Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank / S. K. Burley et al. *Nucleic Acids Res.* 2025. Vol. 53(D1). P. D564–D574. DOI: 10.1093/nar/gkae1091.
17. PubChem 2025 update / S. Kim et al. *Nuc. Ac. Res.* 2025. Vol. 53(D1). P. D1516–D1525. DOI: 10.1093/nar/gkae1059.
18. CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins / W. Tian et al. *Nuc. Ac. Res.* 2018. Vol. 46(W1). P. W363–W367. DOI: 10.1093/nar/gky473.
19. Kondža M., Brizić I., Jokić S. Flavonoids as CYP3A4 inhibitors in vitro. *Biomedicines*. 2024. Vol. 12(3). P. 644. DOI: 10.3390/biomedicines12030644.
20. Vilkickyte G., Raudone L., Petrikaite V. Phenolic fractions from *Vaccinium vitis-idaea* L. and their antioxidant and anticancer activities assessment. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9(12). P. 1261. DOI: 10.3390/antiox9121261.
21. Ibrahim M. M., Elsaman T., Al-Nour M. Y. Synthesis, anti-inflammatory activity, and in Silico study of novel diclofenac and isatin conjugates. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 2018. P. 1–11. DOI: 10.1155/2018/9139786.

## REFERENCES

1. Nesci, S., Spagnoletta, A., & Oppedisano, F. (2023). Inflammation, mitochondria and natural compounds together in the circle of trust. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6106. <https://doi.org/10.3390/ijms24076106>
2. Al-Khayri, J. M., Sahana, G. R., Nagella, P., Joseph, B. V., Alessa, F. M., & Al-Mssallem, M. Q. (2022). Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review. *Molecules*, 27(9), 2901. <https://doi.org/10.3390/molecules27092901>
3. Azab, A., Nassar, A., & Azab, A. (2016). Anti-inflammatory Activity of Natural Products. *Molecules*, 21(10), 1321. <https://doi.org/10.3390/molecules21101321>
4. Lu, Z., Wang, X., Lin, X., Mostafa, S., Zou, H., Wang, L., & Jin, B. (2024). Plant anthocyanins: classification, biosynthesis, regulation, bioactivity, and health benefits. *Plant Physiology and Biochemistry*, 217, 109268. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2024.109268>
5. Maslov, O. Y., Komisarenko, M. A., Kolisnyk, S. V., Antonenko, O. V., Kolisnyk, O. V., & Kostina, T. A. (2021). The study of the qualitative composition and the quantitative content of phenolic compounds in dietary supplements with lingonberry. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 19(4/76), 40–46. <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.243782>
6. Ștefănescu, B.-E., Călinoiu, L. F., Ranga, F., Fetea, F., Mocan, A., Vodnar, D. C., & Crișan, G. (2020). Chemical composition and biological activities of the nord-west romanian wild bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) and lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) leaves. *Antioxidants*, 9(6), 495. <https://doi.org/10.3390/antiox9060495>
7. Kowalska, K. (2021). Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) fruit as a source of bioactive compounds with health-promoting effects—a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5126. <https://doi.org/10.3390/ijms22105126>
8. Thorakkattu, P., Jain, S., Sivapragasam, N., Maurya, A., Tiwari, S., Dwivedy, A. K., Koirala, P., & Nirmal, N. (2025). Edible berries—an update on nutritional composition and health benefits—part II. *Current Nutrition Reports*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00608-x>
9. Urbonaviciene, D., Bobinaite, R., Viskelis, P., Viskelis, J., Petruskevicius, A., Puzeryte, V., Cesoniene, L., Daubaras, R., Klavins, L., & Bobinas, C. (2023). Nutritional and physicochemical properties of wild lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.)—effects of geographic origin. *Molecules*, 28(12), 4589. <https://doi.org/10.3390/molecules28124589>
10. Tsemenko, K. V., Kireiev, I. V., Komisarenko, M. A., & Koshovyi, O. M. (2018). Diuretychna aktyvnist fitosubstansii iz lystia brusnytsi zvychainoi. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 11(3/28), 312–317. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.3.145276>
11. She, J., Hu, X., Deng, J., Fan, S., Zhang, Q., Nie, F., Zhang, J., Christian, M., Wang, Z., & Dai, X. (2024). Anthocyanin-rich lingonberry extract improves intestinal homeostasis based on intestinal stem cells in high-fat-diet-fed mice via gut microbiota-mediated Wnt/PPAR signaling. *Food Bioscience*, 62, 105411. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.105411>
12. Huang, H., Luo, Y., Wang, Q., Zhang, Y., Li, Z., He, R., Chen, X., & Dong, Z. (2023). *Vaccinium* as potential therapy for diabetes and microvascular complications. *Nutrients*, 15(9), 2031. <https://doi.org/10.3390/nu15092031>
13. *Approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes.* (2013, May 9). Council Directive № 86/609/EEC.
14. Stefanov, O. V. (Red). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rek. Avitsena.*
15. Morris, G. M., Huey, R., & Olson, A. J. (2008). Using autodock for ligand-receptor docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, 24(1). <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>
16. Burley, S. K., Bhatt, R., Bhikadiya, C., Bi, C., Biester, A., & Biswas, P. (2025). Updated resources for exploring experimentally-determined pdb structures and computed structure models at the RCSB protein data bank. *Nucleic Acids Res*, 53(D1), 564–574. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091>
17. Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., & He, S. (2025). PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res*, 53(D1), 1516–1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gky473>
18. Tian, W., Chen, C., Lei, X., Zhao, J., & Liang, J. (2018). CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. *Nucleic Acids Res*, 46(W1), 363–367. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>
19. Kondža, M., Brizić, I., & Jokić, S. (2024). Flavonoids as CYP3A4 inhibitors in vitro. *Biomedicines*, 12(3), 644. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030644>
20. Vilkickyte, G., Raudone, L., & Petrikaite, V. (2020). Phenolic fractions from *Vaccinium vitis-idaea* L. and their antioxidant and anticancer activities assessment. *Antioxidants*, 9(12), 1261. <https://doi.org/10.3390/antiox9121261>
21. Ibrahim, M. M., Elsaman, T., & Al-Nour, M. Y. (2018). Synthesis, anti-inflammatory activity, and in silico study of novel diclofenac and isatin conjugates. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/9139786>

**Information about the authors:**

**S. R. Petroschuk**, postgraduate student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: chemistry29@meta.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0105-2967>

**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. E-mail: derimedved67@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

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

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

**I. O. Lebedinets**, Specialist, Research Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: jude5@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6901-0045>

**T. K. Yudkevych**, Deputy Director, Research Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: yudkevich66@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6173-2780>

**S. V. Kolesnyk**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: s\_kolesnik@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4920-6064>

**Відомості про авторів:**

**С. Р. Петрошук**, аспірантка кафедри фармакології і клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: chemistry29@meta.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0105-2967>

**Л. В. Деримедвідь**, доктор медичних наук, професор кафедри фармакології і клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: derimedved67@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

**О. Ю. Маслов**, доктор філософії, 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 і нутриціології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: a0503012358@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1161-8151>

**І. О. Лебединець**, фахівчиня, Навчально-науковий інститут прикладної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: jude5@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6901-0045>

**Т. К. Юдкевич**, заступник директора з наукової роботи, Навчально-науковий інститут прикладної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: yudkevich66@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6173-2780>

**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>

*Дата першого надходження: 10.02.2026 р.*

*Дата прийняття до друку: 07.03.2026 р.*

*Дата публікації: 31.03.2026 р.*

О. М. Семенов

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»  
Міністерства охорони здоров'я України

## Дослідження вітчизняного ринку протівірусних лікарських засобів для фармакотерапії ускладненого грипу в Україні

**Мета** – дослідження вітчизняного ринку протівірусних лікарських засобів – інгібіторів нейрамінідази, які клінічним протоколом лікування рекомендовані для фармакотерапії хворих з ускладненими формами грипу. Визначення їхніх вартісних аспектів та доступності для пацієнта.

**Матеріали та методи.** Розглянуто нормативно-законодавчі акти та джерела наукової літератури щодо фармацевтичної складової лікування ускладнених форм грипу з використанням протівірусних лікарських засобів – інгібіторів нейрамінідази (АТХ-код J05A H) – в Україні. Проаналізовано фармацевтичний ринок України щодо наявності та доступності для населення цієї групи препаратів.

**Результати та їхнє обговорення.** З гострих респіраторних вірусних інфекцій грип є ключовим захворюванням з-поміж населення за кількістю зареєстрованих випадків, тяжких ускладнень та втрати працездатності. Тяжкі форми грипу вимагають стаціонарного лікування пацієнтів з використанням протівірусних препаратів. Згідно із клінічним протоколом лікування та рекомендацій ВООЗ для фармакотерапії ускладнених форм грипу рекомендовано застосування інгібіторів нейрамінідази (J05A H), до яких відносять озельтамівір, занамівір, ланінамавір та пірамівір, які зберігають активність проти різних штамів вірусу грипу. Інгібітори нейрамінідази представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку України 15 торговельними назвами іноземних виробників, що вказує на повну імпортозалежність і вимагає розроблення та впровадження у виробництво вітчизняних протівірусних препаратів.

**Висновки.** Тяжкі форми грипу можуть призвести до значних ускладнень захворювання пацієнта, тому використання інгібіторів нейрамінідази має запобігти виникненню тяжких патологічних змін в організмі хворого. Найдоступнішим препаратом для пацієнта є Озельтамівір по 75 мг, № 10 (Страйдс Індія), вартість курсу лікування яким у 2026 році буде становити 5 % від мінімальної заробітної плати пацієнта.

**Ключові слова:** ускладнена форма грипу; протівірусні лікарські засоби; інгібітори нейрамінідази; економічна доступність; імпортозалежність.

O. M. Semenov

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

### The study of the domestic market of antiviral drugs for the pharmacotherapy of complicated influenza in Ukraine

**Aim.** To study the domestic market of antiviral drugs – neuraminidase inhibitors, which are recommended by the clinical treatment protocols for the pharmacotherapy of patients with complicated forms of influenza; to determine their cost aspects and accessibility for the patient.

**Materials and methods.** The normative and legislative acts and sources of scientific literature on the pharmaceutical component of the treatment of complicated forms of influenza using antiviral drugs, neuraminidase inhibitors (ATC code J05A H), in Ukraine were reviewed. The pharmaceutical market of Ukraine was analyzed in terms of the availability and accessibility of this group of drugs to the population.

**Results.** Among acute respiratory viral infections, influenza is a key disease among the population in terms of the number of reported cases, severe complications and disability. Severe forms of influenza require inpatient treatment of patients using antiviral drugs. According to the clinical treatment protocol and the WHO recommendations, it is recommended to use neuraminidase inhibitors (J05A H), including Oseltamivir, Zanamivir, Laninavir and Piramivir with the activity against various strains of the influenza virus, for the pharmacotherapy of complicated forms of influenza. Neuraminidase inhibitors are represented in the domestic pharmaceutical market of Ukraine by 15 trade names of foreign manufacturers, which indicates complete import dependence and requires the development and introduction of domestic antiviral drugs into production.

**Conclusions.** Severe forms of influenza can lead to significant complications of the patient's disease, and, therefore, the use of neuraminidase inhibitors should prevent the occurrence of severe pathological changes in the patient's body. The most affordable drug for the patient is Oseltamivir, 75 mg, No. 10 manufactured by Strides India, the course of treatment for which in 2026 will be 5 % of the patient's minimum wage.

**Keywords:** complicated form of influenza; antiviral drugs; neuraminidase inhibitors; economic availability; import dependence.

**Вступ.** У період епідемічних сезонів, коли різко збільшується кількість гострих респіраторних вірусних інфекцій, грип стає ключовим захворюванням з-поміж населення за кількістю зареєстрованих випадків, тяжких ускладнень та втрати працездатності з-поміж населення [1].

На сьогоднішній день грип є найпоширенішою інфекційною хворобою, під час епідемічних спалахів якої хворіє до 30–50 % населення ураженого регіону, що призводить до великих економічних втрат [2]. Незважаючи на велику кількість розроблених лікарських засобів (ЛЗ) для лікування та профілактики цього захворювання, грип залишається практично неконтрольованою і малокерованою інфекцією. Досить часто спостерігаються тяжкі форми грипу, які вимагають стаціонарного лікування пацієнтів та застосування специфічних ЛЗ, особливо протівірусних препаратів. Тому фармацевтичний працівник має знати основні симптоми перебігу грипу, маркери, які вказують на виникнення ускладнень цього захворювання у пацієнта, методи його лікування та хіміопротифілактики протівірусними ЛЗ.

**Мета роботи** – дослідження вітчизняного ринку протівірусних лікарських засобів – інгібіторів нейрамінідази, які клінічним протоколом лікування рекомендовані для фармакотерапії хворих з ускладненими формами грипу. Визначення їхніх вартісних аспектів та доступності для пацієнта.

**Матеріали та методи.** Розглянуто нормативно-законодавчі акти, джерела наукової літератури з використанням пошукової системи «Google Scholar», наукометричних баз даних «PubMed», «Cochrane», «Web of Science», «Scopus»; довідника «Compendium» щодо фармацевтичної складової лікування ускладнених форм грипу з використанням протівірусних ЛЗ для системного застосування в Україні.

Об'єктами дослідження стали: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної спеціалізованої медичної допомоги дорослим та дітям «Грип», затверджений наказом МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499; інформація з Державного реєстру лікарських засобів та інтернет-ресурсу [tabletki.ua](http://tabletki.ua). У роботі використовували маркетингові методи дослідження, а також системно-оглядовий, бібліографічний, графічний та документальний. Проведено моніторинг фармацевтичного ринку України на наявність зареєстрованих інгібіторів нейрамінідази (J05A H), проаналізовано асортимент торговельних назв, на прикладі аптек м. Львова, їхніх лікарських форм та країн-виробників. Визначено індекс купівельної спроможності для пацієнта, який розрахований за формулою  $Q = W/P$ , де  $W$  – мінімальна зарплата в Україні станом на 01.01.26 р., а  $P$  – ціна торговельної назви інгібіторів нейрамінідази, які були в наявності в аптечних закладах м. Львова в січні 2026 року.

**Результати та їхнє обговорення.** За визначенням ВООЗ, грип – гостре інфекційне вірусне захворювання з періодичним епідемічним поширенням, який характеризується появою гострого респіраторного синдрому з переважанням трахеобронхіту та

вираженою інтоксикацією зі значним підвищенням температури тіла у пацієнта, які зникають протягом тижня [3, 4]. Однак у багатьох людей, особливо в групах високого ризику, таких як маленькі діти (<5 років), люди похилого віку ( $\geq 65$  років), вагітні жінки та люди з хронічними захворюваннями, можуть розвинутися тяжкі ускладнення захворювання внаслідок грипу, що може призвести до смерті пацієнта [5]. ВООЗ класифікує тяжку форму перебігу грипу як лабораторно підтверджений грип, який вимагає стаціонарного лікування.

Вірус грипу належить до родини ортоміксовірусів. Ядро вібріона представлено рибонуклеїновою кислотою. Існують А, В та С серотипи вірусу грипу [6].

Основою фармакотерапії грипу є симптоматичне лікування, що спрямовано на усунення чи полегшення таких основних симптомів, як гарячка, міалгія, біль у горлі, кашель, риніт тощо. Однак за тяжкого перебігу захворювання пацієнту можуть бути призначені протівірусні ЛЗ, дія яких буде спрямована безпосередньо на вірус грипу. Також протівірусні ЛЗ можуть бути призначені пацієнту для хіміопротифілактики, якщо не було щеплення проти грипу, чи є підстави вважати, що у пацієнта ще не виробився захисний титр антитіл після щеплення [6, 7].

За даними доказової медицини, існує два ЛЗ з доведеною протівірусною ефективністю щодо вірусів грипу. Це інгібітори нейрамінідази – Занамівір та Озельтамівір [8].

Аналіз нормативно-законодавчих актів засвідчив, що згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) від 16.07.2014 року № 499 набув чинності уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Грип», яким передбачено алгоритм діагностики, лікування та хіміопротифілактики грипу в Україні.

Згідно з протоколом лікування та рекомендацій ВООЗ для фармакотерапії ускладнених форм грипу рекомендовано застосування інгібіторів нейрамінідази (J05A H), поверхневого глікопротеїну вірусу грипу, який є одним із ключових ферментів, що беруть участь у реплікації вірусів грипу типу А і В.

Систематичні огляди та метааналіз наукової літератури показали, що ранній початок лікування інгібіторами нейрамінідази у госпіталізованих пацієнтів з грипом може сприяти зниженню смертності та тривалості перебування в лікарні порівняно з пізнішим початком фармакотерапії інгібіторами нейрамінідази або їхньою відсутністю [9]. Очікується, що інгібітори нейрамінідази скоротять тривалість захворювання на 1–3 дні, зменшать ризик передачі вірусу побутовим або медичним контактом, зменшать кількість та тяжкість ускладнень (синусит, бронхіт, пневмонія), знизять використання антибіотиків та запобігнуть сезонній інфекції, спричиненій вірусом грипу.

До інгібіторів нейрамінідази відносять Озельтамівір, Занамівір, Ланінамавір та Пірамівір, які зберігають активність проти різних штамів вірусу грипу [10].

Настановою ДЕЦ МОЗ України від 2018 року «Грип та гострі респіраторні інфекції» Озельтамівір схвалений для лікування грипу в немовлят і дітей віком від 1-го року у формі таблеток і суспензії для дорослих пацієнтів [11].

Озельтамівір діє на всі штами вірусів грипу. Внаслідок інгібування нейрамінідази порушується здатність вірусних частинок проникати всередину клітини, а також можливість виходу віріонів з інфікованої клітини, що сприяє обмеженню поширення інфекції в організмі. Установлено, що Озельтамівір значно знижує показники смертності у пацієнтів, госпіталізованих з тяжким сезонним грипом, порівняно з пацієнтами, які не отримували Озельтамівір (4,6 % проти 13,6 %). У пацієнтів, що госпіталізовані протягом 48 год і отримували Озельтамівір, відмічали значне зниження смертності [12].

Для визначення зареєстрованих в Україні протівірусних ЛЗ інгібіторів нейрамінідази проведено аналіз даних Державного реєстру лікарських засобів України (ДРЛЗУ) [13] станом на січень 2026 року. Встановлено, що в Україні зареєстровані такі торговельні назви інгібіторів нейрамінідази (табл. 1).

У табл. 1 вказані зареєстровані в Україні інгібітори нейрамінідази. З них Озельтамівір і Занамівір представлені на фармацевтичному ринку 15 торговельними назвами (ТН), з них: Озельтамівір – 14, Занамівір – 1. Станом на 01 січня 2026 року Ланінамавір та Пірамівір на ринку України відсутні. За лікарськими формами: капсули – 13 ТН; таблетки – 1 ТН; порошок для інгаляцій дозований – 1 ТН. За країнами-виробниками: Індія – 11 ТН; Франція – 2 ТН; Польща – 1 ТН; Болгарія – 1 ТН.

Таблиця 1

## Торговельні назви інгібіторів нейрамінідази на вітчизняному фармацевтичному ринку

Торгова назва	Форма випуску	Концентрація АФІ	№ реєстраційного посвідчення	Виробник, країна
<i>ОЗЕЛЬТАМІВІР</i>				
ОЗЕЛЬТАМІВІР	капс. 75 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 75мг	UA/18208/01/01	Страйдс Фарма Сайенс Лімітед, Індія
ОЗЕЛЬТАМІВІР	капс. 75 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 75 мг	UA/20511/01/01	ЛЮПІН ЛІМІТЕД, Індія
АГРІППА	капс. 75 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 75 мг	UA/19985/01/01	Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія
АЗЕЛЬТА	таб. 75 мг, № 10	1 таб. містить озельтамівіру 75,00 мг	UA/18115/01/01	Біофарм Лтд Польща
НАТФЛУ	капс. 30 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 30 мг	UA/18753/01/01	Натко Фарма Лімітед, Індія
НАТФЛУ	капс. 75 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 75 мг	UA/18753/01/03	Натко Фарма Лімітед, Індія
НАТФЛУ	капс. 45 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 45 мг	UA/18753/01/02	Натко Фарма Лімітед, Індія
СЕЛЬТАВІР	капс. 30 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 30 мг	UA/17704/01/01	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
СЕЛЬТАВІР	капс. 75 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 75 мг	UA/17704/01/03	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
СЕЛЬТАВІР	капс. 45 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 45 мг	UA/17704/01/02	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія
ТАМІФЛЮ®	капс. 75 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 75 мг	UA/3189/02/03	Сенексі, Франція
ФЛУКАП	капс. 75 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 75 мг	UA/17009/01/03	Гетеро Лабз Лімітед, Індія
ФЛУКАП	капс. 30 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 30 мг	UA/17009/01/01	Гетеро Лабз Лімітед, Індія
ФЛУКАП	капс. 45 мг, № 10	1 капс. містить озельтамівіру 45 мг	UA/17009/01/02	Гетеро Лабз Лімітед, Індія
<i>ЗАНАМІВІР</i>				
РЕЛЕНЦА	порошок для інгаляцій, дозований, по 5 мг	1 доза препарату містить занамівіру 5 мг	UA/5370/01/01	Глаксо Веллком Продакшн, Франція
<i>ЛАНІНАМАВІР</i>				
Відсутній на фармацевтичному ринку України				
<i>ПІРАМІВІР</i>				
Відсутній на фармацевтичному ринку України				

Усі торговельні марки представлені на фармацевтичному ринку України лише іноземними виробниками, що вказує на повну імпортозалежність і вимагає розроблення та впровадження у виробництво вітчизняних противірусних ЛЗ для лікування та хіміопротілактики тяжких форм грипу.

Для визначення доступності вищевказаних противірусних ЛЗ для пацієнта проведено моніторинг фармацевтичного ринку України на наявність зареєстрованих інгібіторів нейрамінідази (J05A H).

За допомогою сайту *Tabletki.ua* – онлайн платформи, що агрегує дані про роботу аптек, наявність у них медичних препаратів, товарів для гігієни, здоров'я та краси, а також ціни на них [14], нами проведений маркетинговий аналіз наявності ТН Озельтамівіру та Занамівіру на фармацевтичному ринку України, на прикладі аптек м. Львова, їхньої ціни та вартості курсу лікування для пацієнта. Дані наведено у табл. 2.

Рекомендований режим дозування препарату Озельтамівір – по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів дорослим та підліткам (13–17 років) з масою тіла понад 40 кг.

Аналізуючи вартісні аспекти курсу фармакотерапії, ми встановили, що найнижча вартість для пацієнта буде мати: для МНН Озельтамівір: ТН – Озельтамівір, капсули по 75 мг, № 10, Страйдс Фарма Сайенс Лімітед, Індія, 436,44 грн; а найвищу – ТН Таміфлю

капс. 75 мг, № 10, Сенексі, Франція, 1422,64 грн. Для МНН Занамівір – ТН Реленца, порошок для інгаляцій, дозований, по 5 мг, Глаксо Веллком Продакшн, Франція, 2200,00 грн.

З метою визначення навантаження на платоспроможність пацієнта розраховано індекс купівельної спроможності за формулою  $Q = W/P$ , де  $W$  – мінімальна зарплата в Україні станом на 01.01.26 р., а  $P$  – ціна торговельної назви інгібітора нейрамінідази, які були в наявності в аптечних закладах м. Львова в січні 2026 року.

Законом «Про Державний бюджет» в Україні з 01 січня 2026 року встановлена мінімальна заробітна плата – 8647,00 грн/місяць [15]. Якщо пацієнт приймає для лікування ускладненої форми грипу Озельтамівір по 75 мг, то це буде 5,0 % від його мінімальної заробітної плати, Таміфлю по 75 мг – 16,5 %, а Реленца по 5 мг – 25,4 %. Тобто для пацієнта економічно найдоступнішим ЛЗ буде Озельтамівір по 75 мг – 5,0 % виробництва Страйдс Фарма Сайенс Лімітед, Індія. Найбільше навантаження на платоспроможність пацієнта несе Реленца – 25,4 % виробництва Глаксо Веллком Продакшн, Франція.

Інгібітори нейрамінідази є доведено ефективними ЛЗ, дія яких спрямована безпосередньо на вірус грипу. Препарати представлені на фармацевтичному ринку України 15-ма торговельними назвами у пероральних ЛФ та порошку для інгаляцій (Реленца).

Таблиця 2

Наявність та вартісні аспекти противірусних ЛЗ для лікування грипу на фармацевтичному ринку України

МНН	ТН	Виробник	Ціна (грн)	Вартість курсу лікування (грн)
Озельтамівір	Озельтамівір, капс. 75 мг, № 10	Страйдс Фарма Сайенс Лімітед, Індія	Від 404,00 до 468,88	436,44
	Озельтамівір, капс. 75 мг, № 10	Люпін Лімітед, Індія	Від 457,54 до 568,50	513,02
	Агріппа, капс. 75 мг, № 10	Балканфарма АТ, Болгарія	Від 501,07 до 598,80	549,93
	Азельта, таб. 75 мг, № 10	Біофарм Лтд Польща	Від 541,50 до 837,00	689,25
	Натфлу, капс. 30 мг, № 10	Натко Фарма Лімітед, Індія	В аптеках м. Львова пропозиції відсутні	
	Натфлу, капс. 75 мг, № 10	Натко Фарма Лімітед, Індія	Від 415,00 до 701,06	558,03
	Натфлу, капс. 45 мг, № 10	Натко Фарма Лімітед, Індія	В аптеках м. Львова пропозиції відсутні	
	Сельтавір, капс. 30 мг, № 10	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія	В аптеках м. Львова пропозиції відсутні	
	Сельтавір, капс. 75 мг, № 10	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія	Від 658,54 до 779,61	719,08
	Сельтавір, капс. 45 мг, № 10	Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед, Індія	В аптеках м. Львова пропозиції відсутні	
	Таміфлю®, капс. 75 мг, № 10	Сенексі, Франція	Від 1310,40 до 1534,87	1422,64
	Флукап, капс. 75 мг, № 10	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	Від 514,50 до 670,60	592,55
	Флукап, капс. 30 мг, № 10	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	В аптеках м. Львова пропозиції відсутні	
Флукап, капс. 45 мг, № 10	Гетеро Лабз Лімітед, Індія	В аптеках м. Львова пропозиції відсутні		
Занамівір	Реленца, порошок для інгаляцій, дозований, по 5 мг	Глаксо Веллком Продакшн, Франція	2200,00	2200,00

Однак їхня повна імпортозалежність та інколи висока вартість (Реленца) вимагають розроблення та впровадження у виробництво вітчизняних протівірусних ЛЗ для лікування та хіміопротифілактики тяжких форм грипу.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Тяжкі форми перебігу грипу можуть призвести до значних ускладнень захворювання пацієнта у вигляді синуситу, бронхіту, пневмонії, тому використання протівірусних лікарських засобів має запобігти виникненню тяжких патологічних змін в організмі хворого.

2. За даними інструкцій із застосування інгібіторів нейрамінідази (J05A H) – Озельтамівіру, Занамівіру, Ланінамавіру та Пірамівіру – встановлено, що профілактичний курс лікування цими ЛЗ становить 5 днів, що має нормалізувати стан здоров'я пацієнтів та запобігти виникненню тяжких ускладнень.

3. На основі проведених розрахунків встановлено, що найнижчі вартісні аспекти 5-денного курсу лікування препаратом МНН Озельтамівір для пацієнта становлять: Озельтамівір, капс. 75 мг, № 10, Страйдс Фарма Сайенс Лімітед, Індія 436,44 грн, а найвищу – Таміфлю, капс. 75 мг, № 10, Сенексі, Франція –

1422,64 грн. Вартість курсу лікування МНН Занамівір – Реленца, порошок для інгаляцій, дозований, по 5 мг, Глаксо Веллком Продакшн, Франція – 2200,00 грн.

4. Враховуючи, що всі торговельні назви цієї групи ЛЗ представлені на фармацевтичному ринку України тільки іноземними виробниками, перспективним є їхнє виробництво вітчизняними фармацевтичними підприємствами.

5. Аналізуючи економічну доступність цієї групи ЛЗ визначено, що найдоступнішим препаратом буде Озельтамівір, капсули по 75 мг, № 10, Страйдс Фарма Сайенс Лімітед, Індія, курс лікування яким у 2026 році буде становити 5 % від мінімальної заробітної плати пацієнта. Найбільше навантаження на бюджет пацієнта несе Реленца, порошок для інгаляцій, дозований, по 5 мг, Глаксо Веллком Продакшн, Франція – 25,4 %, що свідчить про його критично низьку цінову доступність для соціально вразливих груп населення.

6. Перспективним напрямом подальших досліджень вважаємо аналіз економічної доступності інших груп ЛЗ, які можуть бути використані для профілактики та лікування пацієнтів з ускладненими формами грипу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2022 рік. URL: <https://surl.lt/gtvllb> (дата звернення: 15.01.2026).
- Голубовська О. А. Грип. Особливості клінічного перебігу та стандарти надання медичної допомоги в Україні. *НМУ імені О. О. Богомольця*. URL: <https://nmuofficial.com/news/vazhlyvo-pro-gryp-profesor-olga-golubovska-2/> (дата звернення: 15.01.2026).
- Influenza / T. M. Uyeki et al. *Lancet*. 2022. Vol. 400(10353). P. 693–706. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00982-5.
- Influenza (seasonal). *World Health Organization*. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (Date of access: 15.01.2026).
- Influenza / F. Krammer et al. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018. Vol. 4(1). P. 3. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях : Наказ МОЗ України від 16.07.2014 р. № 499. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ23599> (дата звернення: 15.01.2026).
- Batool S., Chokkakula S., Song M. S. Influenza Treatment: Limitations of Antiviral Therapy and Advantages of Drug Combination Therapy. *Microorganisms*. 2023. Vol. 11(1). P. 183. DOI: 10.3390/microorganisms11010183.
- De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug. Discov*. 2006. Vol. 5(12). P. 1015–1025. DOI: 10.1038/nrd2175.
- Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials / Ya. Gao et al. *The Lancet*. 2024. Vol. 404(10454). P. 753–763. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01307-2.
- Mishin V. P., Hayden F. G., Gubareva L. V. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2005. Vol. 49(11). P. 4515–4520. DOI: 10.1128/AAC.49.11.4515-4520.2005.
- Грип та гострі респіраторні інфекції. *ДЕЦ МОЗ України*. URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gryp-ta-gostri-respiratorni-infekczii/> (дата звернення: 15.01.2026).
- Effectiveness of oseltamivir in reduction of complications and 30-day mortality in severe seasonal influenza infection / G. H. Groeneveld et al. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol. 56(5). P. 106155. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106155.
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%CF%B3%F0%E0%EC%B3%E2%B3%F0> (дата звернення: 15.01.2026).
- Tabletki.ua : офіційний сайт. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 15.01.2026).
- Про Державний бюджет України на 2026 рік : Закон України від 3 груд. 2025 р. № 4695-IX. URL: <https://surl.li/ufzwps> (дата звернення: 15.01.2026).

## REFERENCES

- Shchorichnyi zvit pro stan zdorovia naseleння Ukrainy ta epidemichnu sytuatsiiu za 2022 rik*. <https://surl.lt/gtvllb>
- Holubovska, O. A. (2016, Sichen 28). *Hryp. Osoblyvosti klinichnoho perebihu ta standarty nadannia medychnoi dopomohy v Ukraini*. Natsionalnyi medychnyi universytet imeni O. O. Bohomoltsia. <https://nmuofficial.com/news/vazhlyvo-pro-gryp-profesor-olga-golubovska-2/>

3. Uyeki, T. M., Hui, D. S., Zambon, M., Wentworth, D. E., & Monto, A. S. (2022). Influenza. *Lancet*, 400(10353), 693–706. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00982-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00982-5)
4. *Influenza (seasonal)*. (2025, February 28). World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
5. Krammer, F., Smith, G. J. D., Fouchier, R. A. M., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P. C., Palese, P., Shaw, M. L., Treanor, J., Webster, R. G., & García-Sastre, A. (2018). Influenza. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 4(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>
6. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hrypi ta hostrykh respiratornykh infektsiiakh» № 499 (2014, Lypen 16). <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ23599>
7. Batool, S., Chokkakula, S., & Song, M. S. (2023). Influenza Treatment: Limitations of Antiviral Therapy and Advantages of Drug Combination Therapy. *Microorganisms*, 11(1), 183. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010183>
8. De Clercq, E. (2006). Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 5(12), 1015–1025 <https://doi.org/10.1038/nrd2175>
9. Gao, Y., Guyatt, G., Uyeki, T. M., Liu, M., Chen, Y., Zhao, Y., Shen, Y., Xu, J., Zheng, Q., Li, Z., Zhao, W., Luo, S., Chen, X., Tian, J., & Hao, Q. (2024). Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 404(10454), 753–763. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01307-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01307-2)
10. Mishin, V. P., Hayden, F. G., & Gubareva, L. V. (2005). Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49(11), 4515–4520. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.11.4515-4520.2005>
11. *Hryp ta hostri respiratorni infektsii*. (2019, Lystopad 29). DETs MOZ Ukrainy. <https://www.dec.gov.ua/mtd/gryp-ta-gostri-respiratorni-infektsiiv/>
12. Groeneveld, G. H., Marbus, S. D., Ismail, N., de Vries, J. J. C., Schneeberger, P., Oosterheert, J. J., van Dissel, J. T., & de Boer, M. G. J. (2020). Effectiveness of oseltamivir in reduction of complications and 30-day mortality in severe seasonal influenza infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 56(5), 106155. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106155>
13. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%CF%B3%F0%E0%EC%B3%E2%B3%F0>
14. *Tabletki.ua*: ofitsiyni sait. <https://tabletki.ua/>
15. Zakon Ukrainy «Pro Derzhavnyi biudzheth Ukrainy na 2026 rik» № 4695-IX (2025, Hruden 3). <https://surl.li/ufzwp5>

---

**Відомості про автора:**

**О. М. Семенов**, PhD асистент кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [Ssemenov.73@ukr.net](mailto:Ssemenov.73@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>

**Information about the author:**

**O. M. Semenov**, PhD, teaching assistant of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Drug Technology and Pharmacoeconomics, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [Ssemenov.73@ukr.net](mailto:Ssemenov.73@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4299-4723>

Дата першого надходження: 02.02.2026 р.

Дата прийняття до друку: 09.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

R. V. Sahaidak-Nikitiuk, P. A. Stibish

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

## The study of the composition of medical first aid kits, which buses, minibuses, and route taxis are equipped with

Today the issue of providing pre-medical aid to victims of road traffic accidents is acute, especially when it concerns road accidents involving buses, minibuses and route taxis. In recent years the number of road accidents with casualties or injuries has increased in Ukraine. The main causes of deterioration or loss of health among the injured are untimely or inadequate provision of pre-medical aid.

**Aim.** To study the composition of medical first aid kits, which buses, minibuses and route taxis are equipped with.

**Materials and methods.** In the course of the study, methods of analysis, synthesis, generalization, logical method, as well as the content analysis were used to examine the composition of medical first aid kits and conduct expert surveys. The expert method was applied to determine the relevance of the research problem and gather the opinions of bus drivers regarding the composition of medical first aid kits that should be available in buses, minibuses and route taxis. A total of 362 drivers were surveyed. It represents a statistically significant sample. The drivers' conclusions were substantiated and confirmed by the corresponding coefficients (concordance coefficient and Pearson coefficient).

**Results.** The domestic regulatory and legal framework regarding the composition of medical first aid kits, which buses, minibuses and route taxis are to be equipped with, has been analyzed. According to the current regulatory framework, namely DSTU 3961-2000 and Amendment No. 2 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 "On the Approval of the List of Medical Products in Medical First Aid Kits for Transport Vehicles", there are two types of medical first aid kits in Ukraine, depending on the number of passengers – AMA-1 and AMA-2. The composition of first aid kits in EU countries (such as Poland and Germany) and the USA has also been studied.

**Conclusions.** Based on the studies conducted, it has been determined that a medical first aid kit for buses according to the requirements of the Ukrainian legislation is mandatory and its contents must meet all the requirements for providing pre-medical aid. It has been found that the approved composition of medical first aid kits for buses is not complete and requires revision.

**Keywords:** *medical first aid kit; medicinal product; medical device; road traffic accident; pre-medical aid.*

Р. В. Сагайдак-Нікітюк, П. А. Стібіш

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

### Дослідження складу аптечок домедичної допомоги, якими укомплектовані автобуси, мікроавтобуси та маршрутні таксі

Сьогодні гострою є проблема надання домедичної допомоги постраждалим унаслідок дорожньо-транспортних пригод, особливо якщо це стосується автобусів, мікроавтобусів та маршрутних таксі. В Україні останнім часом зростає кількість дорожньо-транспортних пригод з потерпілими або травмованими. Основними причинами втрати або погіршення здоров'я травмованих є несвоєчасне надання домедичної допомоги.

**Мета** – дослідження складу аптечок медичних, якими укомплектовані автобуси, мікроавтобуси та маршрутні таксі.

**Матеріали та методи.** Використовувалися методи аналізу, синтезу, логічний, узагальнення, контент-аналіз для вивчення складу аптечок медичних та експертного опитування. Експертний метод застосовувався для визначення актуальності досліджуваної проблематики та думок водіїв автобусів стосовно складу аптечок медичних, якими мають бути укомплектовані автобуси, мікроавтобуси та маршрутні таксі. Було опитано 362 водії, що є презентабельною вибіркою. Висновки водіїв є обґрунтованими, що підтверджено відповідними коефіцієнтами (коефіцієнтом конкордації та коефіцієнтом Пірсона).

**Результати та їхнє обговорення.** Проаналізовано вітчизняну нормативно-правову базу щодо складу аптечок медичних, якими укомплектовано автобуси, мікроавтобуси та маршрутні таксі. Відповідно до чинної нормативно-правової бази, а саме ДСТУ 3961-2000 зі змінами № 2 та Наказу МОЗ України № 187 «Про затвердження переліків лікарських засобів у медичних аптечках транспортних засобів», в Україні існує два типи аптечок медичних залежно від кількості пасажирів – AMA-1 і AMA-2. Досліджено склад аптечок ЄС, а саме Польщі та Німеччини, і США.

**Висновки.** На підставі проведених досліджень визначено, що аптечка медична для автобусів, згідно з вимогами вітчизняного законодавства, є обов'язковою, а її комплектація повинна відповідати всім вимогам щодо надання домедичної допомоги. Установлено, що затверджений склад аптечок медичних для автобусів неповний і потребує перегляду.

**Ключові слова:** *аптечка медична; лікарський засіб; медичний виріб; дорожньо-транспортна пригода; домедична допомога.*

**Introduction.** The situation on the roads of Ukraine today is quite difficult and is characterized by a significant number of traffic injuries, which cause is various problems, such as the unsatisfactory condition of roads and road surfaces, violations of traffic rules by drivers, speeding, etc. All this leads to a significant number of road traffic accidents (RTAs), which are often accompanied by injuries to road users and, in some cases, by fatalities.

It should be noted that in Ukraine in 2024, the number of RTAs increased by 9 % compared to 2023 [1]. In 2024, 3,202 people died in RTAs, 32023 were injured, and as of August 31, 2025, 16,423 RTAs with victims or injuries were registered: 1,663 people died and 17,107 were injured (Fig. 1) [2-5].

The largest number of deaths was recorded in Dnipropetrovsk, Lviv and Kharkiv regions, as well as in Kyiv. The highest rates among EU countries were in Romania (93 road accident victims per million inhabitants), followed by Bulgaria (81) and Latvia (78) [6].

An important point for preserving the life and health of those injured in a road accident is the timely provision of pre-medical aid. According to the current standards for providing emergency medical care, the arrival time of the brigade in cities is ten minutes, and in rural areas – 20 minutes [7]. However, it should be noted that in cases where road accidents occur in the highways remote from populated areas, the arrival time of the emergency medical team can increase to 30 minutes and sometimes longer.

According to official data [4-5], the first place among the factors of mortality of those injured in road accidents

is occupied by inaction or incorrect actions of eyewitnesses (70 %), injuries incompatible with life are in the second place (20 %), and the third place is occupied by the delay in the arrival of the emergency (ambulance) brigade (10 %), i.e., the death of a significant number of victims in road accidents is caused by non-serious injuries and incorrect actions of persons who provided pre-medical aid, while one of the factors in providing quality assistance is the presence of a medical first aid kit in the vehicle, which, according to the legislation, is a mandatory condition for the operation of any vehicle and can be used both when providing pre-medical aid in emergency cases (accidents) and in everyday life.

A number of publications on the issues under research are devoted to the study of the composition of medical first aid kits for cars, namely the works of Sahaidak-Nikitiuk R. V. [8-10], Semenchenko K. V.; the composition of a medical first-aid kit for rescuers – the works of Avetytsyan V. G., Senchikhin Yu. N., Kulakov S. V., Kulish Yu. A., Trygub V. V. [11, 12] and many others.

The **aim** of the article is to study the composition of medical first aid kits, which buses, minibuses and route taxis are equipped with.

**Materials and methods.** During the study, methods of analysis, synthesis, generalization, logical method, as well as the content analysis were used to examine the composition of medical first aid kits and conduct expert surveys. The expert method was applied to determine the relevance of the research problem and gather the opinions of bus drivers regarding the composition of medical first aid kits that buses, minibuses and route taxis should be equipped with. A total of 362 divers were

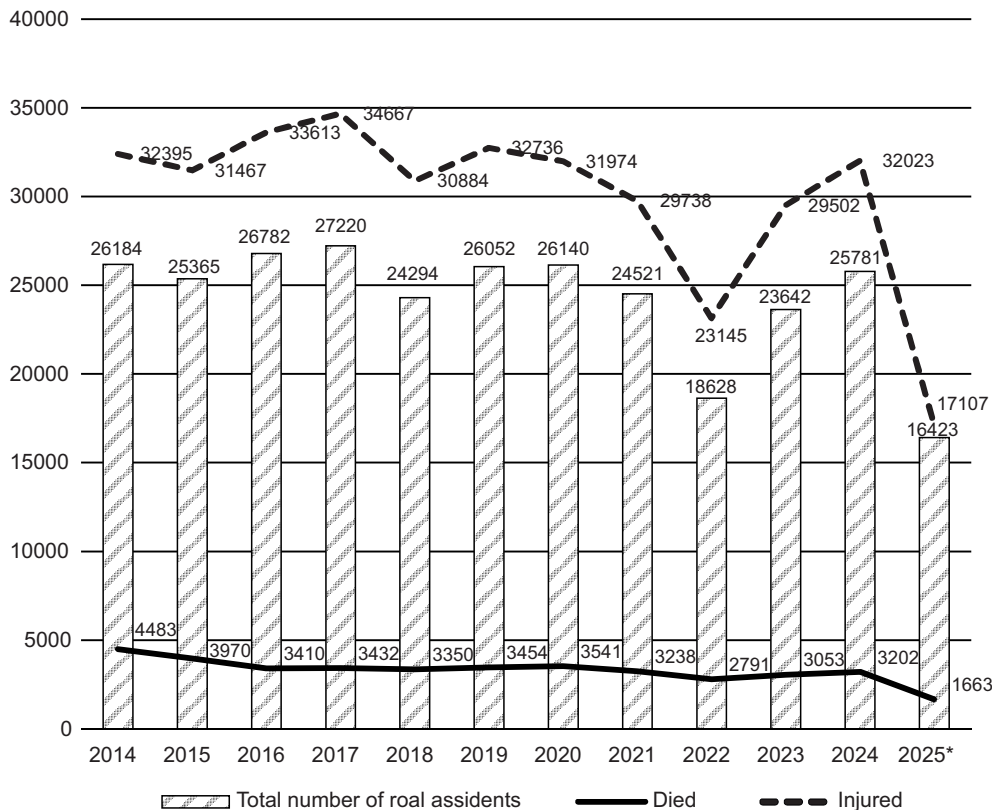


Fig. 1. The number of injured and killed in road accidents in Ukraine for the period of 2014-2025

interviewed. It represents a statistically significant sample. The minimum number of experts who participated in the surveys was determined taking into account the marginal permissible error. According to years of the driving experience, bus drivers were divided as follows: up to 5 years – 2.3 %; 5-10 years – 10.2 %; 10-20 years – 31.4 %; 20-30 years – 43.8 %; more than 30 years – 12.3 %. According to the driver qualification categories, 78 % of respondents were Class I drivers, and 22 % were class II drivers. The conclusions drawn from the drivers' responses were substantiated. The concordance coefficient equaled 0.9123, and the Pearson coefficient was 86.1. These values exceed the critical tabular value.

**Results and discussion.** According to DSTU 3961-2000 "Automobile First Aid Kit. General Requirements" with Amendments No. 1,2 [13], the automobile medical kit (AMA) is understood as a set of medical supplies intended to provide pre-medical aid to victims of road traffic accidents, as well as for use during vehicle operation in case of minor injuries.

According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 "On the Approval of the List of Medicines and Medical Devices for First Aid Kits", there are two types of AMA kits [14-15]: AMA-1 – a first aid kit for passenger cars (with up to 9 passengers) and trucks and AMA-2 – a first aid kit for passenger transport vehicles (with more than 9 passengers).

DSTU 3961-2000 with Amendments No. 2 "Automobile First Aid Kit. General Requirements" [13] also provides for two types of first aid kits: AMA-1 for passenger and freight vehicles, city and suburban buses with up to 9 passengers, including the driver, as well as wheeled tractors, combines and vans, and AMA-2 – (for intercity buses, freight vehicles and long-distance route taxis with up to 9 passengers). Each type of the first aid kit has two sets – set 1 (means for stopping bleeding, applying bandages in case of injuries), and set 2 (means for applying bandages in case of injuries and additional means). This standard also provides for the presence of two sets – emergency (for providing pre-medical aid to accident victims) and operational (both for providing pre-medical aid to accident victims and for everyday use) (Table 1).

Thus, the presence of AMA 2 is a mandatory condition for intercity buses and long-distance taxis with up to 40 passengers to operate. But a comparison of the composition of medical first aid kits provided for by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 [15] and DSTU 3961-2000 with Amendments No. 2 [13] revealed their significant discrepancy (Table 2), namely the absence of medicines (antiseptic, analgesics and cardiac), a cord for fixing splints and collars for fixing the cervical spine, splints for the upper and lower extremities (available in accordance with DSTU [13]); elastic sterile and non-sterile bandages, sterile wipes, gel bandages and non-sterile cotton wool, anatomical tweezers (available in the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 [14, 15]).

The absence in the first aid kit of such a drug as butorphanol tartrate, which belongs to the group NO<sub>2</sub>A F01 opioid analgesics and regulated by the Order of the Ministry

of Health of Ukraine No. 187, is advisable since this drug belongs to prescription drugs and, accordingly requires certain storage conditions and requirements for purchase in a pharmacy.

In Europe, the medical car first aid kit is equipped according to the DIN 13164 standard developed by the German Institute for Standardization, which meets the requirements of the Vienna Convention on Road Traffic [16] and EU directives on medical products. The composition of the European style AMA includes: bandages and dressings (bactericidal plasters (14 pcs.), adhesive plaster on a roll (5 m × 2.5 cm) (1 pc.), sterile gauze bandages (45 × 29 cm) (1 pc.), sterile gauze bandage (5 × 10 cm) (1 pc.), non-sterile gauze bandage (5 × 10 cm) (2 pcs.), sterile gauze bandage (7 × 14 cm) (1 pc.), sterile gauze wipes (16 × 14 cm) (1 pc.), elastic bandages (various sizes) (2-3 pcs.), disinfectants and hemostatic agents (wipes soaked in alcohol (2 pcs.), hemostatic wipes (8 × 10 cm) (2 pcs.), personal bandages (special bandages with compress) (various types and quantities), tools (medical scissors (1 pc.), medical gloves (nitrile/latex, non-sterile), (4 pairs), additional equipment (rescue thermal blanket (1 pcs.), pre-medical aid (instructions), first aid kit storage bag (1 pc.). Moreover, the bandages used in European first-aid kits have inserts made of fleece fabric of various sizes. A distinctive feature of the AMA of the DIN 13164 standard from the first aid kit equipped according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 is the presence of tourniquets for stopping blood, a cord for fixing tires, 5 % iodine solution, 10 ml, 02 % butorphanol tartrate, 2 ml, in a syringe tube, 1 % nitroglycerin in capsules (0.0005), film (valve) for artificial lung ventilation, hypothermic portable container package, 20 % sodium sulfasyl, 1 ml in a syringe tube; and from AMA, according to DSTU 3961-2000, – tourniquets to stop bleeding, gel bandage in case of burns, cotton wool, film (valve) for artificial ventilation of the lungs.

For Poland, the AK-10, AK-15 type first aid kit and the ABD type first aid kit of the DIN 13157 standard are typical. They include adhesive plaster (6 × 10 cm) (8 pcs.), cm roll of plaster (5 m × 2.5) (1 pc.), a set of plasters (small, 10 pcs. and different, 10 pcs.), elastic bandage (4 m × 6 cm) (3 pcs.), elastic bandage (4 × 8 cm) (3 pcs.), disposable gloves (2 pairs), gauze bandage (60 × 80 cm) (2 pcs.), non-woven scarf (20 × 30 cm) (10 pcs.), individual bandage (8 × 10 cm) (3 pcs.), individual bandage (10 × 12 cm) (2 pcs.), compress (10 × 10 cm) (6 pcs.), eye compress (5 × 7.5 cm) (2 pcs.), triangular gauze bandage (96 × 96 × 136 cm) (1 pc.), knitted bandage (4 m, size 2) (1 pcs.), thermal blanket 160 × 210 cm (1 pcs.), scissors 19.5 cm (1 pc.), foil bag (2 pcs.), pre-medical aid manual [17]. In some cases, these first aid kits are equipped with a device for artificial respiration. The composition of the first aid kit complies with EU standards.

In England, standard Evolution first aid kits (manufactured by Safety First Aid Group) are used. They are divided into kits for 1-10, 11-20 and 21-50 people. The first aid kit for 1-10 people (K10B) contains: first aid instructions (1 pc.), sterile waterproof plasters (20 pcs.), sterile

Table 1

The classification and composition of a car medical first aid kit according to DSTU 3961-2000 with Amendments No. 2 [13-15]

Set	Medical First Aid Kit	AMA-1	AMA-2
		Emergency	
Set 1			
1 Hemostatic agents to stop bleeding, bandage in a case of trauma			
A tourniquet for bleeding control		1	3
An elastic bandage (5 m × 10 cm), packaging		1	2
A sterile gauze bandage (5 m × 10 cm), packaging		2	6
A sterile gauze bandage (7 m × 14 cm), packaging		1	4
Non-sterile gauze bandage (5 m × 5 cm), packaging		1	4
Non-sterile gauze bandage (7 m × 14 cm), packaging		1	4
Chlorhexidine or (its substitutes wipes) (6 × 10 cm), Antimicrobial gel-based dressings, packings			
Polyhexamethylene guanidine hydrochloride or (its substitutes) (10 × 50 cm), packaging		2	9
Hemostatic wipes with Furaginum or (its substitutes) (6 × 10 cm), packaging		2	9
Sterile wipes (6 × 10 cm), packaging		6	12
Sterile dressing package, packaging		1	4
2 Additional supplies			
Paramedic scissors (19 cm)		1	1
A notebook and a ballpoint pen			1
Set 2			
1 Additional supplies for bandaging in case of trauma			
Medical bandages made of any fabric (50×50 cm)		1	3
Gel dressing for burns, packaging		1	4
2 Additional supplies			
Nebulizer (a valve) for artificial lung ventilation		1	4
Medical polyethylene gloves No. 8, set		1	4
A thermal blanket (160 × 210 cm)		1	4
Paramedic scissors (19 cm)			1
Anatomical tweezers		1	1
Safety pins		2	6
Operating			
		AMA-1	AMA-2
1 Hemostatic agents to stop bleeding and bandage in case of trauma			
Non-sterile gauze bandage (5 m × 5 cm), packaging		2	2
Non-sterile gauze bandage (7 m × 14 cm), packing		2	2
Medium sterile gauze wipes, packaging		1	1
Non-sterile cotton, 50 g, packaging		1	2
Adhesive tape (5 m × 5 cm), roll		1	3
Bactericidal plaster (2.3 × 7.2 cm), packing		4	10

eye bandages with bandage (2 pcs.), triangular bandages (4 pcs.), safety pins (6 pcs.), sterile bandages with a pad (medium) (6 pcs.), sterile bandages with a pad (large) (2 pcs.), wet wipes (10 pcs.), disposable gloves (1 pair). The content of the kit for 11-20 people (K20B) is: first aid instructions (1 pc.), sterile waterproof plasters (40 pcs.), sterile eye bandages with bandage (4 pcs.), triangular bandages (6 pcs.), safety pins (12 pcs.), sterile bandages with pad (medium, 12 × 12 cm) (9 pcs.), sterile bandages with pad (large, 18 × 18 cm) (3 pcs.), wet wipes (10 pcs.), disposable gloves (10 pairs). The medical first aid kit for 21-50 people (K50B) contains: first aid instructions (1 pc.), sterile waterproof plasters (60 pcs.), sterile eye bandages with bandage (6 pcs.), triangular bandages (8 pcs.),

safety pins (12 pcs.), sterile bandages with a pad (medium, 12 × 12 cm) (12 pcs.), sterile bandages with a pad (large, 18 × 18) (4 pcs.), wet wipes (20 pcs.), disposable gloves (3 pairs).

For the USA, the LEMdicalkit [18] is characterized by the following contents: 40 adhesive bandages (1 × 3), 2 adhesive dressings (2 × 3), 4 fabric oval pads (2 × 4), 1 gauze roll (1.5 × 5 yds), 4 sterile gauze pads, 12 sterile gauze squares (3 × 3, 2 packs), 1 non-adhesive pad (3 × 4), 1 roll of gauze (3 × 5 yds), 2 combine dressings (5 × 9), 1 pack of biological wipes (wet wipes), 4 pairs of nitrile disposable gloves, 2 hand sanitizing wipes (foil packed), 9 antiseptic hand wipes, 1 emergency action card, 5 dressings, 5 personal cleansing sponges (individual), 2 medium

Table 2

Comparison of the composition AMA-2 approved  
by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 and DSTU 3961-2000

Medical products and medicines	Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187		DSTU 3961-2000		
	AMA-1	AMA-2	emergency		operating
			AMA-1 set 1/set 2	AMA-2 set 1/set 2	AMA-1 / AMA-2
<i>1. Means for stopping bleeding, applying bandages for injuries</i>					
Tourniquet to stop bleeding	1 unit	3 units	1 unit	3 units	–
Chlorhexidine wipes 6 × 10 cm	2 units	9 units			
Hemostatic wipes with Furaginum (6 × 10 cm)	2 units	9 units	2 units	9 units	–
Sterile dressing package	1 unit	4 units	1 unit	4 units	–
Adhesive plaster (5 cm × 5 m), a roll	1 unit	3 units	–	–	1 unit / 3 units
Antibacterial plaster (2.3 × 7.2) cm	4 units	10 units	–	–	4 units / 10 units
Medical dressing scarf (50×50 cm)	1 unit	3 units	/ 1 unit	/ 3 units	–
Tire fixing strap	–	10 m	–	–	–
Sterile gauze bandage (5 m × 10 cm)	1 unit	6 units	1 unit	2 units	–
Elastic bandage (5 m × 10 cm)	–	–	1 unit	2 units	–
Sterile gauze bandage (7 m × 14 cm)	–	–	1 unit	4 units	–
Non-sterile gauze bandage (5 m × 5 cm)	–	–	1 unit	4 units	2 units / 2 units
Non-sterile gauze bandage (7 m × 14 cm)	–	–	1 unit	4 units	2 units / 2 units
Sterile wipes (6 cm × 10 cm)	–	–	6 units	12 units	–
Medium sterile gauze wipes	–	–	–	–	1 unit / 1 unit
Gel dressing for burns	–	–	/ 1 unit	/ 4 units	–
Non-sterile cotton wool, 50 g	–	–	–	–	1 unit / 2 units
Polyhexamethylene guanidine hydrochloride (or their substitutes) (10 × 50 cm)	–	–	2 units	9 units	–
<i>2. Antiseptic means</i>					
Iodine Solution, 5 %, 10 ml	1 bottle	2 bottles	–	–	–
<i>3. Painkillers and heart mediations</i>					
Butorphanol tartrate, 0.2 %, ml in a syringe tube	2 units	6 units	–	–	–
Nitroglycerin, 1 %, in capsules (0.0005)	20 caps.	40 caps.	–	–	–
<i>4. Additional means</i>					
Paramedic scissors (19 cm) with blunt ends	–	–	1 unit / –	1 unit / 1 unit	–
	1 unit	2 units	–	–	–
Medical gloves No. 8 made of polyethylene	1 pair	4 pairs	/ 1 pair	/ 4 pairs	–
Film (valve) for artificial lung ventilation	1 unit	4 units	/ 1 unit	/ 4 units	–
Hypothermic portable pack-container	–	4 units	–	–	–
Sodium sulfacyl, 20 %, 1 ml in a syringe-tube	2 units	4 units	–	–	–
Safety pins	6 units	12 units	/ 2 units	/ 6 units	–
Thermal blanket (160 × 210 cm)	–	4 units	/ 1 unit	/ 4 units	–
Collars for the cervical spine fixation, set	–	4 sizes for adults; 1 child size	–	–	–
Elastic splints of the SAM SPLINT type					
– for upper limbs		4 units	–	–	–
– for lower limbs		6 units	–	–	–
Portable device for artificial lung ventilation of the AMBU type	1 unit	1 unit	–	–	–
Notebook with a ballpoint pen	–	–	–	1 unit	–
Anatomical tweezers	–	–	/ 1 unit	/ 1 unit	–
<i>5. Instructions for using AM tools</i>	1 unit	1 unit	–	–	–
<i>6. First aid kit case</i>	1 unit	1 unit	–	–	–

butterfly closures, 2 flat masks No. 95, 2 cotton swabs sterile (3, 2 packs), 4 antimicrobial hand wipes, 1 surgical silk tape (1 × 10 yds), 1 triangular bandage (40 × 40 × 54), and 2 safety pins, 4 Triple Antibiotic Unit Dose, 1 MiniViaKit (tweezers and 2 safety pins), and 1 pair of EMT scissors (5.5). The advantages of this kit include the placement of the medical supplies in a waterproof airtight bag that keeps the contents dry, allowing easy access and reuse.

In addition to the AMA kit mentioned above, the PersonalPlus™ first aid kit is also used in the USA. It contains 6 adhesive bandages (1 × 3), 6 fingertip bandages, 2 knuckle bandages, 2 eye pads (sterile), 1 oval adhesive bandage (2 × 4), 2 non-adhesive pads (2 × 3),

5 butterfly closures, 1 roll of gauze (2 × 5 yds, non-sterile), 2 sterile gauze sponges (2 × 2, 2 packs), 1 CohesiveWrap (1 × 5 yds), 1 plastic adhesive tape (0.5 inch), 1 pair of large nitrile gloves, 2 StingWipes, 3 antiseptic towelettes, 2 Tripple Antibiotic Unit Doses, 2 Acetaminophen (analgesic, 325 mg, single dose, 2 capsules), 1 standard tongue depressor (sterile, 2 packs), 1 MiniViaKit (tweezers and 2 safety pins), 1 single-edge razor blade, 1 finger scalpel (non-sterile, No. 10), 1 emergency action card and 1 pencil.

A comparative analysis of the contents of first aid kits used in intercity buses and long-distance route taxis is presented in Table 3.

Table 3

Comparison of the contents of AMA -2 used in intercity buses and long-distance route taxis

Medical products and medicines	USA	Poland	England	AMA-2	AMA-2
				Ministry of Health of Ukraine No.187	DSTU 3961-2000
1	2	3	4	5	6
Sterile gauze bandage					+
Non-sterile gauze bandage					+
Adhesive tape on a spool		+		+	+
Sterile waterproof plasters			+		
Bactericidal plaster				+	+
Set of plasters		+			+
Sterile dressing package				+	+
Adhesive bandage	+				
Moleskin	+				
Non-adhesive pads	+				
Oval pad	+				
Adhesive wrap	+				
Pads made of sterile gauze	+				
Elastic bandages	+	+		+	+
Personal dressings (special dressings with a compression pad)	+	+			
Triangular bandage	+	+	+	+	+
Splint fixation cord				+	+
Sterile dressings with a pad (3 pcs)			+		
Wet wipes			+		
Antiseptic wipes	+				
Individual cleansing sponges	+				
Individual dressing	+	+			
Tourniquet for stopping bleeding				+	+
Wipes with chlorhexidine				+	+
Hemostatic wipes with Furaginum (3 pcs)				+	+
Sterile eye dressings (3 pcs)		+	+		
Elastic latex bandage	+				
Polyhexamethylene guanidine hydrochloride (or its substitutes)					+
Triangular bandage	+				
Medical scissors	+	+		+	+
Gel dressing for burns	+				+
Medical gloves	+	+	+	+	+
Flat masks	+				

Continuation of Table 3

1	2	3	4	5	6
Film (valve) for artificial lung ventilation				+	+
Portable hypothermic package-container				+	
Sodium sulfacyl, 20 %, 1 ml in a syringe-tube				+	
Sterile cotton tampons	+				
Triple Antibiotic, single dose	+				
Surgical suture strip	+				
Iodine solution, 5 %, 10 ml				+	
Butorphanol tartrate, 0.2 %, 1 ml in a syringe-tube				+	
Nitroglycerin, 1 %, in capsules				+	
Anatomical tweezers	+				+
Rescue thermal blanket		+		+	+
Foil bag		+			
Safety pins	+	+	+	+	+
Cervical spine immobilization collars, set				+	
Elastic splints of the SAM SPLINT type				+	
Portable device for artificial lung ventilation (Ambu-type)				+	
Bag for storing the first aid kit		+	+	+	
Emergency action card / notebook with a ballpoint pen	+				+
Instructions				+	

Based on the survey conducted among urban bus and minibus drivers, it has been found that only 8.7 % of respondents consider it necessary to have a first aid kit in a vehicle according to the AMA standard (Fig. 2a), while 37 % of drivers do not consider it necessary although this is not related to their lack of understanding of the need to comply with safety rules regarding the storage of both first aid kits and medicines located in the vehicles compartment or trunk. However, despite a certain percentage of drivers who do not support the need for the first aid kit in transport, more than 50 % of drivers reported using them in their professional activity (Fig. 2b). Importantly, most buses (64.5 % of respondents)

are still equipped with AMA kits. However, when asked about proper completion of medical first aid kits, only 9.3 % of respondents stated that they had an additional first aid kit.

The study of the contents of first aid kits, which buses are equipped with, revealed a number of problems and shortcomings related to this issue (violations of expiration dates, storage locations, completeness of the kits, availability of necessary medicines, etc.).

The main focus when compiling a new list of medical supplies to be included in the AMA kit, which is intended for use in cases of significant blood loss before the arrival of an emergency medical team, should be

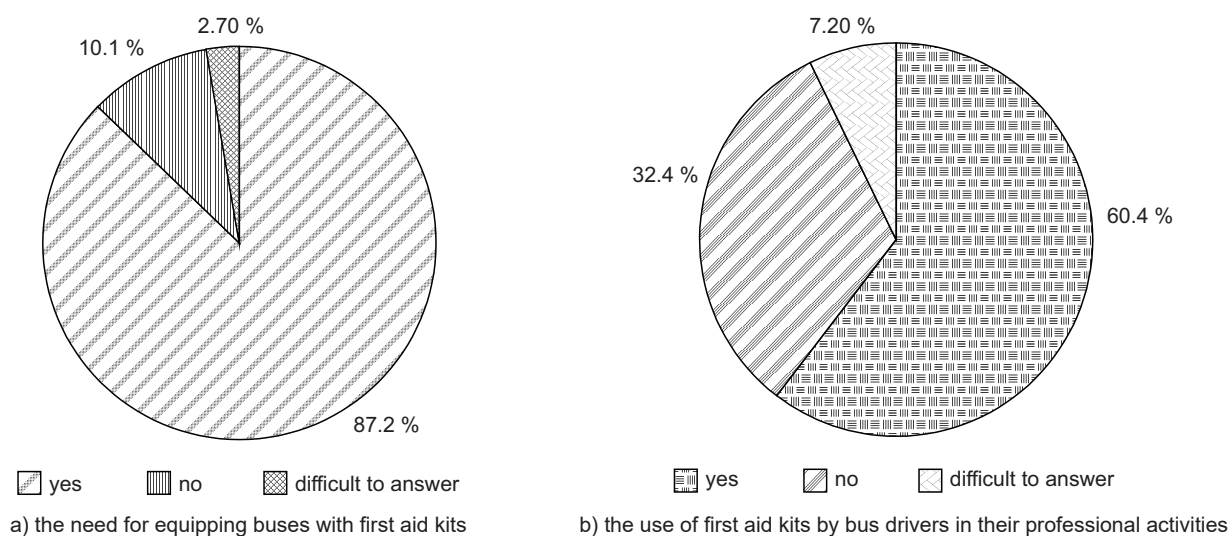


Fig. 2. Opinions of bus drivers regarding the presence of AMA-2 first aid kits in vehicles and their practical use

on blood-stopping agents since severe bleeding before the arrival of emergency aid is the main cause of death among victims of road traffic accidents. Therefore, the kit equipped according to the DSTU requirements is planned to include a wide range of sterile and non-sterile bandages of various sizes, adhesive plasters and other medical supplies.

#### Conclusions and prospects of further research.

Thus, summarizing the results, it can be concluded that the medical first aid kit for vehicles in accordance with the requirements of national legislation – namely DSTU 3961-2000 “Automotive Medical First Aid Kit. General Requirements. With Amendments No. 1, 2” and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 “On Approval of the Lists of Medicinal Products in Medical First Aid Kits of Vehicles” – is mandatory, and its contents must comply with all requirements for the provision of pre-medical (first) aid.

It has been determined that a mandatory condition for allowing intercity buses and long-distance route-taxis with a passenger capacity of up to 40 persons to operate is the availability of an AMA-2 automotive medical first aid kit. At the same time, it should be noted that discrepancies exist in the contents of medical first aid and kits stipulated by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187 and DSTU 3961-2000 with Amendments No. 2, namely the absence of medicinal products (antiseptic, analgesic and cardiac drugs), splint fixation straps, cervical spine immobilization collars, splints for the upper and lower limbs; elastic, sterile and non-sterile bandages; sterile wipes; gel dressings; non-sterile cotton wool; and anatomical tweezers.

Differences in the composition of AMA-2 automotive medical first aid kits for buses in Ukraine and Europe have been identified. In Europe, automotive medical

first aid kits are equipped in accordance with DIN 13164, exclusively with medical supplies (bandages and dressings, including bactericidal plasters, adhesive tape on a spool, sterile gauze dressings, sterile and non-sterile gauze bandages, sterile gauze wipes, elastic bandages, disinfectant and hemostatic agents, personal dressings, medical scissors, medical gloves, as well as additional items (rescue thermal blanket, instructions and a storage bag).

A distinguishing feature of the domestic automotive medical first aid kit (equipped according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 187) is the presence of tourniquets for bleeding control, splint fixation straps, 5 % iodine solution (10 ml), 0.2 % butorphanol tartrate (1 ml in a syringe-tube), 1 % nitroglycerin in capsules, a film (valve) for artificial lung ventilation and a portable hypothermic package-container, 20 % sodium sulfacyl, 1 ml, in a syringe tube; according to DSTU 3961-2000 – tourniquets to stop bleeding, a gel bandage in case of burns, cotton wool, film (valve) for artificial ventilation of the lungs.

Based on the survey of bus and minibus drivers regarding the use of AMA kits in their professional activities (87.2 % surveyed respondents), it has been found that the approved list is incomplete and requires additional medicines and medical supplies (87.2 % surveyed respondents); however, it is not always possible to add them manually to the manufacturer's first aid kit. Considering the standard size of the first aid kit case (9.3 % surveyed respondents), 96 % of respondents stated that they had an additional personal first aid kit. The data obtained indicate that the manufacturers of AMA-2 kits need to review the contents of their kits.

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

## REFERENCES

1. У МВС озвучили статистику ДТП за 2024 рік. *Міністерство внутрішніх справ України*. URL: <https://mvs.gov.ua/news/u-mvs-ozvucili-statistiku-dtp-za-2024-rik> (дата звернення: 15.12.2025).
2. ДТП в Україні: статистика за січень–липень 2025 року. URL: <https://uzhgorod24.com/dtp-v-ukrayini-statystyka-za-sichen-lypen-2025-roku/> (дата звернення: 15.12.2025).
3. Патрульна поліція України : офіційний сайт. URL: <https://patrolpolice.gov.ua/> (дата звернення: 15.12.2025).
4. Пішоходи вбивають себе самі? У поліції розповіли, скільки українців постраждало у ДТП у 2025 році. URL: <https://news.telegraf.com.ua/ukr/ukraina/2025-10-09/5922611-pishokhodi-vbivayut-sebe-sami-u-politsii-rozpozvili-skilki-ukraintsiv-postrazhdalo-u-dtp-u-2025-rotsi> (дата звернення: 15.12.2025).
5. Скільки людей загинули та травмувалися у ДТП на українських дорогах за десять років. URL: <https://www.slovoidilo.ua/2024/01/29/infografika/suspilstvo/skilky-lyudej-zahynuly-ta-travmuvalysya-dtp-ukrayinskykh-dorohax-desyat-rokiv> (дата звернення: 15.12.2025).
6. Де в Європі найбільша смертність від ДТП. URL: [https://auto.24tv.ua/de\\_v\\_yevropi\\_naibilsha\\_smertnist\\_vid\\_dtp\\_n47332](https://auto.24tv.ua/de_v_yevropi_naibilsha_smertnist_vid_dtp_n47332) (дата звернення: 15.12.2025).
7. Про норматив прибуття бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події : Постанова Кабінету Міністрів України від 16 груд. 2020 р. № 1271. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1271-2020-%D0%BF#Text> (дата звернення: 15.12.2025).
8. Sahaidak-Nikitiuk R., Gretska A., Demchenko N. Study of medical kits from passenger trains. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 1(17). P. 23–31.
9. Sahaidak-Nikitiuk R. V., Greska G. A. The study of the contents of first aid kits for rescuers and the SESU workers. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2019. Т. 5, № 2. С. 26–35.
10. Соціальна та виробнича безпека діяльності : навч. посіб. / А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. 226 с.
11. Цивільний захист : підруч. для ВМНЗ / П. В. Олійник та ін. Вінниця : Нова книга, 2013. 328 с.
12. Організація аварійно-рятувальних робіт : підручник / В. Г. Аветисян та ін. Харків, 2009. URL: <http://repositc.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/838/1/index%5B1%5D.html> (дата звернення: 15.12.2025).
13. ДСТУ 3961-2000. Аптечка медична автомобільна. Загальні вимоги. Зміна № 2. Київ : М-во економ. розвитку України, 2013. 4 с.

14. Про затвердження переліків лікарських засобів у медичних аптечках транспортних засобів (із змін.) : Наказ МОЗ України від 07.07.1998 р. № 187. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0465-98#Text> (дата звернення: 15.12.2025).
15. Про внесення змін до переліків лікарських засобів, затверджених наказом МОЗ від 07.07.98 № 187 : Наказ МОЗ України від 07.09.1998 р. № 270. URL: <https://ips.ligazakon.net/document/REG3047?an=2> (дата звернення: 15.12.2025).
16. Road Traffic and Road Signs and Signals Agreements and Conventions. Road Traffic and Road Signs and Signals. URL: <https://unece.org/road-traffic-and-road-signs-and-signals-agreements-and-conventions> (Date of access: 15.12.2025).
17. Аптечка першої допомоги ак 10.2 для auto przewozacych+9 персон. URL: <https://spolshy.com.ua/ua/product/14371676077/> (Date of access: 15.12.2025).
18. First Aid Kits. URL: <https://midwestbusparts.com/product/first-aid-kit-s203-045/> (Date of access: 15.12.2025).

## REFERENCES

1. *U MVS ozvuchyly statystyku DTP za 2024 rik*. Ministerstvo vnutrishnikh sprav Ukrainy. <https://mvs.gov.ua/news/u-mvs-ozvucili-statistiku-dtp-za-2024-rik>
2. *DTP v Ukraini: statystyka za sichen–lypen 2025 roku*. <https://uzhgorod24.com/dtp-v-ukrayini-statystyka-za-sichen-lypen-2025-roku/>
3. *Patrulna politsiia Ukrainy: ofitsiyni sait*. <https://patrolpolice.gov.ua/>
4. *Pishokhody vbyvaiut sebe sami? U politsii rozpovily, skilky ukraintsiv postrazhdalo u DTP u 2025 rotsi*. <https://news.telegraf.com.ua/ukr/ukraina/2025-10-09/5922611-pishokhodi-vbivayut-sebe-sami-u-politsii-rozpovili-skilki-ukraintsiv-postrazhdalo-u-dtp-u-2025-rotsi>
5. *Skilky liudei zahynuly ta travmuvalysia u DTP na ukrainskykh dorohakh za desiat rokov*. <https://www.slovoidilo.ua/2024/01/29/info-grafika/suspilstvo/skilky-lyudei-zahynuly-ta-travmuvalysia-dtp-ukrayinskykh-dorohax-desyat-rokiv>
6. *De v Yevropi naibilsha smertnist vid DTP*. [https://auto.24tv.ua/de\\_v\\_yevropi\\_naibilsha\\_smertnist\\_vid\\_dtp\\_n47332](https://auto.24tv.ua/de_v_yevropi_naibilsha_smertnist_vid_dtp_n47332)
7. *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy «Pro normatyv prybuttia bryhad ekstreinoi (shvydkoi) medychnoi dopomohy na mistse podii» № 1271 (2020, Hruden 16)*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1271-2020-%D0%BF#Text>
8. Sahaidak-Nikitiuk, R., Gretska, A., & Demchenko, N. (2019). Study of medical kits from passenger trains. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(17), 23–31.
9. Sahaidak-Nikitiuk, R. V., & Greska, G. A. (2019). The study of the contents of first aid kits for rescuers and the SESU workers. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 5(2), 26–35.
10. Kotvitska, A. A., Rozhanskyi, V. A., Hryn, D. V., Yeromenko, N. O., Zhukovina, O. V., Sahaidak-Nikitiuk, R. V., & Hretska, H. A. (2019). *Sotsialna ta vyrobnycha bezpeka diialnosti: navch. posib*. Natsionalnyi farmatsvtychnyi universytet.
11. Oliinyk, P. V., Omelchuk, S. T., & Chaplyk, V. V. (2013). *Tsyvilnyi zakhyst: pidruch. dlia VMNZ*. Nova knyha.
12. Avetysian, V. H., Senchykhin, Yu. M., Kulish, Yu. O., & Tryhub, V. V. (2009). *Orhanizatsiia avariino-riatuvalnykh robot: pidruchnyk*. NUTS Ukraina. <http://repositcs.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/838/1/index%5B1%5D.html>
13. Ministerstvo ekonomichnoho rozvytku Ukrainy. (2013). *Aptechka medychna avtomobilna. Zahalni vymohy. Zmina № 2*. (DSTU 3961-2000).
14. *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia perelikiv likarskykh zasobiv u medychnykh aptechkakh transportnykh zasobiv (iz zmin.)» № 187 (1998, Lypen 7)*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0465-98#Text>
15. *Nakaz MOZ Ukrainy «Pro vnesennia zmin do perelikiv likarskykh zasobiv, zatverdzhenykh nakazom MOZ vid 07.07.98 № 187» № 270 (1998, Veresen 7)*. <https://ips.ligazakon.net/document/REG3047?an=2>
16. *Road Traffic and Road Signs and Signals Agreements and Conventions. Road Traffic and Road Signs and Signals*. <https://unece.org/road-traffic-and-road-signs-and-signals-agreements-and-conventions>
17. *Aptechka pershoi dopomohy ak 10.2 dlia auto przewozacych+9 person* <https://spolshy.com.ua/ua/product/14371676077/>
18. *First Aid Kits*. <https://midwestbusparts.com/product/first-aid-kit-s203-045/>

### Information about the authors:

**R. V. Sahaidak-Nikitiuk**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technologies, Standardization and Certification of Medicines, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [sagaidak\\_rita@ukr.net](mailto:sagaidak_rita@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

**P. A. Stibysh**, postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technologies, Standardization and Certification of Medicines, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [shibits12345@gmail.com](mailto:shibits12345@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9882-2016>

### Відомості про авторів:

**Р. В. Сагайдак-Нікітюк**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [sagaidak\\_rita@ukr.net](mailto:sagaidak_rita@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

**П. А. Стібиш**, аспірант кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [shibits12345@gmail.com](mailto:shibits12345@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9882-2016>

Дата першого надходження: 12.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 02.02.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

О. Я. Міщенко, О. В. Андріяненко

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

## Дослідження протизапальної дії густих екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі гострого запалення

**Мета** – дослідження протизапальних властивостей новостворених екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) на моделі гострого запалення – зимозанового набряку лапи у щурів.

**Матеріали та методи.** Досліджено маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракти густі: ліпофільний (хлороформний) – ЛЕМД та гідрофільний (водно-спиртовий) – ГЕМД. Для дослідження протизапальної дії ЛЕМД та ГЕМД була використана модель набряку в щурів (субплантарне уведення 2 % розчину зимозану в задню ліву кінцівку). Використано 30 білих нелінійних статевозрілих самців щурів з вихідною масою 160-180 г. Тварин розподілили на 5 груп: перша – контрольна патологія (КП), тварини якої отримували розчинник (дистильована вода); друга і третя – тварини отримували внутрішньошлунково ГЕМД та ЛЕМД у дозі 50 мг/кг; четверта та п'ята групи – тварини, відповідно, отримували внутрішньошлунково препарати порівняння гранули кверцетину в дозі 200 мг/кг і таблетки диклофенаку натрію у дозі 5 мг/кг. Протизапальну дію засобів оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці (на 0,5, 1, 2, 3 год) порівняно з тваринами групи контрольної патології. Об'єм стопи визначали за допомогою плетизмометра (*PanLab LE7500, Spain*).

**Результати та їхнє обговорення.** ГЕМД виявив протизапальний ефект практично однаковий упродовж всього періоду дослідження (30,6–39,2 %), в перші 30 хв – на рівні 36,6 % ( $p < 0,05$ ), в період простагландинової фази – 39,2 % ( $p < 0,05$ ). Така динаміка протизапальної дії ГЕМД, ймовірно, свідчить про здатність біологічно активних речовин (БАР) цього екстракту гальмувати як вивільнення лейкотрієнів, так і простагландинів. Порівняно з іншими досліджуваними засобами ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження (на рівні 14,3 %).

**Висновок.** Отримані результати щодо вираженості протизапальної активності ГЕМД, що була визначена в динаміці на моделі зимозанового запалення, свідчать, що в її реалізації лежить гальмівний вплив на вивільнення медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів і простагландинів. ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження. Враховуючи вищенаведене, для подальшого дослідження був обраний ГЕМД як такий, що виявляє як анагетичну, так і протизапальну активність.

**Ключові слова:** протизапальна дія; маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракт густий ліпофільний (ЛЕМД); маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракт густий гідрофільний (ГЕМД); зимозановий набряк.

О. Ya. Mishchenko, O. V. Andriianenkov

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

### The study of the anti-inflammatory effect of thick extracts of *Tanacetum parthenium* L. herb on the model of acute inflammation

**Aim.** To study the anti-inflammatory properties of newly created extracts of *Tanacetum parthenium* (L.) on the model of acute inflammation – zymosan-induced paw edema in rats.

**Materials and methods.** The work investigated the thick extracts of *Tanacetum parthenium* L.: lipophilic (chloroform) – LETP and hydrophilic (hydroalcoholic) – HETP. To study the anti-inflammatory effect of LETP and HETP, a model of paw edema in rats (subplantar injection of 2 % zymosan solution into the left hind limb) was used. Thirty (30) white non-linear sexually mature male rats with an initial weight of 160-180 g were used. The animals were divided into 5 groups: the first – control pathology (CP), the animals of which received the solvent (distilled water), the second and third – animals received intragastric HETP and LETP in the dose of 50 mg/kg. The fourth and fifth groups of animals, respectively, received intragastric reference drugs – quercetin granules in the dose of 200 mg/kg and diclofenac sodium tablets in the dose of 5 mg/kg. The anti-inflammatory effect of the drugs was assessed by inhibiting the development of the limb edema in dynamics (for 0.5, 1, 2, 3 hours) compared to animals of the control pathology group. The foot volume was determined using a plethysmometer (*PanLab LE7500, Spain*).

**Results.** HETP showed almost the same anti-inflammatory effect throughout the entire study period (30.6–39.2 %), in the first 30 min – at the level of 36.6 % ( $p < 0.05$ ), during the prostaglandin phase – 39.2 % ( $p < 0.05$ ). This dynamics of the anti-inflammatory effect of HETP probably indicates the ability of the biologically active substances of the extract to inhibit both the release of leukotrienes and prostaglandins. Compared with other agents studied, LETP showed the lowest anti-inflammatory effect throughout the entire study period (at the level of 14.3 %).

**Conclusions.** The results obtained regarding the severity of the anti-inflammatory activity of HETP determined in the dynamics on the zymosan-induced inflammation model indicate that its implementation has the inhibitory effect

on the release of inflammatory mediators, in particular, leukotrienes and prostaglandins. LETP showed the least anti-inflammatory effect throughout the entire study period. Taking into account the above, HETP was chosen for further research as showing both analgesic and anti-inflammatory activity.

**Keywords:** anti-inflammatory effect; thick lipophilic extract of *Tanacetum parthenium* L. herb (LETP); thick hydrophilic extract of *Tanacetum parthenium* L. herb (HETP); zymosan-induced edema.

**Вступ.** Запалення, як типовий патологічний процес [1, 2], лежить в основі багатьох інфекційних та неінфекційних захворювань людини, корелює з різними розладами та хронічними захворюваннями, такими як ожиріння, цукровий діабет, рак, серцево-судинні захворювання тощо [3-5], і є патогенетичним механізмом розвитку та перебігу багатьох захворювань опорно-рухового апарату: остеоартриту, ревматоїдного артрити, болю у спині [6]. Незмінним супутником запального процесу є біль, що виникає внаслідок альгогенної дії медіаторів запалення [7-9] і значно знижує якість життя пацієнтів, що потребує ефективної фармакокорекції.

Для контролю запалення та болю і поліпшення якості життя людини використовуються численні фармакологічні засоби: стероїдні та нестероїдні протизапальні (НПЗЗ) і антицитокінові препарати, які поряд з протизапальною та анальгетичною дією виявляють низку несприятливих побічних ефектів, що ускладнює їхнє використання [10]. Відомі гастро- та гепатотоксичні ефекти НПЗЗ і здатність підвищувати ризик кардіоваскулярних та ренальних порушень [11, 12] обмежують іноді їхнє застосування й особливо за коморбідних патологій шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи, у хворих із серцево-судинними захворюваннями. Зважаючи на небажані ефекти НПЗЗ, потреба в нових протизапальних препаратах сприяє просуванню досліджень нових безпечніших, ефективних засобів з меншою кількістю побічних ефектів, зокрема з рослинних джерел [13].

Світова тенденція популяризації фітотерапії зумовлена передусім саме високою безпекою рослинних препаратів, а також більш фізіологічним втручанням у біохімічні процеси людського організму, що обумовлено подібністю структури біологічно активних речовин (БАР) рослин за своєю будовою активним речовинам організму [13]. Ще однією важливою перевагою фітозасобів є полівалентність фармакологічної дії, тобто здатність впливати на різні клітинні та молекулярні мішені [13, 14], які задіяні в розвитку патології, зокрема запалення та болю, що зумовлює їхню високу клінічну ефективність і більшу безпеку порівняно із синтетичними протизапальними препаратами, зокрема порівняно з НПЗЗ.

Перспективною лікарською рослинною сировиною з прогнозованими протизапальними та анальгетичними властивостями є маруна дівоча – *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz Bip – багаторічна трав'яниста рослина-геліофіт роду Пижма (*Tanacetum*) родини Айстрові (*Asteraceae*). Трава маруни дівочої виявляє протизапальний, кардіотонічний, антипіретичний, спазмолітичний та антиоксидантний ефекти [15] завдяки сесквітерпеновим лактонам та фенольним сполукам [16].

Враховуючи вищенаведене, актуальним є розроблення та створення нових протизапальних засобів саме з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)). У контексті створення стандартизованих фітопрепаратів актуальним є отримання екстрактів з рослинної сировини з використанням різних екстракторів, що дає змогу екстрагувати БАР з певними хімічними та фармакологічними властивостями.

**Метою** роботи було дослідження протизапальних властивостей новостворених екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.)) на моделі гострого запалення – зимозанового набряку лапи у щурів.

**Матеріали та методи.** У роботі були досліджені маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.) трави екстракти густі: ліпофільний (хлороформний) – ЛЕМД та гідрофільний (водно-спиртовий) – ГЕМД, отримані в Національному фармацевтичному університеті під керівництвом проф. Т. М. Гонтової та стандартизовані фармакопейними методами [17, 18].

ЛЕМД являє собою в'язку масу темно-зеленого кольору зі специфічним запахом, яка розтягується у нитки і знову об'єднується у суцільну масу [17, 18].

ГЕМД являє собою темно-коричневу в'язку масу із сильним специфічним ароматом [17, 18].

Загальна сума ідентифікованих сполук у ГЕМД склала 72432,09 мкг/г кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на гіперозид становить  $(5,16 \pm 0,03) \%$ , а кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту –  $(13,92 \pm 0,02) \%$  [17, 18]. ЛЕМД було стандартизовано за вмістом партеноліду – не менше 2,5 % [17, 18].

Для планування експериментального дослідження були використані основні принципи концепції Quality by design [19]. План дослідження був схвалений комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 6 від 25.06.2021 р.).

Усі дослідження на тваринах було проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ, атестованого ДЕЦ МОЗ України. Під час експерименту тварини утримувалися в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» та вільним доступом до води та корму. Усі маніпуляції проводилися відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей [20] та методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗУ «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [21].

Тварин утримували відповідно до чинних правил щодо пристроїв, обладнання та віварію за температури повітря в приміщенні 21-24 °С, вологості не більше 60-65 %, на стандартному харчуванні та воді – ad libitum. Перед початком експерименту

щури проходили акліматизацію протягом 7 днів в умовах кімнати для проведення випробувань.

З метою дослідження протизапальних властивостей досліджуваних екстрактів була використана модель зимозанового набряку лапи у щурів [21].

У досліді використано 30 білих нелінійних самців щурів з вихідною масою 160-180 г, віком 3,0 місяці. Групи тварин сформовані методом випадкового відбору з використанням маси тіла як головної ознаки (межі значень вихідної маси з-поміж і всередині груп не перевищували  $\pm 10\%$ ) [21]. Тварин розподілили на 5 груп: перша – контрольна патологія (КП), тварини якої отримували розчинник (дистильована вода); друга і третя – тварини отримували ГЕМД у дозі 50 мг/кг та ЛЕМД у дозі 50 мг/кг, що були визначені як найбільш ефективні за анальгетичною дією [22]; четверта та п'ята групи тварин отримували препарати порівняння гранули кверцетину [23] у дозі 200 мг/кг і таблетки диклофенаку натрію у дозі 5 мг/кг [21] відповідно. Дозу кверцетину перераховано з урахуванням міжвидових відмінностей, як зазначено [24], виходячи з рекомендованої дози для людини [23]. Досліджувані засоби та препарати порівняння вводили однократно внутрішньошлунково у вигляді водного розчину тварин через металевий зонд [21] в об'ємі 1 мл/100 г, тварини групи КП отримували очищену воду в аналогічному об'ємі.

Запалення викликали субплантарним введенням 2 % розчину зимозану в задню ліву кінцівку [21]. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково одноразово за 1 год до введення флогогену та спостерігали за розвитком набряку. Протизапальну дію засобів оцінювали за пригніченням розвитку набряку кінцівки у динаміці (на 0,5, 1, 2, 3 год) порівняно з тваринами групи КП та препаратами порівняння.

Результати представляли як різницю об'ємів стопи в момент вимірювання та його вихідним значенням у мл. Об'єм стопи визначали за допомогою плетизмометра (*PanLab LE7500, Spain*). Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваних об'єктів за цієї патології розраховували показник їхньої протизапальної активності (ПЗА, %) за формулою:

$$\text{ПЗА} = ((\Delta V_{\text{ПК}} - \Delta V_{\text{Д}}) / \Delta V_{\text{ПК}}) \cdot 100 \%,$$

де ПЗА – протизапальна активність, показник пригнічення розвитку набряку в дослідних тварин порівняно з тваринами групи КП, %;  $\Delta V_{\text{Д}}$  і  $\Delta V_{\text{ПК}}$  – різниця між об'ємом набряклої та ненабряклої стопи у досліді і в контролі відповідно, мл.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали методами варіаційної статистики з розрахунком середніх значень ( $M$ ) та їхніх стандартних помилок ( $m$ ). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовано параметричні методи аналізу (однофакторний дисперсійний аналіз *ANOVA*, критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричні методи аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні). Відмінності між

групами вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ . Для розрахунків застосовували стандартний пакет програм «Statistica 6.0» та MS Excel 2007 [25].

**Результати та їхнє обговорення.** Відомо, що в розвитку зимозанового набряку задіяні різні медіатори запалення, зокрема лейкотрієни в перші 15-30 хв, а також кініни та простагландини переважно на третій годині набряку [21].

Зважаючи на дані літератури про те, що БАР рослинного походження, зокрема флавоноїди та інші поліфенольні сполуки, здатні впливати як на ліпооксигеназний, так і циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти [14], доцільним було дослідити протизапальну активність маруни дівочої (*Tanacetum parthenium L.*) трави екстрактів густих ЛЕМД та ГЕМД саме на моделі зимозанового набряку лапи у щурів.

У результаті дослідження (табл.) встановлено, що НПЗЗ диклофенак натрію виявив виражену протизапальну активність впродовж всього терміну дослідження на рівні 44,6–51,1 % (в середньому на рівні 48,4 %, ( $p < 0.05$ )), а найбільшу (51,1 %, ( $p < 0.05$ )) – на третю годину, тобто у час пікового вивільнення простагландинів. Інгібітор ліпооксигенази кверцетин виявив протизапальну дію на рівні 24,9 %, тобто менш виражену порівняно з диклофенаком натрію, мав найбільший гальмівний вплив на розвиток зимозанового набряку в перші 30 хв (на рівні 34 %, ( $p < 0.05$ )) і був мало ефективним (ПЗА=15,4 %) у період простагландинової фази (третя година набряку).

ГЕМД виявив протизапальний ефект практично однаковий впродовж всього періоду дослідження (30,6–39,2 %), в перші 30 хв – на рівні 36,6 % ( $p < 0.05$ ), в період простагландинової фази – 39,2 % ( $p < 0.05$ ). Така динаміка протизапальної дії ГЕМД, ймовірно, свідчить про здатність БАР цього екстракту гальмувати вивільнення як лейкотрієнів, так і простагландинів.

Порівняно з іншими досліджуваними засобами ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження (на рівні 14,3 %).

Очевидно, що фармакологічна активність досліджуваних екстрактів з трави маруни дівочої забезпечується наявними БАР. Фітохімічними дослідженнями [17] встановлено, що ЛЕМД містить токоферолі, 6,48 % лактону партеноліді, для цієї сполуки за даними літератури [26] встановлені анальгетичні та протизапальні властивості. Незначна протизапальна дія ЛЕМД, ймовірно, пояснюється досить низькою використаною дозою екстракту в цьому експерименті.

ГЕМД містить значну кількість гідроксикоричних кислот, з-поміж яких домінують 3,5-дикофеїлхінна, хлорогенова та 3,4-дикофеїлхінна кислоти. Так, на 3,5-дикофеїлхінну кислоту припадає від 43 до 50 % від усіх визначених речовин [18]. Очевидно, що протизапальна дія цих БАР реалізується через гальмування вивільнення медіаторів запалення, з чим також пов'язаний периферичний механізм анальгетичної дії екстрактів. Можливі механізми протизапальної

Таблиця

Вплив досліджуваних густих екстрактів трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* L.): ліпофільного (хлороформного, ЛЕМД) та гідрофільного (водно-спиртового, ГЕМД) на розвиток запалення у щурів за умови експериментального зимозанового набряку в щурів ( $M \pm m$ ),  $n = 6$

Умови досліджу		Динаміка розвитку запалення, год				Середнє значення ПЗА, %
		0,5	1,0	2,0	3,0	
Контрольна патологія	$\Delta V$ , мл	$0,64 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,07$	$0,69 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,09$	–
Кверцетин, 200 мг/кг	$\Delta V$ , мл	$0,42 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,06$	$0,55 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,09^{**}$	24,9
	ПЗА, %	34,0	29,5	21,0	15,4	
Диклофенак натрію, 5 мг/кг	$\Delta V$ , мл	$0,36 \pm 0,07^*$	$0,31 \pm 0,06^*$	$0,36 \pm 0,07^*$	$0,38 \pm 0,06^*$	48,4
	ПЗА, %	44,6	50,3	47,5	51,1	
ГЕМД, 50 мг/кг	$\Delta V$ , мл	$0,41 \pm 0,06^*$	$0,43 \pm 0,06$	$0,46 \pm 0,06^*$	$0,48 \pm 0,06^*$	34,9
	ПЗА, %	36,6	30,6	33,1	39,2	
ЛЕМД, 50 мг/кг	$\Delta V$ , мл	$0,52 \pm 0,10$	$0,51 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,08^{**}$	$0,71 \pm 0,12^{**}$	14,3
	ПЗА, %	18,9	18,8	9,9	9,4	

Примітка: \* – значення статистично значущі щодо контрольної патології,  $p < 0,05$  (критерій Манна-Уїтні); \*\* – значення статистично значущі щодо диклофенаку натрію,  $p < 0,05$  (критерій Манна-Уїтні);  $n$  – кількість тварин у кожній групі; ПЗА – протизапальна активність (%).

та анальгетичної дії досліджуваних екстрактів маруни дівочої, зокрема гідрофільної, можна пояснити результатами дослідників інших країн. В експерименті на мишах доведено протизапальну та нейромодулювальну активність водного екстракту маруни дівочої, де підтверджено зменшення вивільнення простагландинів та експресії гена IL-1 $\beta$  у корі головного мозку, а в клітинах гіпоталамусу екстракт знижував рівень позаклітинного дофаміну й збільшував експресію гена-транспортера дофаміну [27]. В іншому дослідженні [28] показано, що водний екстракт маруни дівочої пригнічує вироблення медіаторів запалення NO, PGE<sub>2</sub>, прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6, а також експресію мРНК двох основних ферментів-продуцентів медіаторів запалення ЦОГ-2 та індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS).

Оксидативний стрес, що розвивається у результаті посилення вільно-радикального окиснення, є ще одним з основних механізмів розвитку багатьох патологічних процесів, зокрема запальних [29]. Одним із компонентів протизапальної дії ГЕМД є антиоксидантна дія БАР – їхня здатність захоплювати вільні радикали та гальмувати вільнорадикальні процеси. Більшою мірою антиоксидантну активність ГЕМД забезпечують гідроксикоричні кислоти (3,4-дикафеоїлхінінова кислота; 4,5-дикафеоїлхінінова кислота; 3,5-дикафеоїлхінінова кислота; хлорогенова кислота) [30-32] та флавоноїди (переважно рутин) [33], які були ідентифіковані в екстракті. За даними інших дослідників, 3,4-дикафеоїлхінінова кислота, 3,5-дикафеоїлхінінова та 4,5-дикафеоїлхінінова кислоти інгібують вивільнення PGE<sub>2</sub> та секрецію IL-6 [34] у поєднанні з хлорогеновою кислотою, яка інгібуює iNOS, синтез NO та прозапальні цитокіни IL-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B [35, 36],

експресію IL-6 та ЦОГ1. Наведені механізми очевидно забезпечують протизапальну активність екстракту, який містить 3,5-дикафеоїлхініну та 4,5-дикафеоїлхініну кислоти. Протизапальний ефект виявляє і неохлорогенова кислота [37], яка є значною складовою ГЕМД. Виражений протизапальний ефект ГЕМД на моделі зимозанового запалення, ймовірно, зумовлений вищевказаними механізмами дії, зокрема здатністю вловлювати вільні радикали (антиоксидантна дія) і таким чином стабілізувати мембрани клітин.

Отже, отримані результати на моделі зимозанового набряку свідчать, що ГЕМД має виражену протизапальну дію, в реалізації якої задіяні різні механізми, а саме гальмівний вплив на лейкотрієни, простагландини, прозапальні цитокіни, а також на процеси вільнорадикального окиснення за рахунок антирадикальних властивостей, на користь чого свідчать результати, отримані *in vitro* [38].

**Висновки.** Отримані результати щодо вираженості протизапальної активності ГЕМД, що була визначена в динаміці на моделі зимозанового запалення, свідчать, що в її реалізації лежить гальмівний вплив на вивільнення медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів і простагландинів.

ЛЕМД виявив найменшу протизапальну дію впродовж всього терміну дослідження.

Враховуючи вищевказане, для подальшого дослідження був обраний ГЕМД як такий, що виявляє як анальгетичну, так і протизапальну активність.

**Перспективи подальших досліджень.** З метою обґрунтування рекомендувати досліджувани екстракти для клінічного дослідження необхідно вивчити їхню ефективність на експериментальних моделях хронічного запалення.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: Challenges and opportunities / C. H. Liu et al. *Nat. Immunol.* 2017. Vol. 18. P. 1175–1180.
2. A review on medicinal plants used as antiinflammatory agents / S. J. Virshette et al. *Phytochem.* 2019. Vol. 8. P. 1641–1646.
3. Macrophage Lamin A/C Regulates Inflammation and the Development of Obesity-Induced Insulin Resistance / Y. Kim et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1–14.
4. Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases / I. Mozos et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1058.
5. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis / H. Qi et al. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 928.
6. González-Costa M., Padrón González A. A. Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century. *Rev. Haban. Cienc. Méd.* 2018. Vol. 18. P. 30–44.
7. Bedard N. A., Schoenfeld A. J., Kim S. C. Optimum Designs for Large Database Research in Musculoskeletal Pain Management. *J. Bone Joint Surg Am.* 2020. Vol. 102(1). P. 54. DOI: 10.2106/JBJS.20.00001.
8. The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis / Z. H. Maayah et al. *Inflamm. Res.* 2020. Vol. 69(6). P. 549–558. DOI: 10.1007/s00011-020-01341-1.
9. Anti-inflammatory and analgesic potential of OA-DHZ; a novel semisynthetic derivative of dehydrozingerone / P. Chibber et al. *Int. immunopharmacol.* 2020. Vol. 3(83). P. 106469. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106469.
10. Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: The experience of patients with musculoskeletal disorders / A. T. Onigbinde et al. *American Journal of Health Research.* 2014. Vol. 2(4). P. 106–112.
11. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. P. 821–847.
12. Protection from diclofenac-induced liver injury by Yulangsan polysaccharide in a mouse model / J. Huang et al. *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 193. P. 207–213.
13. The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism / S. Li et al. *Front Pharmacol.* 2020. Vol. 24(11). P. 351. DOI: 10.3389/fphar.2020.00351.
14. Azab A. N., Nassar A. Anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules.* 2016. Vol. 21. P. 1321.
15. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review / A. Pareek et al. *Pharmacogn. Rev.* 2011. Vol. 5(9). P. 103–110.
16. Multiple pharmacological and toxicological investigations on *Tanacetum parthenium* and *Salix alba* extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents / V. di Giacomo et al. *Food Chem. Toxicol.* 2019. Vol. 133. P. 110783.
17. Гордей К. Р., Гонтова Т. М. Стандартизація густого ліпофільного екстракту із трави маруни дівочої. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 26 листоп. 2020 р. Харків: НФаУ, 2020. С. 152–153.
18. Гордей К. Р., Гонтова Т. М., Котова Е. Е. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту фенольних сполук у траві маруни дівочої та сорти *Phlora pleno*. *Planta+*. *Наука, практика та освіта*: матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 19 лют. 2021 р. Київ: Паливода А. В., 2021. С. 71–73.
19. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ: МОЗ України, 2011. 42 с.
20. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes. European Treaty Series № 123. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b> (Date of access: 15.12.2025).
21. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / С. М. Дроговоз та ін. *Доклінічні дослідження лікарських засобів*: метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ: Авіцена, 2001. С. 292–320.
22. Міщенко О. Я., Кириченко І. В. Аналгетичні властивості екстрактів трави пижми дівочої (*Tanacetum parthenium*). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. Т. 16(3). С. 167–175. DOI: 10.33250/16.03.167.
23. Кверцетин (*Quercetinum*). *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/info/4601/kvertsetin/> (дата звернення: 15.12.2025).
24. Ulanova I. P., Sidorov K. K., Halepo A. I. To the question of accounting for the body surface of experimental animals in toxicological research. Kyiv; Lviv: Medicine, 1968. Vol. 10. P. 18–25.
25. Бондаренко Я. С., Кравченко С. В. Посібник до вивчення дисципліни «Статистичний аналіз даних». Дніпро: Ліра, 2018. 40 с.
26. Pugh W. J., Sambo K. Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988. Vol. 40. P. 743–745.
27. Anti-inflammatory and neuromodulatory effects induced by *Tanacetum parthenium* water extract: results from in silico, in vitro and ex vivo studies / L. Recinella et al. *Molecules.* 2020. Vol. 23. P. 14–22.
28. Revealing anti-inflammation mechanism of water-extract and oil of *forsythiae fructus* on carrageenan-induced edema rats by serum metabolomics / A. Yuan et al. *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 95. P. 929–937.
29. Oxidative Stress: harms and benefits for human health / G. Pizzino et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017. Vol. 2017. P. 8416763. DOI: 10.1155/2017/8416763.8416763.
30. Miao M., Xiang L. Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Adv. Pharmacol.* 2020. Vol. 87. P. 71–88.
31. Xu J. G., Hu Q. P., Liu Y. Antioxidant and DNA-protective activities of chlorogenic acid isomers. *J. Agric. Food Chem.* 2012. Vol. 60(46). P. 11625–11630.
32. Study of antioxidant activity of some medicinal plants having high content of caffeic acid derivatives / A. Tajner-Czopek et al. *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9(5). P. 412.
33. Rutin as a potent antioxidant: implications for neurodegenerative disorders / A. B. Enogieru et al. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. Vol. 27. P. 6241017.

34. Screening and analyzing the potential bioactive components from reduning injection, using macrophage cell extraction and ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry / Y. Li et al. *Am. J. Chin. Med.* 2013. Vol. 41(1). P. 221–229.
35. Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells / S. J. Hwang et al. *Inflam. Res.* 2014. Vol. 63. P. 81–90.
36. Yun N., Kang J., Lee S. Protective effects of chlorogenic acids against ischemia/ reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties. *J. Nutrit. Biochem.* 2012. Vol. 23. P. 1249–1255.
37. Anti-inflammatory effects of neochlorogenic acid extract from mulberry leaf (*Morus alba* L.) against LPS-stimulated inflammatory response through mediating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in A549 Cells / X. H. Gao et al. *Molecules.* 2020. Vol. 25(6). P. 1385.
38. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract / O. Mischenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. Vol. 39(5). P. 91–99. DOI: 10.15587/2519-4852.2022.266400.

## REFERENCES

1. Liu, C. H., Abrams, N. D., Carrick, D. M., Chander, P., Dwyer, J., Hamlet, M. R. J., Macchiarini, F., PrabhuDas, M., Shen, G. L., Tandon, P., & Vedamony, M. M. (2017). Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: Challenges and opportunities. *Nature Immunology*, 18, 1175–1180.
2. Virshette, S. J., Patil, M. K., Somkuwar, A. P., & Jadhav, R. B. (2019). A review on medicinal plants used as anti-inflammatory agents. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8, 1641–1646.
3. Kim, Y., Bayona, P. W., Kim, M., Chang, J., Hong, S., Park, Y., Budiman, A., Kim, Y. J., Choi, C. Y., Kim, W. S., Lee J., & Cho, K. W. (2018). Macrophage lamin A/C regulates inflammation and the development of obesity-induced insulin resistance. *Frontiers in Immunology*, 9, 1–14.
4. Mozos, I., Malainer, C., Horbańczuk, J., Gug, C., Stoian, D., Luca, C. T., & Atanasov, A. G. (2017). Inflammatory markers for arterial stiffness in cardiovascular diseases. *Frontiers in Immunology*, 8, 1058.
5. Qi, H., Yang, S., Zhang, L., Neale, M. J., & Qu, J. (2017). Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Frontiers in Immunology*, 8, 928.
6. González-Costa, M., & Padrón González, A. A. (2018). Inflammation from an immunologic perspective: A challenge to medicine in the 21st century. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18, 30–44.
7. Bedard, N. A., Schoenfeld, A. J., & Kim, S. C. (2020). Optimum designs for large database research in musculoskeletal pain management. *The Journal of Bone and Joint Surgery American*, 102(1), 54. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00001>
8. Maayah, Z. H., Takahara, S., Ferdaoussi, M., Dyck, J. R. B., & El-Kadi, A. O. S. (2020). The anti-inflammatory and analgesic effects of formulated full-spectrum cannabis extract in the treatment of neuropathic pain associated with multiple sclerosis. *Inflammation Research*, 69(6), 549–558. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01341-1>
9. Chibber, P., Kumar, C., Singh, A., Singh, I., & Kumar, S. (2020). Anti-inflammatory and analgesic potential of OA-DHZ: A novel semisynthetic derivative of dehydrozingerone. *International Immunopharmacology*, 3(83), 106469. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106469>
10. Onigbinde, A. T., M'Kumbuzi, V., Olaogun, M. O., & Akinpelu, A. O. (2014). Side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: The experience of patients with musculoskeletal disorders. *American Journal of Health Research*, 2(4), 106–112.
11. Harirforoosh, S., Asghar, W., & Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences*, 16, 821–847.
12. Huang, J., Nguyen, V., Tang, X., Zhang, H., Li, Y., & Chen, J. (2016). Protection from diclofenac-induced liver injury by Yulangsan polysaccharide in a mouse model. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 207–213.
13. Li, S., Xu, Y., Guo, W., Chen, F., & Li, J. (2020). The impacts of herbal medicines and natural products on regulating the hepatic lipid metabolism. *Frontiers in Pharmacology*, 24(11), 351. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00351>
14. Azab, A. N., & Nassar, A. (2016). Anti-inflammatory activity of natural products. *Molecules*, 21, 1321.
15. Pareek, A., Suthar, M., Rathore, G., & Bansal, V. (2011). Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): A systematic review. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 103–110.
16. Di Giacomo, V., Ferrante, C., Ronci, M., Cataldi, A., Di Valerio, V., Rapino, M., & Menghini, L. (2019). Multiple pharmacological and toxicological investigations on *Tanacetum parthenium* and *Salix alba* extracts: Focus on potential application as anti-migraine agents. *Food and Chemical Toxicology*, 133, 110783.
17. Hordiei, K. R., & Hontova, T. M. (2020). Standartyzatsiia hustogo lipofilnoho ekstraktu iz travy maruny divochoi. In *Tekhnolohichni ta biofarmatsevychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii* (pp. 152–153). National University of Pharmacy.
18. Hordiei, K. R., Hontova, T. M., & Kotova, E. E. (2021). Doslidzhennia yakisnoho skladu ta kilkisnoho vmistu fenolnykh spoluk u travy maruny divochoi ta sorti Phlora pleno. In *Planta+: Nauka, praktyka ta osvita* (pp. 71–73). Palyvoda A. V.
19. Derzhavne pidpriumstvo «Derzhavnyi naukovyi tsentr likarskykh zasobiv i medychnoi produktsii». (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 «Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8)»*. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>
20. *European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes. European Treaty Series № 123.* <https://rm.coe.int/168007a67b>
21. Drohovo, S. M., Zupanets, I. A., Mokhort, M. A., Yakovleva, L. V., & Klebanov, B. M. (2001). Eksperymentalne (doklinichne) vyvchennia farmakolohichnykh rehovyn, yaki proponuiutsia yak nesteroidni protyzapalni zasoby. U O. V. Stefanova (Red.). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rek.* (pp. 292–320). Avitsena.
22. Mishchenko, O. Y., & Kyrychenko, I. V. (2022). Analgetychni vlastyvoli ekstraktiv travy pyzhmy divochoi (*Tanacetum parthenium*). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 16(3), 167–175. <https://doi.org/10.33250/16.03.167>
23. *Kvertsetyn (Quercetinum)*. Kompendium. <https://compendium.com.ua/info/4601/kvertsetin/>
24. Ulanova, I. P., Sidorov, K. K., & Halepo, A. I. (1968). To the question of accounting for the body surface of experimental animals in toxicological research. *Medicine*, 10, 18–25.

25. Bondarenko, Y. S., & Kravchenko, S. V. (2018). *Posibnyk do vyvchennia dystsyplyny «Statystychnyi analiz danykh»*. Lira.
26. Pugh, W. J., & Sambo, K. (1988). Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 40, 743–745.
27. Recinella, L., Chiavaroli, A., Di Giacomo, V., Orlando, G., Ferrante, C., & Brunetti, L. (2020). Anti-inflammatory and neuromodulatory effects induced by *Tanacetum parthenium* water extract: Results from in silico, in vitro and ex vivo studies. *Molecules*, 23, 14–22.
28. Yuan, A., Gong, L., Luo, L., Chen, Z., & Lu, Y. (2017). Revealing anti-inflammation mechanism of water-extract and oil of *Forsythiae fructus* on carrageenan-induced edema rats by serum metabolomics. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 95, 929–937.
29. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763. <http://doi.org/10.1155/2017/8416763>
30. Miao, M., & Xiang, L. (2020). Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Advances in Pharmacology*, 87, 71–88.
31. Xu, J. G., Hu, Q. P., & Liu, Y. (2012). Antioxidant and DNA-protective activities of chlorogenic acid isomers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(46), 11625–11630.
32. Tajner-Czopek, A., Gertchen, M., Rytel, E., & Kita, A. (2020). Study of antioxidant activity of some medicinal plants having high content of caffeic acid derivatives. *Antioxidants (Basel)*, 9(5), 412.
33. Enogieru, A. B., Haylett, W., Hiss, D. C., Bardiens, S., & Ekpo, O. E. (2018). Rutin as a potent antioxidant: Implications for neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 27, 6241017.
34. Li, Y., Wang, P., Xiao, W., Sun, J., & Zhang, Y. (2013). Screening and analyzing the potential bioactive components from reduning injection using macrophage cell extraction and ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *American Journal of Chinese Medicine*, 41(1), 221–229.
35. Hwang, S. J., Kim, Y., Park, Y., Lee, H. J., & Kim, K. W. (2014). Anti-inflammatory effects of chlorogenic acid in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation Research*, 63, 81–90.
36. Yun, N., Kang, J., & Lee, S. (2012). Protective effects of chlorogenic acids against ischemia/reperfusion injury in rat liver: Molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23, 1249–1255.
37. Gao, X. H., Zhang, S. D., Wang, L. T., Yu, L., Zhao, J., & Liu, Y. (2020). Anti-inflammatory effects of neochlorogenic acid extract from mulberry leaf (*Morus alba* L.) against LPS-stimulated inflammatory response through mediating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in A549 cells. *Molecules*, 25(6), 1385.
38. Mishchenko, O., Kyrychenko, I., Gontova, T., Kalko, K., & Hordiei, K. (2022). Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 39(5), 91–99. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>

---

**Відомості про авторів:**

**О. Я. Міщенко**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [oksanamishch2021@gmail.com](mailto:oksanamishch2021@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>

**О. В. Андріяненко**, кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [alexseyandriyanenkov@gmail.com](mailto:alexseyandriyanenkov@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

**Information about the authors:**

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

**O. V. Andriianenkov**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Teaching Assistant 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: [alexseyandriyanenkov@gmail.com](mailto:alexseyandriyanenkov@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4209-756X>

Дата першого надходження: 20.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 07.02.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

Н. М. Кононенко, Р. Т. Мірзалієв

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Антидепресивна активність таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на моделі резерпін-індукованої депресії у щурів

**Мета роботи** – вивчення антидепресивних властивостей нових комбінованих таблеток, до складу яких входять сухий екстракт коренів півонії, L-триптофан та гліцин на моделі резерпін-індукованої депресії у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 200–250 г. Депресивноподібний стан індукували внутрішньоочеревинним уведенням резерпину (4 мг/кг). Досліджуваний препарат вводили трансбукально у дозі 35 мг/кг протягом чотирьох діб. Як референтний препарат застосовували іміпрамін (15 мг/кг). Антидепресивну активність оцінювали за показниками ректальної температури, блефароптозу, поведінкових тестів «відкрите поле» і тесту примусового плавання за Порсолтом. Статистичне оброблення проводили з використанням t-критерію Стьюдента за  $p \leq 0,05$ .

**Результати та їхнє обговорення.** Уведення резерпину спричиняло розвиток характерних проявів депресивноподібного стану: гіпотермії, вираженого блефароптозу, зниження рухової та дослідницької активності, збільшення тривалості іммобілізації у тесті примусового плавання. Застосування досліджуваного препарату достовірно послаблювало гіпотермію та зменшувало вираженість блефароптозу. У тесті «відкрите поле» відзначено часткове відновлення локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності порівняно з контрольною патологією. У тесті за Порсолтом латентний час іммобілізації достовірно збільшувався на 14 %, а загальна та середня тривалість іммобілізації зменшувалися відповідно на 34 та 44 % ( $p < 0,05$ ). Отримані результати можуть бути зумовлені поєднаною дією компонентів препарату: L-триптофану як попередника серотоніну, гліцину як модулятора глутаматергічної нейротрансмісії та нейропротектора, а також біологічно активних сполук екстракту півонії з потенційною седативною та нейромодулювальною активністю.

**Висновки.** Нові комбіновані таблетки із сухим екстрактом коренів півонії, L-триптофаном та гліцином виявляють антидепресивноподібну активність у щурів на моделі резерпін-індукованої депресії. Препарат достовірно послаблює основні поведінкові та соматовегетативні прояви депресивного стану, поступаючись за вираженістю ефекту іміпраміну, що обґрунтовує доцільність подальших доклінічних досліджень.

**Ключові слова:** резерпін; сухий екстракт коренів півонії; L-триптофан; гліцин; антидепресивна дія.

N. M. Kononenko, R. T. Mirzaliiev

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The antidepressive activity of tablets containing the dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine in the model of reserpine-induced depression in rats

**Aim.** To study the antidepressive properties of new combined tablets containing the dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine in the model of reserpine-induced depression in rats.

**Materials and methods.** The study was conducted on 40 white outbred male rats weighing 200–250 g. A depression-like state was induced by the intraperitoneal administration of reserpine (4 mg/kg). The test drug was administered transbuccally in the dose of 35 mg/kg for four days. Imipramine (15 mg/kg) was used as a reference drug. The antidepressive activity was assessed by measuring rectal temperature, blepharoptosis, behavior in the open field test, and performance in the Porsolt forced swimming test. The statistical processing was performed using the Student's t-test with significance set at  $p \leq 0.05$ .

**Results.** The reserpine administration caused the development of typical depression-like manifestations, including hypothermia, pronounced blepharoptosis, reduced locomotor and exploratory activity, and increased immobility duration in the forced swimming test. The test drug significantly attenuated hypothermia and reduced the severity of blepharoptosis. In the open field test, a partial restoration of the locomotor and exploratory activity was observed compared to the pathology control group. In the Porsolt test, the latency to immobility significantly increased by 14 %, while the total and mean immobility duration decreased by 34 % and 44 %, respectively ( $p < 0.05$ ). The results observed may be due to the combined action of the drug components: L-tryptophan as a serotonin precursor, glycine as a modulator of the glutamatergic neurotransmission and a neuroprotective agent, as well as biologically active compounds of the peony extract with the potential sedative and neuromodulatory activity.

**Conclusions.** The new combined tablets containing the dry peony root extract, L-tryptophan, and glycine demonstrate the antidepressive-like activity in rats in the reserpine-induced depression model. The drug significantly attenuates the major behavioral and somato-vegetative manifestations of the depressive state although its effect is less pronounced than that of imipramine. These findings substantiate the feasibility of further preclinical studies.

**Keywords:** reserpine; dry extract of peony roots; L-tryptophan; glycine; antidepressive effect.

**Вступ.** Проблема психічних і неврологічних розладів набула масштабів глобального виклику, що стосується всіх без винятку регіонів світу. Вона стосується людей будь-якого віку – від дітей до літніх осіб – і не залежить від рівня доходу чи соціального статусу. Ці порушення значною мірою впливають на якість життя, працездатність і тривалість життя мільйонів людей. У Європейському регіоні психічні розлади Всесвітньою організацією охорони здоров'я визнані однією з найсерйозніших проблем громадського здоров'я. Вони стали провідною причиною інвалідизації населення та посідають третє місце за внеском у загальний тягар хвороб (за критерієм DALY, років життя з поправкою на інвалідність), поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням [1].

Особливо тривожною є статистика щодо тривалості життя: у середньому особи з тяжкими психічними розладами живуть на 20 років менше, ніж представники загальної популяції [2]. І якщо між 2005 і 2015 роками поширеність психічних порушень зростає на 16 %, то нині існують усі передумови для подальшого зростання цього показника. Цьому сприяють як природні демографічні зміни, зокрема старіння населення, так і соціальні катастрофи – війни, насильство, масова міграція та політична нестабільність.

За даними Міністерства соціальної політики України, станом на листопад 2025 року в Україні зареєстровано приблизно 4,6 млн внутрішньо переміщених осіб. Наукові дослідження підтверджують, що показники депресії, тривожних розладів і посттравматичного стресового розладу з-поміж біженців у три рази вищі, ніж у загальній популяції [3].

Водночас традиційні методи лікування, зокрема фармакотерапія, часто демонструють обмежену ефективність і супроводжуються низкою побічних реакцій [4]. Це вимагає ґрунтовного перегляду підходів до лікування та реабілітації осіб із психічними розладами, з акцентом на комплексність і гуманістичний підхід.

Вибір компонентів нового комбінованого препарату обумовлений їхнім взаємодоповнювальним впливом на ключові нейромедіаторні механізми, що беруть участь у патогенезі депресії. L-триптофан є природним попередником серотоніну та бере участь у регуляції серотонінергічної нейротрансмісії [5, 6]. На відміну від 5-гідрокситриптофану застосування L-триптофану характеризується більш фізіологічною регуляцією синтезу серотоніну та нижчим ризиком надмірної активації серотонінергічних механізмів. Гліцин виявляє нейропротекторні властивості та модулює глутаматергічну передачу через NMDA-рецептори. Біологічно активні сполуки екстракту півонії (*Paeoniae anomala*) здатні виявляти седативну, анксиолітичну та нейромодулювальну дію [7, 8], що потенційно може підсилювати антидепресивний ефект композиції.

Узагальнюючи вищезазначене, можна дійти висновку, що розроблення та комплексне вивчення антидепресивних властивостей комбінованого препарату

на основі L-триптофану, гліцину та екстракту коренів півонії є своєчасним та науково обґрунтованим завданням. Такий підхід відповідає актуальним запитам української системи охорони здоров'я та сучасним тенденціям світової фармацевтичної науки.

**Мета роботи** – вивчення антидепресивних властивостей нових комбінованих таблеток, до складу яких входять сухий екстракт коренів півонії, L-триптофан та гліцин на моделі резерпін-індукованої депресії у щурів.

**Матеріали та методи.** У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі заводської технології ліків під керівництвом завідувачки кафедри професорки О. А. Рубан створено новий комбінований засіб з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином, що містить у своєму складі: лактозу моногідрат (Lactose GranuLac 200) та мікрокристалічну целюлозу (МКЦ 102) як наповнювачі; полівінілпіролідон (Plasdone K-25), мукоадгезив ГПМЦ (HPMC methocel K4M CR Premium) як зв'язувальну речовину; кросповідон (кросповідон XL-10) як розпушувач, аспартам та Mint chlorophyll flavor powder як коригенти смаку та запаху; алюмометасиликат магнію (неусилін) та кальцію стеарат як антифракційні речовини; L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий як активні інгредієнти – за такого співвідношення мас, грам:

Гліцин – 0,0983–0,1013

L-триптофан – 0,0983–0,1013

Півонії екстракт сухий – 0,0738–0,0751

Лактоза моногідрат (Lactose GranuLac 200) – 0,0530–0,0552

Мікрокристалічна целюлоза (МКЦ 102) – 0,0775–0,0807

ГПМЦ (HPMC methocel K4M CR Premium) – 0,0109–0,0111

Аспартам – 0,0274–0,0278

Mint chlorophyll flavor powder – 0,0054–0,0056

Полівінілпіролідон (Plasdone K-25) – 0,0322–0,0329

Кросповідон (Кросповідон XL-10) – 0,0347–0,0354

Алюмометасиликат магнію (Неусилін) – 0,0249–0,0251

Кальцію стеарат – 0,0054–0,0056

Маса таблетки – 0,5418–0,5571

Експеримент проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 200-250 г, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ з дотриманням положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3477-IV. Протокол цього дослідження схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол від 20.10.2022 р. № 7).

Дослідження антидепресивної дії нового засобу проводили на моделі депресії, індукованої резерпіном [9]. Ця модель базується на введенні резерпіну, який виснажує запаси моноамінів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну) у центральній нервовій системі. У результаті формується комплекс соматовегетативних і поведінкових реакцій: гіпотермія, блефароптоз, зниження спонтанної рухової активності та підвищення іммобілізації у тесті примусового плавання, що розглядається як депресивноподібний фенотип тварин. Ефективність випробовуваного засобу визначали за його здатністю зменшувати або усувати ці прояви.

Протягом чотирьох діб тваринам вводили дистильовану воду, референтний препарат або досліджувані засіб з інтервалом у 24 години. На четвертий день, через 30 хв після останнього введення досліджуваних речовин щурам внутрішньоочеревинно (intraperitoneally) вводили резерпін (Sigma-Aldrich, США) у дозі 4 мг/кг маси тіла. Через 4 год після цього вимірювали температуру тіла ректально та проводили поведінкові тести: «відкрите поле» (ВП) і тест примусового плавання (ТПП) за Порсолтом (Porsolt forced swimming test).

У тесті «відкрите поле» оцінювали локомоторну активність (кількість перетнутих квадратів), дослідницьку поведінку (вертикальні стійки, заглядання в отвори), а також емоційно-вегетативні реакції (грумінг, сечовипускання, дефекація). Ступінь блефароптозу визначали за чотирибальною шкалою: 0 – повіки не опущені; 1 – опущення на 25 %; 2 – на 50 %; 3 – понад 75 %; 4 – повне закриття очей.

Для оцінки дії препарату на емоційний компонент поведінки тварин з депресією, викликаною резерпіном, застосовували ТПП. Тест проводили у вертикальному циліндрі (висота – 120 см, діаметр – 55 см), заповненому водою з температурою 23–25 °С. Кожну тварину занурювали у воду окремо і спостерігали протягом 6 хв, фіксуючи час до першого епізоду іммобілізації, загальну тривалість нерухомості, кількість таких епізодів та піднирювань.

Тварин було випадково розподілено на такі групи:

1. Інтактний контроль (ІК) – отримували дистильовану воду.

2. Контроль патології (КП) – щури, яким вводили резерпін у дозі 4 мг/кг.

3. Група досліджуваного засобу (ДЗ) – трансбукальне введення препарату у дозі 35 мг/кг разом із резерпіном.

4. Група референтного препарату (РП) – моделювання депресії з трансбукальним введенням іміпраміну у дозі 15 мг/кг спільно з резерпіном.

Як референтний препарат застосовували іміпрамін (Imipramine hydrochloride, Sigma-Aldrich, США) – класичний трициклічний антидепресант, механізм дії якого пов'язаний з інгібуванням зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Препарат широко використовується як референтний засіб у доклінічних дослідженнях, зокрема у моноаміндефіцитних моделях, включно з резерпін-індукованою депресією [10].

Референтний препарат вводили трансбукально, аналогічно досліджуваному засобу, що забезпечувало зіставні умови надходження речовин та підвищувало коректність порівняння фармакологічних ефектів за обраними показниками (птоз/температура тіла/поведінкові тести).

Перевагами трансбукального введення є уникнення першого проходження через печінку (first-pass effect); менший стрес для тварини порівняно з ін'єкціями; легше за сублінгвальне введення у щурів; швидкий початок дії препарату [11]. Препарати розчиняли у фізіологічному розчині із загальним об'ємом 0,2 мл. Щура загортали у рушник, залишивши голову вільною, відкривали ротову порожнину за допомогою шпателя, мікропіпеткою вводили розчин у щічну кишеню (внутрішній простір між щогою та яснами), утримували щура кілька хвилин, щоб дати часу для всмоктування [12].

Статистичне оброблення цифрового матеріалу проводили методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм IBM SPSS Statistics 23 (США) і Microsoft Office Excel 2010. Для оцінки достовірності відмінностей між двома незалежними вибірками застосовували двосторонній t-критерій Стьюдента. Порівняння показників у межах однієї групи проводили з використанням парного t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

**Результати та їхнє обговорення.** Результати дослідження ректальної температури на моделі резерпін-індукованої депресії наведені в табл. 1.

Після введення резерпіну у щурів групи контрольної патології (КП) середнє значення ректальної температури зменшилося на 0,8 °С, що відповідає типовій реакції організму на дію симпатолітичних засобів. Отримані результати підтверджують фармакологічну валідність використаної резерпін-індукованої моделі депресії, яка відтворює стан моноамінового дефіциту та є чутливою до дії класичних антидепресантів.

Водночас у тварин інтактного контролю спостерігалася тенденція до підвищення температури на 0,3 °С,

Таблиця 1

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на ректальну температуру у щурів на моделі резерпін-індукованої депресії (n = 10; M ± m)

Групи тварин	Ректальна температура, °С		
	вихідна	через 4 год	різниця з вихідним значенням
ІК	37,6 ± 0,1	37,9 ± 0,1	+0,3 ± 0,1
КП	37,8 ± 0,1	37,0 ± 0,2	-0,8 ± 0,2*
ДЗ	37,7 ± 0,2	37,5 ± 0,3	-0,2 ± 0,2**
РП	37,4 ± 0,3	37,2 ± 0,2	-0,2 ± 0,3**

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  по відношенню до ІК; \*\* –  $p \leq 0,05$  по відношенню до КП.

що узгоджувалося з їхніми добовими біоритмами та залишалося в межах фізіологічної норми (табл. 1).

У щурів, яким вводили досліджуваний препарат, відзначали внутрішньогрупову тенденцію до зниження ректальної температури на  $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; при цьому різниця порівняно з температурною динамікою в інтактних тварин, зафіксованою у той самий часовий інтервал, становила  $-0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,05$ ). Аналогічне зменшення температури на  $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  спостерігалось і в групі іміпраміну, що розглядається як один із показників його антидепресивної активності.

На тлі введення резерпіну у тварин спостерігався виражений блефароптоз (рис.) – типовий соматовегетативний прояв моноаміндефіцитного стану, зумовлений виснаженням запасів біогенних амінів у структурах центральної нервової системи [13]. Застосування іміпраміну та досліджуваного засобу супроводжувалося тенденцією до зменшення вираженості блефароптозу відповідно у 2,8 і 1,8 рази порівняно з показниками групи КП. На відміну від тварин групи КП, у яких на фоні дії резерпіну відзначали майже максимальний рівень блефароптозу (3,8 бали), у жодного щура, що отримував іміпрамін або досліджуваний засіб, не спостерігали такого ступеня прояву моноамінового виснаження.

Отримані результати свідчать про те, що введення резерпіну ефективно індукує депресивноподібний стан у щурів, одним із характерних проявів якого є розвиток вираженого блефароптозу, зумовленого дефіцитом катехоламінів і серотоніну в центральній нервовій системі. Значне зниження ступеня блефароптозу у групі іміпраміну підтверджує його відому здатність відновлювати моноамінергічну нейротрансмісію та свідчить про валідність використаної експериментальної моделі [14]. Водночас виявлена тенденція до зменшення блефароптозу під впливом досліджуваного засобу може свідчити про наявність у нього антидепресивних властивостей, ймовірно пов'язаних із частковою корекцією моноамінового дисбалансу. Менша вираженість ефекту порівняно

з іміпраміном може вказувати як на інший механізм дії, так і на дозозалежні особливості фармакологічного впливу. Загалом зниження ступеня блефароптозу розглядається як позитивний прогностичний маркер нейропротекторної та антидепресивної активності досліджуваного засобу в умовах резерпін-індукованої депресії.

Результати аналізу поведінкових реакцій щурів у тесті ВП в умовах резерпін-індукованої депресії наведено в табл. 2. Введення резерпіну супроводжувалося суттєвими змінами поведінкової активності тварин групи КП, що виявлялося вираженим пригніченням рухової та орієнтовно-дослідницької діяльності. Зокрема локомоторна активність зменшувалася на 73 % порівняно з інтактними тваринами, орієнтовно-дослідницька активність – на 80 % ( $p < 0,05$ ), а сумарний показник усіх видів активності – на 71 % ( $p < 0,05$ ). Водночас сума емоційних реакцій (грумінг, дефекації, уринації) виявляла недостовірну тенденцію до підвищення на 17,9 %.

Такі зміни поведінки є типовими для депресивноподібного стану та відображають загальне пригнічення спонтанної рухової активності й зниження мотиваційно-дослідницьких реакцій. Вони узгоджуються з відомим механізмом дії резерпіну, який шляхом інгібування везикулярного транспорту моноамінів призводить до виснаження пулу катехоламінів і серотоніну в структурах головного мозку, що, своєю чергою, зумовлює розвиток афективних і моторних порушень [15].

Застосування досліджуваного засобу на тлі резерпін-індукованої депресії також супроводжувалося зниженням показників активності відносно інтактного контролю, однак ці зміни були менш вираженими, ніж у групі КП. Так, локомоторна активність зменшувалася на 55 % ( $p < 0,05$ ), орієнтовно-дослідницька – на 59 % ( $p < 0,05$ ), а сума емоційних реакцій – на 33 %. Отримані дані можуть свідчити про часткову корекцію депресивноподібних порушень, зокрема про збереження вищого рівня функціональної активності



Рис. Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином та іміпраміну на блефароптоз щурів із моделлю резерпін-індукованої депресії; \* –  $p < 0,05$  порівняно з групою контрольної патології (КП)

Таблиця 2

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на поведінку щурів на моделі резерпін-індукованої депресії у тесті «Відкрите поле» (n = 10; M ± m)

Групи тварин	Перетнуті квадрати	Вертикальні стійки та обстежені отвори	Емоційні реакції				Сума всіх активностей
			грумінг	болюси	уринації	сума	
ІК	36,9 ± 1,0	12,8 ± 0,9	1,2 ± 0,5	0,6 ± 0,2	1,0 ± 0,2	2,8 ± 0,6	51,7 ± 3,1
КП	10,1 ± 0,3*	2,5 ± 0,4*	1,6 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,2	3,3 ± 0,8	15,0 ± 0,9*
ДЗ	16,5 ± 0,6**	5,3 ± 0,3**	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,3 ± 0,1*	2,2 ± 0,5	23,8 ± 0,6**
РП	27,2 ± 0,7**	8,7 ± 0,4**	1,4 ± 0,6	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	3,0 ± 0,6	38,5 ± 0,4**

Примітка: \* – p ≤ 0,05 по відношенню до ІК; \*\* – p ≤ 0,05 по відношенню до КП.

центральної нервової системи порівняно з неліковою патологією.

У групі тварин, які отримували референтний препарат іміпрамін, спостерігалось зниження локомоторної активності на 26 % (p < 0,05), орієнтовно-дослідницької активності – на 32 % (p < 0,05), а сумарного показника всіх видів активності – на 25 % (p < 0,05) відносно інтактного контролю. Зменшення вираженості поведінкових порушень у цій групі підтверджує антидепресивну активність іміпраміну та валідність обраної експериментальної моделі.

Порівняльний аналіз поведінкових показників свідчить, що досліджуваний засіб, подібно до іміпраміну, послаблює негативний вплив резерпіну на рухову та орієнтовно-дослідницьку активність щурів, хоча й поступається референтному препарату за вираженістю ефекту. Це може вказувати на наявність у досліджуваного засобу потенційних антидепресивних властивостей, реалізація яких, імовірно, пов'язана з модулюванням моноамінергічної нейротрансмісії або залученням вторинних нейрохімічних механізмів. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальших досліджень для детальнішого з'ясування механізмів дії та оптимізації дозового режиму препарату.

Результати тесту плавання за Порсолтом наведено в табл. 3. На тлі резерпіну депресивна поведінка щурів виявлялась тенденційним зменшенням латентного часу іммобілізації тварин в 1,6 рази, збільшенням загальної тривалості іммобілізації в 2 рази та середньої тривалості іммобілізації у 3,8 рази (p < 0,05).

У тварин групи іміпраміну відбувалось статистично значуще поліпшення показників: латентний час іммобілізації зростав до рівня інтактних тварин, перевершуючи показник тварин групи КП в 1,5 рази (p < 0,05), при цьому загальна тривалість іммобілізації скорочувалась щодо КП в 1,7 рази. Середня тривалість одного епізоду іммобілізації знижувалась в 2,5 рази відносно групи КП (p < 0,05), що свідчить про антидепресивну дію іміпраміну.

На тлі застосування ДЗ виявлено послаблення депресогенної дії резерпіну. Латентний час настання іммобілізації достовірно збільшувався на 14 % порівняно з групою КП (p < 0,05). Загальна та середня тривалість іммобілізації зменшувалися відносно КП відповідно на 34 та 44 % (p < 0,05).

Кількість іммобілізацій мала тенденцію до збільшення, проте статистично значущих відмінностей відносно КП не виявлено (p > 0,05).

Окрім вищенаведених показників, у цьому тесті визначали менш застосовуваний параметр – кількість пірнань щурів (спроб досліджень дна експериментальної установки) як показник когнітивної активності, тобто спроб пошуку альтернативних шляхів вивільнення. На тлі введення резерпіну цей показник зменшувався на 56 % порівняно з інтактним контролем, що відповідає типовій для депресивного стану поведінковій безпорадності. Застосування ДЗ сприяло підвищенню кількості пірнань у 2,7 рази відносно КП, однак статистичної достовірності не досягнуто (p > 0,05). Показники у групі РП також не відрізнялися достовірно від КП.

Таблиця 3

Вплив таблеток з півонії коренів екстрактом сухим, L-триптофаном і гліцином на показники тесту плавання за Порсолтом у щурів з моделлю резерпін-індукованої депресії (n = 10; M ± m)

Групи тварин	Латентний час іммобілізації, с	Загальна тривалість іммобілізації, с	Кількість іммобілізацій	Середня тривалість іммобілізації, с	Пірнання, спроб
ІК	110,2 ± 1,0	71,0 ± 1,4	8,15 ± 0,5	8,0 ± 1,0	1,13 ± 0,1
КП	68,5 ± 0,4*	136,8 ± 0,8*	4,16 ± 0,4*	30,1 ± 0,6*	0,50 ± 0,2
ДЗ	78,0 ± 0,5**	90,4 ± 0,6**	4,83 ± 0,3	17,0 ± 0,2**	1,33 ± 0,4
РП	104,1 ± 0,6**	79,1 ± 0,4**	5,00 ± 0,2	12,2 ± 0,6**	1,17 ± 0,3

Примітка: \* – p ≤ 0,05 по відношенню до ІК; \*\* – p ≤ 0,05 по відношенню до КП.

Отримані результати свідчать про наявність антидепресивноподібної активності досліджуваного засобу в умовах резерпін-індукованої депресії. Відомо, що резерпін, інгібуючи везикулярний моноаміновий транспортер (VMAT), спричиняє виснаження запасів серотоніну, норадреналіну та дофаміну в структурах головного мозку. Це призводить до формування поведінкових проявів, характерних для депресивного стану, зокрема скорочення латентного періоду активності та збільшення тривалості іммобілізації у тесті примусового плавання за Порсолтом [16].

На тлі застосування досліджуваного засобу спостерігалось достовірне збільшення латентного часу настання іммобілізації та зменшення загальної й середньої тривалості іммобілізації порівняно з групою контрольної патології ( $p < 0,05$ ). Зазначені зміни можуть свідчити про послаблення проявів поведінкової безпорадності та підвищення стрес-резистентності тварин. Подібна динаміка є типовою для засобів із потенційною антидепресивною активністю.

Відсутність статистично значущих змін щодо кількості іммобілізацій може вказувати на те, що досліджуваний препарат переважно впливає на тривалість пасивної поведінки, а не на частоту переходів між активною та пасивною фазами. Це узгоджується з припущенням про переважний вплив на емоційно-мотиваційний компонент поведінки.

Зменшення кількості пірнень на тлі введення резерпіну підтверджує розвиток стану поведінкової безпорадності та зниження дослідницької активності. Тенденція до збільшення цього показника після застосування препарату може свідчити про часткове відновлення когнітивно-пошукової активності, однак відсутність статистичної достовірності не дозволяє робити остаточні висновки щодо вираженого прокогнітивного ефекту.

Виявлений антидепресивноподібний ефект, ймовірно, зумовлений поєднаним впливом компонентів препарату на різні нейромедіаторні системи центральної нервової системи.

L-триптофан є незамінною амінокислотою та попередником серотоніну (5-гідрокситриптаміну). Оскільки резерпін спричиняє виснаження моноамінів, підвищення доступності L-триптофану може сприяти посиленню біосинтезу серотоніну в серотонінергічних нейронах і частковому відновленню нейромедіаторного балансу. Це, ймовірно, зумовлює збільшення латентного часу іммобілізації та зменшення її загальної тривалості [17].

Крім серотонінергічної дії, L-триптофан бере участь у кінуреніновому шляху метаболізму, метаболіти якого здатні впливати на глутаматергічну нейротрансмісію та процеси нейропластичності. Баланс між нейротоксичними та нейротекторними метаболітами кінуренінового шляху відіграє важливу роль у патогенезі афективних розладів, тому його нормалізація може бути одним із додаткових механізмів антидепресивної активності.

Гліцин є інгібіторним нейромедіатором у спинному мозку та стовбурі мозку та водночас виступає

ко-агоністом NMDA-рецепторів у структурах головного мозку. Порушення глутаматергічної нейротрансмісії відіграє важливу роль у патогенезі депресії, а модуляція NMDA-рецепторів розглядається як перспективна фармакологічна стратегія [18-20]. Регуляція глутаматергічної передачі сприяє відновленню нейропластичності, підвищенню синаптичної ефективності та покращанню адаптації до стресових впливів.

Крім того, гліцин виявляє нейропротекторні та мембраностабілізуючі властивості, зменшує прояви ексайтотоксичності та може позитивно впливати на когнітивні функції. Виявлена тенденція до підвищення кількості пірнень частково може відображати саме модулювальний вплив гліцину на когнітивно-пошукову активність.

На відміну від іміпраміну, який характеризується вираженим стимулювальним компонентом фармакологічної дії, досліджувана композиція теоретично може забезпечувати більш м'який нейрометаболический, седативний та анксиолітичний ефект із помірним тимолептичним компонентом, що потенційно може бути перевагою в лікуванні тривожно-депресивних станів.

Отже, сумарний ефект поєднання L-триптофану, гліцину та біологічно активних компонентів екстракту півонії, ймовірно, реалізується через багатовекторний вплив на серотонінергічну та глутаматергічну нейромедіаторні системи, а також через потенційне зниження рівня стрес-індукованих нейрохімічних порушень. Такий комплексний механізм може пояснювати помірну, але стабільну антидепресивноподібну активність препарату в умовах резерпін-індукованої депресії.

#### Висновки

1. Установлено, що нові комбіновані таблетки, до складу яких входять сухий екстракт коренів півонії, L-триптофан та гліцин, виявляють антидепресивноподібну активність у щурів на моделі резерпін-індукованої депресії.

2. Досліджуваний засіб достовірно послаблював основні прояви депресивноподібного стану, зокрема гіпотермію, блефароптоз і порушення поведінкової активності в тестах «відкрите поле» та примусового плавання.

3. За вираженістю антидепресивного ефекту досліджуваний препарат поступався іміпраміну, проте забезпечував часткову корекцію поведінкових та соматовегетативних проявів депресивноподібного стану, зокрема гіпотермії, блефароптозу та порушень рухової і дослідницької активності, що свідчить про наявність у нього потенційних антидепресивних властивостей.

4. Отримані результати підтверджують доцільність подальшого поглибленого вивчення комбінованого препарату як перспективного засобу для розроблення нових лікарських форм з антидепресивною дією.

**Перспективи подальших досліджень передбачають:** поглиблене доклінічне вивчення антидепресивної дії комбінованого препарату з використанням інших експериментальних моделей депресії, зокрема

моделей хронічного стресу. Доцільним є дослідження механізмів дії препарату з акцентом на вплив на моноамінергічні системи, нейрозапалення та оксидативний стрес. Подальші роботи мають бути спрямовані на оптимізацію дозового режиму, оцінку безпеки за тривалого застосування та порівняння ефективності

з антидепресантами різних фармакологічних груп. Отримані результати можуть слугувати експериментальним обґрунтуванням для подальшого розроблення нових комбінованих лікарських засобів з антидепресивною та нейрометаболічною дією.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Malhi G. S., Mann J. J. Depression. *Lancet*. 2018. Vol. 392(10161). P. 2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
2. Walker E. R., McGee R. E., Druss B. G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015. Vol. 72(4). P. 334–341. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502.
3. Systematic Review and Meta-analysis: The Prevalence of Mental Illness in Child and Adolescent Refugees and Asylum Seekers / R. Blackmore et al. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*. 2020. Vol. 59(6). P. 705–714. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.11.011.
4. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani et al. *Lancet*. 2018. Vol. 391(10128). P. 1357–1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
5. The Tryptophan Catabolite or Kynurenine Pathway in a Major Depressive Episode with Melancholia, Psychotic Features and Suicidal Behaviors: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. F. Almula et al. *Cells*. 2022. Vol. 11(19). P. 3112. DOI: 10.3390/cells11193112.
6. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis / T. A. Jenkins et al. *Nutrients*. 2016. Vol. 8(1). P. 56. DOI: 10.3390/nu8010056.
7. Efficacy of paeoniflorin on models of depression: A systematic review and meta-analysis of rodent studies / X.-L. Wang et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2022. Vol. 290. P. 115067. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115067.
8. The Underlying Mechanism of Paeonia lactiflora Pall. in Parkinson's Disease Based on a Network Pharmacology Approach / W. Du et al. *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 581984. DOI: 10.3389/fphar.2020.581984.
9. Planchez B., Surget A., Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J. Neural. Transm.* 2019. Vol. 126(11). P. 1383–1408. DOI: 10.1007/s00702-019-02084-y.
10. Cryan J. F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 9(4). P. 326–357. DOI: 10.1038/sj.mp.4001457.
11. Onishi H., Sakata O. Absorption behavior of etilefrine after buccal administration in rats. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018. Vol. 550(1-2). P. 14–23. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.08.009.
12. Bahraminejad S., Almoazen H. Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17(8). P. 1073. DOI: 10.3390/pharmaceutics17081073.
13. Cryan J. F., Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiatry*. 2004. Vol. 9(4). P. 326–357. DOI: 10.1038/sj.mp.4001457.
14. Krishnan V., Nestler E. J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008. Vol. 455(7215). P. 894–902. DOI: 10.1038/nature07455.
15. Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. 2005. Vol. 52(2). P. 90–110. DOI: 10.1159/000087097.
16. Porsolt R. D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressive treatments. *Nature*. 1977. Vol. 266(5604). P. 730–732. DOI: 10.1038/266730a0.
17. Strasser B., Gostner J. M., Fuchs D. Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016. Vol. 19(1). P. 55–61. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000237.
18. Duman R. S., Sanacora G., Krystal J. H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*. 2019. Vol. 102(1). P. 75–90. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.013.
19. Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012. Vol. 62(1). P. 63–77. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
20. Zanos P., Gould T. D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*. 2018. Vol. 23(4). P. 801–811. DOI: 10.1038/mp.2017.255.

### REFERENCES

1. Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet*, 392(10161), 2299–2312. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
2. Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
3. Blackmore, R., Gray, K. M., Boyle, J. A., Fazel, M., Ranasinha, S., Fitzgerald, G., Misso, M., & Gibson-Helm, M. (2020). Systematic Review and Meta-analysis: The Prevalence of Mental Illness in Child and Adolescent Refugees and Asylum Seekers. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 59(6), 705–714. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.11.011>
4. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
5. Almula, A. F., Thipakorn, Y., Vasupanrajit, A., Tunvirachaisakul, C., Oxenkrug, G., Al-Hakeim, H. K., & Maes, M. (2022). The Tryptophan Catabolite or Kynurenine Pathway in a Major Depressive Episode with Melancholia, Psychotic Features and Suicidal Behaviors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*, 11(19), 3112. <http://doi.org/10.3390/cells11193112>

6. Jenkins, T. A., Nguyen, J. C. D., Polglaze, K. E., & Bertrand, P. P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8(1), 56. <http://doi.org/10.3390/nu8010056>
7. Wang, X.-L., Wang, Y.-T., Guo, Z.-Y., Zhang, N.-N., Wang, Y.-Y., Hu, D., Wang, Z.-Z., & Zhang, Y. (2022). Efficacy of paeoniflorin on models of depression: A systematic review and meta-analysis of rodent studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 290, 115067. <http://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115067>
8. Du, W., Liang, X., Wang, S., Lee, P., & Zhang, Y. (2020). The Underlying Mechanism of *Paeonia lactiflora* Pall. in Parkinson's Disease Based on a Network Pharmacology Approach. *Front. Pharmacol.*, 11, 581984. <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.581984>
9. Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J. Neural. Transm.*, 126(11), 1383–1408. <http://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
10. Cryan, J. F., & Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol. Psychiatry*, 9(4), 326–357. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001457>
11. Onishi, H., & Sakata, O. (2018). Absorption behavior of etilefrine after buccal administration in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 550(1-2), 14–23. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.009>
12. Bahraminejad, S., & Almoazen, H. (2025). Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*, 17(8), 1073. <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081073>
13. Cryan, J. F., & Mombereau, C. (2004). In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Molecular Psychiatry*, 9(4), 326–357. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4001457>
14. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902. <http://doi.org/10.1038/nature07455>
15. Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52(2), 90–110. <http://doi.org/10.1159/000087097>
16. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressive treatments. *Nature*, 266(5604), 730–732. <http://doi.org/10.1038/266730a0>
17. Strasser, B., Gostner, J. M., & Fuchs, D. (2016). Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 19(1), 55–61. <http://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000237>
18. Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron*, 102(1), 75–90. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
19. Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63–77. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
20. Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 801–811. <http://doi.org/10.1038/mp.2017.255>

---

**Відомості про авторів:**

**Н. М. Кононенко**, доктор медичних наук, професор кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [kononenkonn76@gmail.com](mailto:kononenkonn76@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

**Р. Т. Мірзалієв**, аспірант кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [sport@nuph.edu.ua](mailto:sport@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6716-2272>

**Information about the authors:**

**N. M. Kononenko**, Doctor of Medicine (Dr. habil.), Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine E-mail: [kononenkonn76@gmail.com](mailto:kononenkonn76@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

**R. T. Mirzaliyev**, PhD student of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine E-mail: [sport@nuph.edu.ua](mailto:sport@nuph.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6716-2272>

Дата першого надходження: 17.02.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

УДК 615.322:615.26

<https://doi.org/10.24959/nphj.26.208>

Н. П. Половко, Н. Ю. Бевз

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Отримання і дослідження складу водної витяжки шандри звичайної

**Мета** – попереднє вивчення фітохімічного складу водної витяжки трави шандри звичайної з допомогою хімічних реакцій та фізико-хімічних методів.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження була подрібнена трава шандри звичайної. Екстрагування проводили водою очищеною настоюванням на водяній бані з подальшим охолодженням. Аналітичні дослідження проводили відповідними реакціями ідентифікації, методом тонкошарової хроматографії на хроматографічних пластинках Silica gel 60 фірми «Merck», спектрофотометричні випробування здійснювали на спектрофотометрі Evolution 60s з використанням реактивів, що відповідають вимогам ДФУ.

**Результати та їхнє обговорення.** Хімічними реакціями ідентифікована наявність у водній витяжці трави шандри звичайної речовин флавоноїдної будови, фенолів, дубильних речовин та вуглеводнів. Методом ТШХ ідентифіковані таніни, схожі за будовою до пірогалолу, полісахариди, схожі за структурою з фруктозою, флавоноїди, більшість з яких подібні до рутину та гідроксикоричні кислоти, більшість з яких схожа з хлорогеновою кислотою.

**Висновки.** На підставі результатів дослідження у водній витяжці шандри звичайної кольоровими реакціями та методом ТШХ методом ідентифіковані поліфенольні сполуки, флавоноїди, таніни і полісахариди. Спектрофотометричним методом встановлено, що екстрагування сировини водою забезпечує вилучення флавоноїдів та речовин поліфенольної будови.

Отримані результати підтверджують перспективність подальших досліджень з розроблення технології водного екстракту та доцільність його подальшого фармакологічного вивчення як потенційного джерела антиоксидантних і протизапальних засобів.

**Ключові слова:** шандра звичайна; екстракція; спектрофотометрія; поліфенольні сполуки; флавоноїди.

N. P. Polovko, N. Yu. Bezv

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### Obtaining and studying the composition of the common horehound herb water extract

**Aim.** To carry out a preliminary study of the phytochemical composition of the water extract of common horehound (*Marrubium vulgare*) herb using chemical reactions and physicochemical methods.

**Materials and methods.** The study object was the crushed herb of common horehound. The extraction was performed with purified water by infusion in a water bath followed by cooling. The analytical studies were carried out using the appropriate identification reactions, thin-layer chromatography (TLC) on Silica gel 60 chromatographic plates (Merck), and the spectrophotometric analysis was performed on an Evolution 60s spectrophotometer using reagents meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU).

**Results.** Chemical reactions confirmed the presence of substances with the flavonoid structure, phenols, tannins, and carbohydrates in the common horehound herb water extract. Using the TLC method, tannins that were similar in structure to pyrogallol, polysaccharides that were similar in structure to fructose, flavonoids, most of which were similar to rutin, and hydroxycinnamic acids, most of which were similar to chlorogenic acid, were identified.

**Conclusions.** Based on the results of the study, polyphenolic compounds, flavonoids, tannins, and polysaccharides have been identified in the common horehound water extract using color reactions and the TLC method. The spectrophotometric analysis has shown that the extraction of the raw material with water gives the yield of flavonoids and polyphenolic compounds. The results obtained confirm the prospects for further research aimed at developing the technology of the water extract and the feasibility of its further pharmacological study as a potential source of antioxidant and anti-inflammatory agents.

**Keywords:** common horehound; extraction; spectrophotometry; polyphenolic compounds; flavonoids.

**Вступ.** Трава шандри звичайної (*Marrubium vulgare* L.) характеризується наявністю ефірної олії, марубіну, який належить до класу гіркот, флавоноїдів типу флаванів і флавонолів, а також фенілетових ефірів [1, 2].

Із різних видів шандри отримують та досліджують етанольні, метанольні та водні екстракти [3-7]. Різноманітний склад біологічно активних речовин обумовив пошук антиоксидантних, гепатопротекторних,

антипроліферативних, протизапальних, антидіабетичних та антимікробних властивостей цієї сировини [8-10]. На цьому етапі дослідження для екстрагування біологічно активних сполук (БАС) із шандри звичайної використовували воду очищену, екстракцію проводили методом настоювання [11-12].

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження була повітряно-суха подрібнена трава, що складається із суміші стебел, листя, бутонів і квітів шандри звичайної

(*Marrubium vulgare*). Сировину збирали під час цвітіння, сушили за температури навколишнього середовища 20-24°C і використовували для хімічного та технологічного аналізу.

Для екстрагування біологічно активних сполук із сировини використовували воду очищену. Водну витяжку отримували шляхом настоювання сировини на водяній бані за співвідношення 1:10 з урахуванням коефіцієнта водопоглинання протягом 15 хв з подальшим настоюванням з охолодженням протягом 45 хв. Далі витяжку проціджували, сировину відтискали і доводили водою очищеною до необхідного об'єму.

Для ідентифікації БАС використовували метод тонкошарової хроматографії з використанням ТШХ пластинок Silica gel 60 фірми «Merk». Кількісне визначення БАС здійснювали спектрофотометрично у видимому діапазоні на спектрофотометрі Evolution 60s. Для здійснення досліджень були використані мірний посуд та реактиви, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України [13].

#### **Методика визначення танінів і полісахаридів:**

*Випробовуваний розчин:* 1,0 мл витяжки поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл і доводять до об'єму водою.

*Розчин порівняння:* 2,5 мг пірогалолу Р, 2,5 мг фруктози Р розчиняють у 2,5 мл метанолу Р.

*Пластинка:* ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р.

*Рухома фаза:* вода Р – мурашина кислота безводна Р – етилацетат Р (5:10:85).

*Об'єм проби:* на лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробовуваного розчину (на відстані 1,5 см від краю), 5 мкл розчину порівняння, смугами.

*Відстань, що має пройти рухома фаза:* 10 см від лінії старту.

*Висушування:* на повітрі, до зникнення запаху розчинника (сушать у витяжній шафі).

*Виявлення:* обробляють анісового альдегіду розчином Р, нагрівають за температури 100-105°C протягом 5 хв до проявлення плям. Переглядають за денного світла.

На хроматограмі досліджуваного зразка проявляється зона зеленувато-синього кольору на рівні зони розташування фруктози і коричнева зона на рівні зони розташування пірогалолу. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть проявлятися й інші зони.

#### **Методика визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот:**

1,0 мл витяжки поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл і доводять до об'єму 40 % спиртом етиловим. Приготування розчину порівняння: 1 мг рутину, 5 мг кверцетину, 5 мг хлорогенової кислоти і 5 мг кавової кислоти розчиняють у 10 мл метанолу. На лінію старту ТШХ-пластинка із шаром силікагелю Р, наносять смугами 10 мкл випробовуваного розчину та 5 мкл розчину порівняння, поміщають у систему розчинників бутанол Р – оцтова кислота безводна Р – вода Р (4:1:2), коли фронт розчинників

пройде 10 см, пластинки висушують на повітрі до зникнення запаху розчинника протягом 30 хв, обробляють 5 % розчином алюмінію хлориду в метанолі, висушують у потоці теплого повітря і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі досліджуваного зразка проявляється жовтаво-зеленувата флуоресційна зона на рівні зони розташування рутину. На хроматограмі випробовуваного розчину можуть проявлятися й інші зони.

#### **Кількісний вміст суми поліфенолів визначали за такою методикою:**

*Випробовуваний розчин.* 0,1 г витяжки поміщають у мірну колбу місткістю 20,0 мл, додають 0,1 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу, 2 мл насиченого розчину натрію карбонату, доводять об'єм водою до мітки та перемішують.

*Розчин порівняння.* 0,020 г пірогалолу поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 25 мл води та доводять розчин тим же розчинником до мітки. 0,1 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 20,0 мл, додають 0,1 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу, 2 мл насиченого розчину натрію карбонату, доводять об'єм водою до мітки та перемішують.

*Компенсаційний розчин.* Вода.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 710 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Загальний вміст фенольних сполук (X, мг) у перерахунку на пірогалол обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 20,0 \cdot 0,1 \cdot B}{A_0 \cdot m_n \cdot 50,0 \cdot 20,0 \cdot 100} = \frac{A \cdot m_0 \cdot 0,1 \cdot B}{A_0 \cdot m_n \cdot 50,0 \cdot 100},$$

де  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину;  $A_0$  – оптична густина розчину стандартного зразка пірогалолу;  $B$  – вміст пірогалолу в стандартному зразку, %;  $m_0$  – маса наважки пірогалолу, мг;  $m_n$  – маса наважки витяжки, мг.

Вміст суми речовин поліфенольної будови у перерахунку на пірогалол у 1,0 г витяжки має бути не менше 17,0 мг.

#### **Кількісний вміст суми флавоноїдів проводили методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці після взаємодії з розчином алюмінію (III) хлориду в оцтовокислому середовищі за такою методикою:**

*Випробовуваний розчин.* 1,0 г витяжки поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл і доводять об'єм розчину 40 % спиртом етиловим до мітки. 5,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 1,0 мл розчину 20 г/л алюмінію хлориду в метанолі, доводять об'єм 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної у метанолі до мітки та перемішують.

*Розчин порівняння.* 0,100 г лютеоліну поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 50 мл метанолу та доводять розчин тим же розчинником до мітки. 2,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 1,0 мл розчину

20 г/л алюмінію хлориду в метанолі, об'єм 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної у метанолі до мітки та перемішують.

*Компенсаційний розчин.* 5,0 мл випробовуваного розчину доводять розчином 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної у метанолі до об'єму 25,0 мл.

Оптичну густина забарвлених випробовуваного розчину і розчину порівняння вимірюють через 30 хв після приготування за довжини хвилі 396 нм відносно компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів ( $X$ , мг) на 1 мл витяжки у перерахунку на лютеолін обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 50,0 \cdot 25,0 \cdot 2,0 \cdot B}{A_0 \cdot V \cdot 5,0 \cdot 100,0 \cdot 25,0 \cdot 100} = \frac{A \cdot m_0 \cdot B}{A_0 \cdot V \cdot 5 \cdot 100},$$

де  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину;  $A_0$  – оптична густина розчину стандартного зразка лютеоліну;  $m_0$  – маса наважки лютеоліну, мг;  $B$  – вміст лютеоліну в стандартному зразку, %;  $V$  – об'єм витяжки, взятий для аналізу, мл.

Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін у 1,0 мл витяжки має бути не менше 19,0 мг.

**Результати та їхнє обговорення.** У результаті проведених досліджень було отримано водну витяжку з трави шандри звичайної (*Marrubium vulgare* L.) методом настоювання з використанням очищеної води як екстрагенту. Застосована технологія екстрагування забезпечила вилучення основних груп БАС, характерних для цієї лікарської рослинної сировини.

Фармакологічна активність лікарської рослинної сировини обумовлена комплексом БАС рослини. Попередній фітохімічний склад настою *шандри звичайної* (*Marrubium vulgare*) вивчали хімічними реакціями за описаними в літературі методиками [14].

Якісний фітохімічний аналіз свідчить про наявність речовин флавоноїдної будови (позитивні реакції ціанідинової проби, взаємодії з 10% спиртовим розчином калію гідроксиду, мінеральними кислотами), поліфенольних сполук і дубильних речовин (реакція з 2 % розчином заліза (III) хлориду) і вуглеводи (осад червоного кольору з мідно-тарtratним реактивом) [14].

Методом тонкошарової хроматографії підтверджено наявність у водній витяжці шандри звичайної кількох груп БАС. Під час визначення танінів і полісахаридів на хроматограмі досліджуваного зразка виявлено зону зеленувато-синього кольору, що відповідає зоні фруктози, а також коричневу зону на рівні стандарту пірогалолу, що свідчить про присутність полісахаридів і конденсованих фенольних сполук. Додаткові зони на хроматограмі вказують на складний багатокомпонентний характер витяжки.

Під час ідентифікації флавоноїдів і гідроксикоричних кислот в УФ-світлі ( $\lambda = 365$  нм) після оброблення алюмінію хлоридом на хроматограмі досліджуваного зразка спостерігалася жовтаво-зеленкувата флуоресційна зона, що збігається за  $R_f$  із зоною рутину. Це підтверджує наявність у складі настою сполук флавоноїдної природи. Також виявлено додаткові флуоресційні зони, які можуть відповідати іншим фенольним сполукам, зокрема похідним гідроксикоричних кислот.

Для попереднього встановлення БАС, що переходять у воду, вивчали характер абсорбційного спектра поглинання настою в ділянці довжин хвиль від 220 до 450 нм (рис. 1).

Наявність пологого максимуму за довжин хвиль 271-276 нм, який збігається з максимумом поглинання 0,0016% водного розчину галоїчної кислоти (270 нм), може свідчити про наявність речовин поліфенольної структури у досліджуваному зразку, плече в ділянці від 319 до 324 нм – про наявність гідроксикоричних кислот.

Загальний вміст поліфенольних сполук визначали за допомогою реакції взаємодії з реактивом Фоліна-Чокальтеу (фосфорно-молібденово-вольфрамовий реактив) за методикою, описаною в літературі [15]. Реакцію проводили в присутності насиченого розчину натрію карбонату за довжини хвилі 710 нм, що відповідає максимуму поглинання 0,002% розчину пірогалолу в цих умовах (рис. 2).

Під час визначення кількості речовин флавоноїдної будови реєстрували абсорбційний спектр поглинання отриманого забарвленого розчину водної

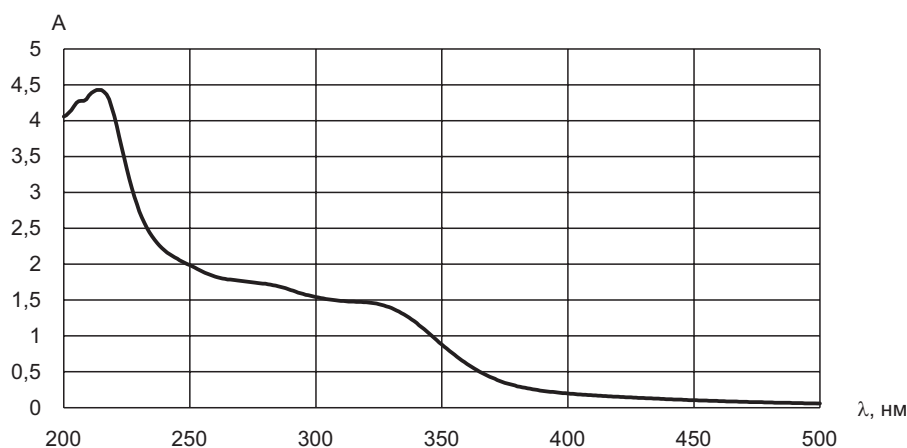


Рис. 1. Абсорбційний спектр поглинання водної витяжки, розведеної водою 0,4 г до 100 мл

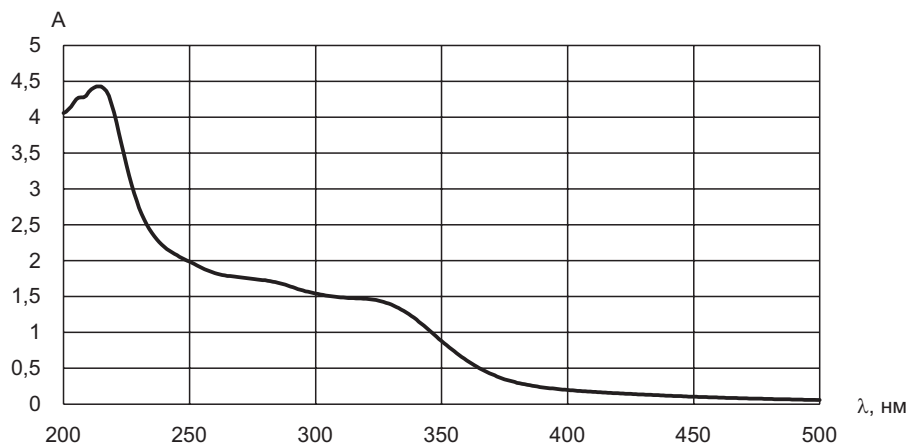


Рис. 2. Абсорбційні спектри поглинання водного розчину витяжки і 0,0002% розчину пірогалолу після реакції з реактивом Фоліна-Чокальтеу

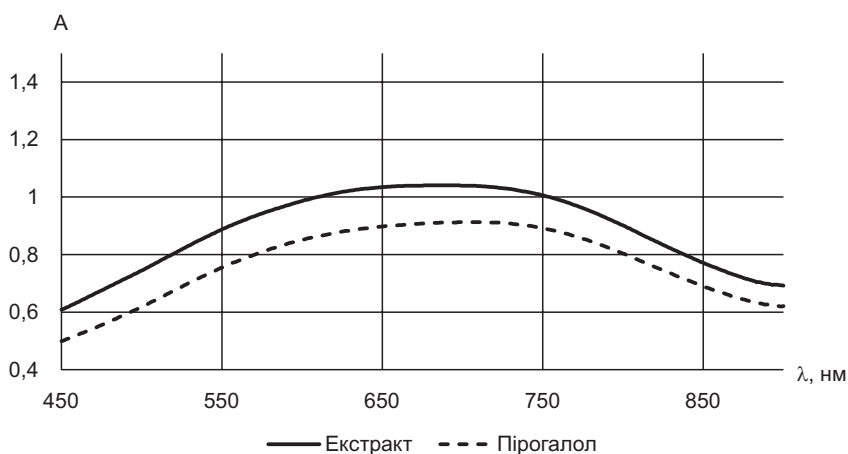


Рис. 3. Абсорбційні спектри поглинання розчину витяжки і СЗ лютеоліну після реакції з розчином алюмінію хлориду в оцтовокислому середовищі

витяжки шандри звичайної після взаємодії з розчином алюмінію (III) хлоридом в оцтовокислому середовищі.

Було визначено, що спектр поглинання характеризується наявністю доволі пологого максимуму за довжин хвилі 396 нм, що лежить у межах положення максимуму розчину лютеоліну, отриманого в цих умовах 396 нм (рис. 3).

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** На підставі результатів дослідження у водній витяжці шандри звичайної кольоровими реакціями та методом ТШХ методом ідентифіковані поліфенольні сполуки, флавоноїди, таніни і полісахариди.

Спектрофотометричним методом встановлено, що екстрагування сировини водою забезпечує вилучення флавоноїдів та речовин поліфенольної будови.

Отже, проведені дослідження показали, що водна витяжка шандри звичайної характеризується наявністю та значним вмістом поліфенольних сполук, флавоноїдів, танінів і полісахаридів. Отримані результати підтверджують перспективність подальшого дослідження з розроблення технології виготовлення водного екстракту та доцільність його подальшого фармакологічного вивчення як потенційного джерела антиоксидантних і протизапальних засобів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Marrubium vulgare L.: A Phytochemical and Pharmacological Overview / M. Aćimović et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25(12). P. 2898. DOI: 10.3390/molecules25122898.
- A taxonomical, morphological and pharmacological review of Marrubium vulgare L., an old medicinal plant in Iran / M. Ahvazi et al. *J. Med. Plants*. 2018. Vol. 17(65). URL: [https://applications.emro.who.int/imemrf/J\\_Med\\_Plants/J\\_Med\\_Plants\\_2018\\_17\\_65\\_7\\_24.pdf](https://applications.emro.who.int/imemrf/J_Med_Plants/J_Med_Plants_2018_17_65_7_24.pdf) (Date of access: 15.01.2026).
- Isolation, identification and activity of natural antioxidants from horehound (Marrubium vulgare L.) cultivated in Lithuania / A. Pukalskas et al. *Food. Chem.* 2012. Vol. 130. P. 695–701.
- Neamah S. I., Sarhan I. A., Al-Shayea O. N. Extraction and evaluation of the anti-inflammatory activity of six compounds of Marrubium vulgare L. *Biosci. Res.* 2018. Vol. 15. P. 2393–2400.

5. Marrubium vulgare L. leaves extract: Phytochemical composition, antioxidant and wound healing properties / B. Amri et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22(11). P. 1851. DOI: 10.3390/molecules22111851.
6. Optimization of extraction conditions of some phenolic compounds from white horehound (*Marrubium vulgare* L.) leaves / K. Bouterfas et al. *Int. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 4(4). P. 292–308.
7. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium vulgare* / S. Sahnaz et al. *J. Ethnopharmacol.* 2002. Vol. 79(3). P. 389–392. DOI: 10.1016/s0378-8741(01)00415-9.
8. Moussouni L., Benhanifia M., Ayad A. In-vitro Anthelmintic Effects of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Marrubium vulgare* Leaves Against Bovine Digestive Strongyles. *Turkiye Parazit. Derg.* 2018. Vol. 2(4). P. 262–267. DOI: 10.5152/tpd.2018.5972.
9. Assessment of methanolic extract of *Marrubium vulgare* for anti-inflammatory, analgesic and anti-microbiologic activities / P. M. Kanyonga et al. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011. Vol. 3(1). P. 199–204. DOI: 10.3390/molecules25122898.
10. Обґрунтування вибору екстрагенту для отримання вилучень наземної частини леспедеці двоколірної / К. С. Кисельова та ін. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 58–65.
11. Development of the composition of aqueous extract of *Lespedeza bicolor* and gel with extract and mangiferin / M. Yaromiy et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2025. Vol. 53(1). P. 4–13.
12. 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.
13. Yadav R. N. S., Agarwala M. Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology*. 2011. Vol. 2(12). P. 10–14.
14. Aiyegeoro O. A., Okoh A. I. Preliminary phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of aqueous extract of *Helichrysum longifolium* DC. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2010. Vol. 10. P. 21. DOI: 10.1186/1472-6882-10-21.

## REFERENCES

1. Acimovic, M., Jeremic, K., Salaj, N., Gavaric, N., Kiprovski, B., Sikora, V., & Zeremski, T. (2020). *Marrubium vulgare* L.: A Phytochemical and Pharmacological Overview. *Molecules*, 25(12), 2898. <http://doi.org/10.3390/molecules25122898>.
2. Ahvazi, M., Balali, G. R., Jamzad, Z., & Saeidi, H. (2018) A taxonomical, morphological and pharmacological review of *Marrubium vulgare* L., an old medicinal plant in Iran. *J. Med. Plants*, 17(65). [https://applications.emro.who.int/imemrf/J\\_Med\\_Plants/J\\_Med\\_Plants\\_2018\\_17\\_65\\_7\\_24.pdf](https://applications.emro.who.int/imemrf/J_Med_Plants/J_Med_Plants_2018_17_65_7_24.pdf)
3. Pukalskas, A., Venskutonis, P. R., Salido, S., De Waard, P., & Van Beek, T. (2012). Isolation, identification and activity of natural antioxidants from horehound (*Marrubium vulgare* L.) cultivated in Lithuania. *Food Chem.*, 130, 695–701.
4. Neamah, S. I., Sarhan, I. A., & Al-Shayea, O. N. (2018) Extraction and evaluation of the anti-inflammatory activity of six compounds of *Marrubium vulgare* L. *Biosci. Res.*, 15, 2393–2400.
5. Amri, B., Martino, E., Vitulo, F., Corana, F., Bettaieb-Ben Kaab, L., Rui, M., Rossi, D., Mori, M., Rossi, S., & Collina, S. (2017) *Marrubium vulgare* L. leaves extract: Phytochemical composition, antioxidant and wound healing properties. *Molecules*. 22(11), 1851. <http://doi.org/10.3390/molecules22111851>
6. Bouterfas, K., Mehdadi, Z., Benmansour, D., Khaled, M. B., Bouterfas, M., & Latreche, A. (2014) Optimization of extraction conditions of some phenolic compounds from white horehound (*Marrubium vulgare* L.) leaves. *Int. J. Org. Chem.*, 4(4), 292–308.
7. Sahnaz, S., Garbacki, N., Tits, M., & Bailleul, F. (2002) Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium vulgare*. *J. Ethnopharmacol*, 79(3), 389–392. [http://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00415-9](http://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00415-9)
8. Moussouni, L., Benhanifia, M., & Ayad, A. (2018) In-vitro Anthelmintic Effects of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Marrubium vulgare* Leaves Against Bovine Digestive Strongyles. *Turkiye Parazit. Derg*, 2(4), 262–267. <http://doi.org/10.5152/tpd.2018.5972>
9. Kanyonga, P. M., Faouzi, M. A., Maddah, B., & Mpona, M. (2011) Assessment of methanolic extract of *Marrubium vulgare* for anti-inflammatory, analgesic and anti-microbiologic activities. *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(1), 199–204. <https://doi.org/10.3390/molecules25122898>
10. Kyselova, K. Ye., Bevez, N. Yu., Mykhailenko, O. O., Yaromii, M. I., & Vyshnevskaya, L. I. (2024). Obgruntuvannya vyboru ekstrakta dlia otrymannya vyluchen nazemnoi chastyny lespedetsi dvokolirnoi. *Visnyk farmatsii*, 1(107), 58–65.
11. Yaromiy, M., Bevez, N., Mykhailenko, O., Kovalov, V. Polovko, N., & Marchenko, Y. (2025) Development of the composition of aqueous extract of *Lespedeza bicolor* and gel with extract and mangiferin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 53( 1), 4–13.
12. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy* (2-he vyd., T. 1). Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv.
13. Yadav, R. N. S., & Agarwala, M. (2011) Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology*, 2(12), 10–14.
14. Aiyegeoro, O. A., & Okoh, A. I. (2010) Preliminary phytochemical screening and in vitro antioxidant activities of aqueous extract of *Helichrysum longifolium* DC. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10(1), 21. <http://doi.org/10.1186/1472-6882-10-21>

**Відомості про авторів:**

**Н. П. Половко**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: np.polovko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>.

ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/N-Polovko-2>. ID Scopus: 57200448641. ResearcherID Web of Science: G-2693-2019

**Н. Ю. Бевз**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7259-8908>.

ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Nataliia-Bevz>. ID Scopus: 56127385500. ResearcherID Web of Science: AAE-8638-2019

**Information about the authors:**

**N. P. Polovko**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: np.polovko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>.

ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/N-Polovko-2>. ID Scopus: 57200448641. Researcher ID Web of Science: G-2693-2019

**N. Yu. Bevz**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7259-8908>.

ResearchGate: <https://www.researchgate.net/profile/Nataliia-Bevz>. ID Scopus: 56127385500. Researcher ID Web of Science: AAE-8638-2019

*Дата першого надходження: 10.02.2026 р.*

*Дата прийняття до друку: 02.03.2026 р.*

*Дата публікації: 31.03.2026 р.*

Т. Р. Кононенко, В. В. Чікіткіна

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Вивчення антиатерогенних властивостей нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального атеросклерозу у кролів

**Мета роботи** – вивчення антиатерогенних властивостей нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального атеросклерозу у кролів.

**Матеріали та методи.** Експериментальний атеросклероз відтворювали шляхом перорального введення кролям масляного розчину холестерину в дозі 0,3 г/кг протягом 3-х місяців. Комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину в дозі 200 мг/кг та препарати порівняння таблетки симвастатину в дозі 5 мг/кг, таблетки нікотинової кислоти в дозі 180 мг/кг і настоянку «Равісол» (омели білої пагони та листя; хвощу польового трава; *Sophora japonica fructus*; каштану кінського насіння; глоду плоди; конюшини квітки; барвінку малого трава) в дозі 360 мг/кг вводили в лікувально-профілактичному режимі щодня одноразово під час відтворення патології протягом 3-х місяців. Антиатерогенну дію засобів оцінювали за вмістом у сироватці крові загального холестерину тригліцеридів, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ та за коефіцієнтом атерогенності.

**Результати та їхнє обговорення.** Установлено, що комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину за умови лікувально-профілактичного введення виявляв виражені антиатерогенні властивості, які позначалися статистично значущим зниженням рівня загального холестерину на 38,3 %, тригліцеридів на 37,4 % та ХС-ЛПНЩ на 45,7 % відповідно і водночас підвищенням вмісту ХС-ЛПВЩ на 27,6 % та зниженням коефіцієнта атерогенності в 2,9 рази порівняно з групою контрольної патології. У механізмі дії визначаються гіполіпідемічний, гіпотригліцеридемічний та гіпохолестеринемічний ефекти, за якими комбінований засіб не відрізняється від таблеток симвастатину та перевершує таблетки нікотинової кислоти і комбінований препарат рослинного походження настоянку «Равісол».

**Висновки.** За умови введення кролям холестерину протягом 3-х місяців встановлено суттєві зміни ліпідного спектру сироватки крові, що свідчило про розвиток порушень атерогенного характеру. Комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину у разі лікувально-профілактичного введення на тлі холестеринової дієти виявляє виражені антиатерогенні властивості на рівні гіполіпідемічного засобу таблеток симвастатину. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину як перспективного антиатерогенного препарату.

**Ключові слова:** кверцетин; екстракт густий моркви посівної; антиатерогенна дія.

T. R. Kononenko, V. V. Chikitkina

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The study of antiatherogenic properties of a new combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin on the model of experimental atherosclerosis in rabbits

**Aim.** To study antiatherogenic properties of a new combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin on the model of experimental atherosclerosis in rabbits.

**Materials and methods.** Experimental atherosclerosis was reproduced by oral administration of an oil solution of cholesterol in the dose of 0.3 g/kg to rabbits for 3 months. A combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin in the dose of 200 mg/kg and reference drugs simvastatin tablets in the dose of 5 mg/kg, nicotinic acid tablets in the dose of 180 mg/kg, and "Ravisol" tincture (*Visci albi corni et folia*; *Equiseti arvensis herba*; *Sophora japonica fructus*; *Hippocastani semina*; *Crataegi fructus*; *Trifolii flores*; *Vincae minoris herba*) in the dose of 360 mg/kg were administered in a therapeutic and prophylactic mode once daily during the reproduction of the pathology for 3 months. The antiatherogenic effect of the agents was assessed by the content of total cholesterol, triglycerides, LDL-C, HDL-C in the blood serum and the atherogenicity coefficient.

**Results.** It was found that the combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin when administered for therapeutic and prophylactic purposes exhibited pronounced antiatherogenic properties, which were indicated by a statistically significant decrease in total cholesterol by 38.3 %, triglycerides by 37.4 %, and LDL-C by 45.7 %, respectively, and, at the same time, an increase in the HDL-C content by 27.6 % and a decrease in the atherogenicity coefficient by 2.9 times compared to the control pathology group. The mechanism of action includes hypolipidemic, hypoglyceridemic, and hypocholesterolemic effects, in which the combined agent does not differ from simvastatin tablets and surpasses nicotinic acid tablets and combined herbal preparation – "Ravisol" tincture.

**Conclusions.** When rabbits were administered cholesterol for 3 months, significant changes in the lipid spectrum of the blood serum were observed, indicating the development of atherogenic disorders. The combined agent based

on the carrot root thick extract and quercetin, with therapeutic and preventive administration against the background of a cholesterol diet shows pronounced antiatherogenic properties at the level of the hypolipidemic agent – simvastatin tablets. The results obtained substantiate the feasibility of further pharmacological studies of a combined agent based on the carrot root thick extract and quercetin as a promising antiatherogenic drug.

**Keywords:** *quercetin; thick extract of cultivated carrots; antiatherogenic effect.*

**Вступ.** Головною причиною смертності у світі є серцево-судинні захворювання, причому в їхній структурі перше місце посідає ішемічна хвороба серця, обумовлена атеросклерозом. Атеросклероз – прогресувальне запальне захворювання, що характеризується накопиченням ліпідів у стінці артеріальних судин та утворенням атеросклеротичних бляшок з підвищеним ризиком гострих серцево-судинних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт [1].

Численними експериментальними і клінічними дослідженнями показано, що ключову роль у патогенезі та прогресуванні атеросклерозу і подальших серцево-судинних захворювань відіграє дисліпідемія, зокрема підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (Хс-ЛПНЩ) [2-4].

Крім того, доведено участь процесів пероксидного окиснення ліпідів в утворенні модифікованих ЛПНЩ, які беруть участь в ендотеліальній дисфункції та запаленні і відіграють вирішальну роль у патогенезі атеросклерозу [5].

Дотепер одним з основних методів лікування атеросклерозу і зниження ризику ускладнень є контроль рівня Хс-ЛПНЩ, а золотим стандартом терапії гіперхолестеринемії визнано статини, які є конкурентними інгібіторами ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), завдяки чому пригнічують синтез холестерину в гепатоцитах [6, 7].

Проте терапія статинами не завжди є досить ефективною, тому їх часто поєднують з іншими препаратами, такими як: інгібітори кишкового всмоктування холестерину (езетиміб), інгібітори PCSK9 (алірокумаб, еволокумаб), фібрати (фенофібрат, ципрофібрат), секвестранти жовчних кислот (коlestипол, холестирамін) та нікотинава кислота [8, 9].

Крім того, за тривалого застосування статини можуть призводити до розвитку міалгії, міопатії та міозиту або навіть рабдоміолізу; підвищення активності трансаміназ та гепатотоксичності у пацієнтів похилого віку; посилюють ризик розвитку діабету; дані деяких епідеміологічних досліджень свідчать про погіршення когнітивних здібностей, збільшення ризику геморагічного інсульту та катаракти, що певним чином обмежує їхнє використання [10-13].

Окрім синтетичних лікарських препаратів, у терапії атеросклерозу привертають увагу фітопрепарати завдяки їхньому потенційному позитивному впливу на серцево-судинну систему та нешкідливості за тривалого застосування. Наукові публікації останніх років показують широкий спектр дії (гіполіпідемічна, антиоксидантна, протизапальна, антиагрегантна, судинорозширювальна) біологічно активних речовин часнику, астрагалу, шафрану, меліси, зеленого чаю, гінкго білоба, куркуми та ін., який може забезпечити

комбінований вплив на патогенетичні ланки атеросклерозу [14-19]. Проте в Україні фітозасоби із вказаними властивостями не мають статусу антиатеросклеротичних або гіполіпідемічних препаратів, деякі застосовуються як дієтичні добавки, що свідчить про актуальність створення офіційних препаратів на основі рослинної сировини для лікування атеросклерозу.

У цьому аспекті перспективними є відомий флавоноїд кверцетин та коренеплоди моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*), що демонструють вищезазначені види активності, релевантні ключовим етапам атерогенезу. Каротиноїди і поліфеноли коренеплодів моркви ефективно нейтралізують активні форми кисню, тим самим зменшуючи окиснювальний стрес і ризик серцево-судинних захворювань [20]. Експериментальними та клінічними дослідженнями показано різноплановість фармакологічної дії природного флавоноїду кверцетину, який, крім того, виявляє синергічну дію з лікарськими засобами [21, 22], що стало підґрунтям для розроблення в Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) нового комбінованого засобу на його основі та моркви посівної (*Daucus carota subsp. sativus L.*) коренеплодів екстракту густого. Для поліпшення біодоступності кверцетину була використана тверда дисперсія на основі колідону з мікрористалічною целюлозою. За результатами скринінгу на моделі гіперліпідемії у щурів, викликаної твіном-80, встановлена виражена гіполіпідемічна дія цього комбінованого фітозасобу, що стало підставою подальших досліджень.

**Мета роботи** – вивчення антиатерогенних властивостей нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі експериментального атеросклерозу у кролів.

**Матеріали та методи.** Експеримент проведено на безпородних кролях-самцях масою 2,0-2,5 кг, отриманих із віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ, з дотриманням положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р. зі змінами, внесеними в 1998 р.), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. Протокол цього дослідження схвалено комісією з питань біоетики НФаУ (протокол № 7 від 20.10.2022 р.).

У дослідженні використовували таблеткову масу нового комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину (ЕГМПК), що розроблена на кафедрі промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ під керівництвом проф. І. В. Ковалевської (табл. 1).

Як препарати порівняння (ПП) було обрано стандартні гіполіпідемічні препарати з різними механізмами дії, що забезпечує багатовекторну оцінку антиатерогенних властивостей ЕГМПК, – симвастатин, нікотинову кислоту і настойку «Равісол». Дози препаратів порівняння розраховували, враховуючи коефіцієнти видової чутливості людини та щурів.

Симвастатин (таблетки «Вазостат-Здоров'я», серія 3081022, виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, Україна) – представник класу статинів, «золотий стандарт» фармакотерапії дисліпідемій і атеросклерозу, його механізм дії пов'язаний з інгібуванням ГМГ-КоА-редуктази, що призводить до зниження синтезу холестерину в печінці, зменшення рівня ліпопротеїнів низької щільності та стабілізації атеросклеротичних бляшок. Згідно з інструкцією до медичного застосування таблеток «Вазостат-Здоров'я» максимальна добова доза препарату для людини у монотерапії становить 80 мг, для щурів – 5 мг/кг [23].

Таблетки нікотинової кислоти (серія 80623, виробництва ПрАТ «Технолог», м. Умань, Україна) знижують рівень загального холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїнів низької щільності за рахунок пригнічення ліполізу в жировій тканині та зменшення надходження вільних жирних кислот до печінки. Максимальна добова доза таблеток нікотинової кислоти для лікування атеросклерозу становить 3000 мг, доза для щурів – 180 мг/кг [24].

Настойка «Равісол» (серія UA/9617/01/01, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», м. Харків, Україна) містить комплекс біологічно активних речовин рослинного походження (омели білої пагони та листя, хвощу польового трава, софори японської плоди, каштану кінського насіння, глоду плоди, конюшини квітки, барвінку малого трава) з антиоксидантними, гіполіпідемічними та ендотеліопротекторними властивостями. Її застосування дає змогу зіставити ефективність нового комбінованого засобу з багатокомпонентним фітозасобом, який реалізує антиатерогенну дію через поліфакторний вплив на ключові ланки патогенезу атеросклерозу, зокрема оксидативний стрес та порушення ліпідного обміну. Доза настойки «Равісол» 360 мг/кг обрана за результатами фармакологічного дослідження засобу, що наведено в описі до патенту України на корисну модель «Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини» [25].

Експериментальний атеросклероз відтворювали шляхом внутрішньошлункового введення кролям розчину холестерину (ХС) у соняшниковій олії у дозі 0,3 г/кг протягом 3-х місяців.

Досліджуваний засіб та препарати порівняння для тварини отримували протягом усього експерименту

Таблиця 1

Склад таблеткової маси комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину

Полівінілпіролідон К-30	0,0375
Моркви посівної коренеплодів екстракт густий	0,225
Мікрокристалічна целюлоза 102	0,2625
Кроскармелоза натрію	0,03
Колоїдний діоксид кремнію	0,0045
Магнію стеарат	0,003
Маса загальна	0,6 г

в лікувально-профілактичному режимі щодня одноразово на тлі холестеринової дієти [26].

Тварин рандомно розподілили на групи по 6 кролів у кожній: 1 – інтактний контроль (ІК) – отримували воду дистильовану; 2 – контрольна патологія (КП) (кролі, які отримували холестерин у дозі 0,3 г/кг); 3 – кролі, яким на тлі холестеринової дієти вводили ЕГМПК у дозі 200 мг/кг у вигляді водної суспензії, яку виготовляли екстемпорально перед кожним введенням; 4–6 – кролі, яким на тлі холестеринової дієти вводили препарати порівняння таблетки симвастатину в дозі 5 мг/кг, таблетки нікотинової кислоти у дозі 180 мг/кг та настойку «Равісол» у дозі 360 мг/кг.

Після завершення експерименту проводили евтаназію тварин під інгаляційним наркозом, отримували сироватку крові та визначали показники ліпідного обміну: вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) за допомогою стандартних наборів реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). Для інтегральної характеристики ліпідного спектра сироватки крові розраховували коефіцієнт атерогенності (КА), що відображає співвідношення між атерогенними та антиатерогенними ліпідами за формулою Клімова А. М.:  $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$ , та виражали в ум. од. [27].

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з визначенням середньої арифметичної та середньої похибки ( $M \pm m$ ), медіани, нижнього і верхнього квантилів ( $Me [Q25-Q75]$ ) з використанням пакета програм «Statistica 6.0». Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Порівняння вибірок проводили за допомогою методу Крускала-Уолліса, далі застосовували пост-хок парні порівняння за допомогою тесту Манна-Уїтні. Відмінності між групами вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

**Результати та їхнє обговорення.** Згідно з отриманими даними моделювання патології у кролів групи КП за тривалого введення олійного розчину холестерину супроводжувалося статистично значущим підвищенням у сироватці крові атерогенних ЗХС на 91 % ( $p < 0,001$ ), ТГ на 384 % ( $p < 0,001$ ) та Хс-ЛПНЩ на 119 % ( $p < 0,001$ ) та зниженням рівня ХС-ЛПВЩ на

35 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2) відносно ІК. Описані зміни ліпідного обміну та збільшення КА в 6,0 разів ( $p < 0,001$ ) свідчили про розвиток порушень атерогенного характеру, що збігається з даними щодо високого вмісту (понад 90 %) холестерину в складі ЛПДНЩ і ЛПНЩ у кролів, які перебувають на холестериновій (атерогенній) дієті та підтверджено нами гістологічними дослідженнями аорти тварин групи КП [28, 29].

За умови лікувально-профілактичного введення ЕГМПК спостерігали виражений гіпохолестеринемічний та гіполіпідемічний ефект, який виявлявся статистично значущим зниженням рівня ЗХС на 38,3 % ( $p < 0,001$ ), ТГ на 37,4 % ( $p < 0,001$ ) та ХС-ЛПНЩ на 45,7 % ( $p < 0,01$ ) відповідно. Слід зазначити, що ЗХС та ХС-ЛПНЩ достовірно не відрізнялися від аналогічних показників ІК, проте вміст ТГ, хоча й зменшився достовірно на 37,4 %, однак не досягав рівня інтактних тварин. Водночас досліджуваний засіб підвищував, хоча й не достовірно, вміст ХС-ЛПВЩ на 27,6 %, що відображувалося статистично значущим зменшенням КА в 2,9 рази ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

За даними літератури, в механізмі антиатеросклеротичної дії кверцетину можуть бути задіяні не тільки його здатність знижувати рівень ЗХС і ЛПНЩ у сироватці крові, а й зменшувати запальний процес у стінках артерій внаслідок послаблення сигнального шляху TLR-NF- $\kappa$ B. Крім того, кверцетин захищає макрофаги від пошкодження, викликаного ХС-ЛПНЩ, шляхом регуляції експресії PCSK9 та ABCA1 і таким чином запобігає прогресуванню атеросклерозу, також регулює експресію білка ABCA1 і підвищує рівень ЛПВЩ за допомогою активації шляху PPAR $\gamma$ -LXR $\alpha$ , а отже, знижує ризик атерогенезу [30]. Також важливою ланкою антиатеросклеротичної дії кверцетину є і його антиоксидантні властивості, завдяки яким відбувається нейтралізація вільних радикалів,

гальмування окиснення ЛПНЩ та утворення їхніх модифікованих форм.

Оскільки біологічно активні речовини коренеплодів моркви також сприяють зниженню вмісту атерогенних холестерину і ТГ у крові мишей з генетичною схильністю до атеросклерозу [31], можна припускати, що отриманий антиатерогенний ефект є результатом сумарного позитивного впливу обох складових комбінованого засобу ЕГМПК.

Як видно з табл. 2, препарат порівняння таблетки симвастатину виявив однаковий з ЕГМПК гіполіпідемічний ефект за впливом на вміст ЗХС та ХС-ЛПНЩ, які достовірно знижувалися на 39,3 % ( $p < 0,01$ ) та 51,7 % ( $p < 0,001$ ) відповідно стосовно показників групи КП. Однак симвастатин тільки позитивно змінював концентрацію ХС-ЛПВЩ (відсоток збільшення склав 6,9 %) та рівень ТГ (відсоток зниження дорівнював 8,7 %), за яким суттєво поступався досліджуваному ЕГМПК (табл. 2). Незначне підвищення ХС-ЛПВЩ відбулося на КА, який у цій групі тварин знизився в 2,2 рази і був статистично значуще вищим за такий у разі застосування ЕГМПК на 29,5 % ( $p < 0,05$ ).

Після введення таблеток ніотинової кислоти реєстрували виражений гіпотригліцеридемічний ефект, який був найвищий з-поміж усіх досліджуваних засобів і виявився статистично значущим зменшенням вмісту ТГ на 62,3 % ( $p < 0,001$ ). Концентрація ЗХС була нижчою на 19,5 % ( $p < 0,05$ ) відносно групи КП, проте достовірно вищою на 23,3 % ( $p < 0,05$ ) і 24,7 % ( $p < 0,05$ ) за значення у кролів, що отримували ЕГМПК і таблетки симвастатину відповідно і не мала статистично значущих відмінностей з настійкою «Равісол». Ніотинова кислота не змінювала рівень ХС-ЛПНЩ і за цим ефектом поступалася як ЕГМПК на 44,2 % ( $p < 0,01$ ), так і симвастатину

Таблиця 2

Антиатерогенна дія комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину на моделі атеросклерозу у кролів, викликаного внутрішньошлунковим уведенням холестерину,  $M \pm m$ ;  $Me$  [Q25–Q75]

Групи тварин	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	КА, ум. од.
ІК	1,45 $\pm$ 0,09 1,47 [1,32; 1,64]	0,74 $\pm$ 0,06 0,76 [0,58; 0,82]	0,69 $\pm$ 0,04 0,66 [0,62; 0,72]	0,89 $\pm$ 0,07 0,93 [0,75; 0,98]	0,63 $\pm$ 0,08 0,63 [0,50; 0,71]
КП	2,77 $\pm$ 0,09* 2,75 [2,62; 2,89]	3,58 $\pm$ 0,11* 3,57 [3,31; 3,71]	1,51 $\pm$ 0,10* 1,57 [1,23; 1,64]	0,58 $\pm$ 0,03* 0,58 [0,52; 0,62]	3,78 $\pm$ 0,15* 3,59 [3,54; 3,75]
ЕГМПК, 200 мг/кг	1,71 $\pm$ 0,12**/#/R 1,77 [1,46; 1,89]	2,24 $\pm$ 0,12**/##/R 2,23 [1,96; 2,29]	0,82 $\pm$ 0,11**/#/R 0,91 [0,50; 0,96]	0,74 $\pm$ 0,08** 0,79 [0,55; 0,85]	1,32 $\pm$ 0,11**/##/R 1,35 [1,03; 1,43]
Таблетки симвастатину, 5 мг/кг	1,68 $\pm$ 0,12**/##/R 1,65 [1,48; 1,99]	3,27 $\pm$ 0,13*/# 3,37 [2,97; 3,42]	0,73 $\pm$ 0,12**/#/R 0,72 [0,43; 0,79]	0,62 $\pm$ 0,07* 0,65 [0,43; 0,71]	1,71 $\pm$ 0,12*/#/R 1,72 [1,42; 1,88]
Таблетки ніотинової кислоти, 180 мг/кг	2,23 $\pm$ 0,14**/** 2,16 [1,95; 2,48]	1,35 $\pm$ 0,09**/**/R 1,39 [1,11; 1,44]	1,47 $\pm$ 0,13* 1,41 [1,17; 1,59]	0,63 $\pm$ 0,06* 0,63 [0,48; 0,70]	2,54 $\pm$ 0,17* 2,61 [2,08; 2,75]
Настійка «Равісол», 360 мг/кг	2,18 $\pm$ 0,11**/** 2,08 [1,94; 2,27]	2,72 $\pm$ 0,13**/s 2,73 [2,44; 2,80]	1,19 $\pm$ 0,09** 1,22 [0,97; 1,25]	0,64 $\pm$ 0,06** 0,63 [0,50; 0,71]	2,41 $\pm$ 0,13**/** 2,38 [2,10; 2,51]

Примітка: \* – статистично значущі відмінності щодо даних ІК,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистично значущі відмінності щодо даних КП,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ; # –  $p < 0,05$ ; s –  $p < 0,05$  щодо даних таблеток симвастатину; # –  $p < 0,05$  відносно даних таблеток ніотинової кислоти; R –  $p < 0,05$  відносно даних настійки «Равісол».

на 50,3 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). Згідно з даними літератури антиатеросклеротичний ефект ніотинової кислоти пов'язаний також зі здатністю підвищувати концентрацію ХС-ЛПВЩ [32], проте в нашому експерименті встановлено несуттєве підвищення показника на 8,62 % на рівні таблеток симвастатину, який був меншим на 14,9 % ( $p > 0,05$ ) за дію досліджуваного ЕГМПК. Незначний вплив ніотинової кислоти на вміст ЗХС та ЛПВЩ відображувався високим значенням КА, який статистично значуще був вищим на 48 % ( $p < 0,001$ ) та 32,7 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з ЕГМПК і таблетками сивастатину відповідно (табл. 2).

Застосування препарату порівняння настойки «Равісол» призводило до достовірного зниження концентрації ЗХС та ТГ на 21,3 % ( $p < 0,05$ ) та 24,0 % ( $p < 0,001$ ) відносно показників групи КП. За гіполіпідемічною та гіпотригліцеридемічною дією настойки «Равісол» значно поступалася комбінованому засобу ЕГМПК на 27,5 % ( $p < 0,05$ ) та 21,4 % ( $p < 0,05$ ). Порівняльний аналіз показав, що за здатністю знижувати ЗХС настойка «Равісол» поступалася таблеткам симвастатину на 29,8 % ( $p < 0,05$ ) й одночасно не відрізнялася від таблеток ніотинової кислоти (табл. 2). Разом з цим її гіпотригліцеридемічний ефект був достовірно виразнішим за симвастатин на 16,8 % ( $p < 0,05$ ), але нижчим за таблетки ніотинової кислоти на 101,5 % ( $p < 0,001$ ). Щодо фракційного складу холестеролу, то концентрація ХС ЛПНЩ під впливом настойки «Равісол» хоча й зменшувалася відносно групи КП на 21,2 % ( $p < 0,05$ ), проте за вказаним ефектом препарат порівняння поступався досліджуваному ЕГМПК на 45,1 % ( $p < 0,05$ ) і таблеткам симвастатину на 63,0 % ( $p < 0,05$ ). Після тривалого уведення настойка «Равісол» подібно до ЕГМПК, таблеток симвастатину і таблеток ніотинової кислоти недостовірно підвищувала рівень ХС ЛПВЩ,

інтегральний КА порівняно з КП статистично значуще знизився на 36,2 % ( $p < 0,001$ ) на рівні таблеток ніотинової кислоти і був значно вищим за КА у групах ЕГМПК і таблеток симвастатину на 82,6 та 40,9 % відповідно.

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок про виражену антиатерогенну дію комбінованого засобу ЕГМПК на моделі експериментального атеросклерозу у кролів, викликаного тривалим уведенням холестерину, яка виявляється нормалізацією досліджуваних показників ліпідного обміну в сироватці крові. У механізмі дії визначаються гіполіпідемічний, гіпотригліцеридемічний та гіпохолестеринемічний ефекти, за якими комбінований засіб не відрізняється від таблеток симвастатину та перевершує таблетки ніотинової кислоти і настойку «Равісол».

### Висновки

1. За умови введення кролям холестерину протягом 3-х місяців установлено суттєві зміни ліпідного спектра сироватки крові, що свідчило про розвиток порушень атерогенного характеру.

2. Комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину за лікувально-профілактичного введення на тлі холестеринної дієти виявляє виражені антиатерогенні властивості на рівні гіполіпідемічного засобу таблеток симвастатину та переважає таблетки ніотинової кислоти і багатокомпонентний фітозасіб настойку «Равісол».

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого фармакологічного вивчення комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину як перспективного антиатерогенного препарату.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics / S. Xu et al. *Pharmacology Therapeutics*. 2019. Vol. 196. P. 15–43. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.003.
2. Thompson G. R. Atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in homozygous and heterozygous LDL receptor-deficient humans. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 276. P. 148–154. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.032.
3. Fukami H., Oike Y. ANGPTL3: A Breakthrough Target in Treatment for Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2025. Vol. 32(9). P. 1071–1078. DOI: 10.5551/jat.RV22038.
4. Mihaila R. G. Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Current Cardiology Reviews*. 2020. Vol. 16(1). P. 36–47. DOI: 10.2174/1573403X15666190522100041.
5. Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases / E. Gianazza et al. *Antioxidants Redox Signaling*. 2021. Vol. 34(1). P. 49–98. DOI: 10.1089/ars.2019.7955.
6. German C. A., Liao J. K. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Archives of Toxicology*. 2023. Vol. 97(6). P. 1529–1545. DOI: 10.1007/s00204-023-03492-6.
7. Yu D., Liao J. K. Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 118(2). P. 413–423. DOI: 10.1093/cvr/cvab032.
8. Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights / M. R. Chilbert et al. *Drug Design, Development and Therapy*. 2022. Vol. 16. P. 2177–2186. DOI: 10.2147/DDDT.S332352.
9. A Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies / V. R. Netala et al. *Cells*. 2024. Vol. 13(17). P. 1471. DOI: 10.3390/cells13171471.
10. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications / M. Ruscica et al. *Cardiovascular Research*. 2023. Vol. 118(17). P. 3288–3304. DOI: 10.1093/cvr/cvac020.
11. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials / Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *The Lancet*. 2022. Vol. 400(10355). P. 832–845. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
12. Off-target effects of statins: molecular mechanisms, side effects and the emerging role of kinases / F. A. Lagunas-Rangel et al. *British Journal of Pharmacology*. 2024. Vol. 181(20). P. 3799–3818. DOI: 10.1111/bph.17309.

13. Cheon D. Y., Jo S-H. Adverse effects of statin therapy and their treatment. *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 4(1). P. 1–6. DOI: 10.36011/cpp.2022.4.e4.
14. Biological properties and therapeutic applications of garlic and its components / L. Melguizo-Rodriguez et al. *Food Function*. 2022. Vol. 13. P. 2415–2426. DOI: 10.1039/D1FO03180E.
15. Mechanism of Astragalus membranaceus alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism / L. Wang et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14(5). P. 954. DOI: 10.3390/nu14050954.
16. The effect of saffron on weight and lipid profile: a systematic review, meta-analysis and dose–response of randomized clinical trials / J. Rahmani et al. *Phytotherapy Research*. 2019. Vol. 33(9). P. 2244–2255. DOI: 10.1002/ptr.6420.
17. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials / X. X. Zheng et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011. Vol. 94(2). P. 601–610. DOI: 10.3945/ajcn.110.010926.
18. Ginkgo biloba extract improves the lipid profile, inflammatory markers, leptin level and the antioxidant status of T2DM patients poorly responding to metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial / S. A. Hussain et al. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 58. P. e19516. DOI: 10.1590/S2175-97902022e19516.
19. Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial / Y. Panahi et al. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017. Vol. 33. P. 1–5. DOI: 10.1016/j.ctim.2017.05.006.
20. Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies / V. R. Netala et al. *Cells*. 2024. Vol. 13(17). P. 1471. DOI: 10.3390/cells13171471.
21. Comparative effects of quercetin and hydroalcoholic extract of *Otostegia persica* boiss with atorvastatin on atherosclerosis complication in male wistar rats / A. Parvin et al. *Food Science Nutrition*. 2019. Vol. 7(9). P. 2875–2887. DOI: 10.1002/fsn3.1136.
22. Alizadeh S. R., Ebrahimzadeh M. A. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 229. P. 114068. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.114068.
23. Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin (10/10 mg) versus High Dose Statin in Dyslipidemia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / G. Yang et al. *Iranian Journal of Public Health*. 2019. Vol. 48(8). P. 1405–1417.
24. Lyseng-Williamson K. A. Niacin extended release (ER)/simvastatin (Simcor®): a guide to its use in lipid regulation. *Drugs in R&D*. 2010. Vol. 10(4). P. 253–260. DOI: 10.2165/11202560-000000000-00000.
25. Фармацевтична лікувально-профілактична композиція на основі рослинної сировини : пат. 44193 Україна. № u 200903174 ; заявл. 03.04.2009 ; опубл. 25.09.09, Бюл. № 18. 4 с.
26. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
27. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. для ВНЗ III-IV р. а. / Б. Д. Луцик та ін.; 2-ге вид. Київ : Медицина, 2018. 288 с.
28. Human apolipoprotein A-II reduces atherosclerosis in knock-in rabbits / T. Koike et al. *Atherosclerosis*. 2021. Vol. 316. P. 32–40. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.028.
29. Кононенко Т. Р., Чікіткіна В. В. Дослідження антиатерогенної дії комбінованого засобу на основі моркви посівної коренеплідів екстракту густого та кверцетину на моделі холестеринового атероартеріосклерозу в кролів. *Health Education*. 2024. № 3. P. 70–80.
30. Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR $\gamma$ , LXR $\alpha$  and ABCA1 / Q. Jia et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019. Vol. 44(3). P. 893–902. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4263.
31. Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review / M. B. Shakheel et al. *International Journal of Pharma And Chemical Research*. 2017. Vol. 3(2). P. 138–143.
32. Julius U. Niacin as antidyslipidemic drug. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015. Vol. 93(12). P. 1043–1054. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0478.

## REFERENCES

1. Xu, S., Kamato, D., Little, P. J., Nakagawa, S., Pelisek, J., & Jin, Z. G. (2019). Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics. *Pharmacology Therapeutics*, 196, 15–43. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.003>
2. Thompson, G. R. (2018). Atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in homozygous and heterozygous LDL receptor-deficient humans. *Atherosclerosis*, 276, 148–154. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.032>
3. Fukami, H., & Oike, Y. (2025). ANGPTL3: A Breakthrough Target in Treatment for Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 32(9), 1071–1078. <http://doi.org/10.5551/jat.RV22038>
4. Mihaila, R. G. (2020). Pragmatic Analysis of Dyslipidemia Involvement in Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Current Cardiology Reviews*, 16(1), 36–47. <http://doi.org/10.2174/1573403X15666190522100041>
5. Gianazza, E., Brioschi, M., Martinez Fernandez, A., Casalnuovo, F., Altomare, A., Aldini, G., & Banfi, C. (2021). Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Antioxidants Redox Signaling*, 34(1), 49–98. <http://doi.org/10.1089/ars.2019.7955>
6. German, C. A., & Liao, J. K. (2023). Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Archives of Toxicology*, 97(6), 1529–1545. <http://doi.org/10.1007/s00204-023-03492-6>
7. Yu, D., & Liao, J. K. (2022). Emerging views of statin pleiotropy and cholesterol lowering. *Cardiovascular Research*, 118(2), 413–423. <http://doi.org/10.1093/cvr/cvab032>
8. Chilbert, M. R., VanDuyn, D., Salah, S., Clark, C. M., & Ma, Q. (2022). Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 2177–2186. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S332352>
9. Netala, V. R., Teertam, S. K., Li H., & Zhang, Z. A. (2024). Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells*, 13(17), 1471. <http://doi.org/10.3390/cells13171471>
10. Ruscica, M., Ferri, N., Banach, M., Sirtori, C. R., & Corsini A. (2023). Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovascular Research*, 118(17), 3288–3304. <http://doi.org/10.1093/cvr/cvac020>

11. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials (2022). *The Lancet*, 400(10355), 832–845. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8)
12. Lagunas-Rangel, F. A., Liepinsh, E., Fredriksson, R., Alsehli, A. M., Williams, M. J., Dambrova, M., Jönsson, J., & Schiöth, H. B. (2024). Off-target effects of statins: molecular mechanisms, side effects and the emerging role of kinases. *British Journal of Pharmacology*, 181(20), 3799–3818. <http://doi.org/10.1111/bph.17309>
13. Cheon, D. Y., & Jo, S.-H. (2022). Adverse effects of statin therapy and their treatment. *Cardiovascular Prevention and Pharmacotherapy*, 4(1), 1–6. <http://doi.org/10.36011/cpp.2022.4.e4>
14. Melguizo-Rodriguez, L., Garcia-Recio, E., Ruiz, C., De Luna-Bertos, E., Illescas-Montes, R., & Costela-Ruiz, V. J. (2022). Biological properties and therapeutic applications of garlic and its components. *Food Function*, 13, 2415–2426. <http://doi.org/10.1039/D1FO03180E>
15. Wang, L., Zheng, W., Yang, J., Ali A., & Qin, H. (2022). Mechanism of Astragalus membranaceus alleviating acquired hyperlipidemia induced by high-fat diet through regulating lipid metabolism. *Nutrients*, 14(5), 954. <http://doi.org/10.3390/nu14050954>
16. Rahmani, J., Manzari, N., Thompson, J., Clark, C. C. T., Villanueva, G., Varkaneh, H. K., & Mirmiran, P. (2019). The effect of saffron on weight and lipid profile: a systematic review, meta-analysis and dose–response of randomized clinical trials. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2244–2255. <http://doi.org/10.1002/ptr.6420>
17. Zheng, X. X., Xu, Y. L., Li, S. H., Liu, X. X., Hui, R., & Huang, X. H. (2011). Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), 601–610. <http://doi.org/10.3945/ajcn.110.010926>
18. Hussain, S. A., Aziz, T. A., Mahwi, T. O., & Ahmed, Z. A. (2022). Ginkgo biloba extract improves the lipid profile, inflammatory markers, leptin level and the antioxidant status of T2DM patients poorly responding to metformin: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e19516. <http://doi.org/10.1590/S2175-97902022e19516>
19. Panahi, Y., Khalili, N., Sahebi, E., Namazi, S., Reiner, Z., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2017). Curcuminoids modify lipid profile in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 33, 1–5. <http://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.05.006>
20. Netala, V. R., Teertam, S. K., Li, H., & Zhang, Z. (2024). Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells*, 13(17), 1471. <http://doi.org/10.3390/cells13171471>
21. Parvin, A., Yaghmaei, P., Nouredini, M., Haeri Roohani, S. A., & Aminzadeh, S. (2019). Comparative effects of quercetin and hydroalcoholic extract of *Ostegia persica* boiss with atorvastatin on atherosclerosis complication in male wistar rats. *Food Science Nutrition*, 7(9), 2875–2887. <http://doi.org/10.1002/fsn3.1136>
22. Alizadeh, S. R., & Ebrahimzadeh, M. A. (2022). Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 229, 114068. <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114068>
23. Yang, G., Han, D., Ma, J., & Zhang, X. (2019). Efficacy of Ezetimibe/Simvastatin (10/10 mg) versus High Dose Statin in Dyslipidemia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Iranian Journal of Public Health*, 48(8), 1405–1417.
24. Lyseng-Williamson, K. A. (2010). Niacin extended release (ER)/simvastatin (Simcor®): a guide to its use in lipid regulation. *Drugs in R&D*, 10(4), 253–260. <http://doi.org/10.2165/11202560-000000000-00000>
25. Farmatsevtichna likuvalno-profilaktychna kompozytsiia na osnovi roslynnoi syrovyny (2009). (Patent Ukrainy № u 200903174).
26. Stefanov, O. V. (Red.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rek. Avitsena*.
27. Lutsyk, B. D., Lapovets, L. Ye., Lebed, H. B., Akimova, V. M., & Mishunin, I. F. (2018). *Klinichna laboratorna diahnozyka: navch. posib. dlia VNZ III-IV r. a. (2-he vyd.)*. Medytsyna.
28. Koike, T., Koike, Y., Yang, D., Guo, Y., Rom, O., Song, J., Xu, J., Chen, Y., Wang, Y., Zhu, T., Garcia-Barrio, M. T., Fan, J., Eugene Chen, Y., & Zhang, J. (2021). Human apolipoprotein A-II reduces atherosclerosis in knock-in rabbits. *Atherosclerosis*, 316, 32–40. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.028>
29. Kononenko, T. R., & Chikitkina, V. V. (2024). Doslidzhennia antyaterohennoi dii kombinovanoho zasobu na osnovi morkvy posivnoi koreneplodiv ekstraktu hustoho ta kvartetynu na modeli kholesternynovoho ateroarterosklerozu v kroliv. *Health Education*, (3), 70–80.
30. Jia, Q., Cao, H., Shen, D., Li, S., Yan, L., Chen, C., Xing, S., & Dou, F. (2019). Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR $\gamma$ , LXRA and ABCA1. *International Journal of Molecular Medicine*, 44(3), 893–902. <http://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4263>
31. Shakheel, M. B., Saliyan, T., Satish, S., & Hedge, K. (2017). Therapeutic Uses of *Daucus carota*: A Review. *International Journal of Pharma And Chemical Research*, 3(2), 138–143.
32. Julius, U. (2015). Niacin as antidyslipidemic drug. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 93(12), 1043–1054. <http://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0478>

#### Відомості про авторів:

**Т. Р. Кононенко**, аспірантка кафедри клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9383-1881>

**В. В. Чікіткіна**, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фізичної реабілітації і здоров'я, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8277-0388>

#### Information about the authors:

**T. R. Kononenko**, postgraduate student of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology, and Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: klinlab@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9383-1881>

**V. V. Chikitkina**, Candidate of Biology (PhD), Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8277-0388>

Дата першого надходження: 12.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 10.02.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

І. В. Бондарєва, В. В. Малий, О. Ю. Рогуля, Н. Г. Малініна, М. Ю. Глухоманова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Аналіз стратегій цифрового маркетингу дієтичних добавок на прикладі українських та міжнародних брендів

**Мета** – аналіз стратегій цифрового маркетингу дієтичних добавок на прикладі українських та міжнародних брендів.

**Матеріали та методи.** Для оцінки сучасного стану цифрового маркетингу проведено контент-аналіз офіційних сторінок у Instagram та TikTok трьох брендів дієтичних добавок: двох українських «PERLA HELSA» та «BIOTUS», а також міжнародного «NOW FOODS». Проаналізовано 104 останні публікації для оцінки ефективності інструментів онлайн-маркетингу. Ефективність публікацій у соціальних мережах визначали за рівнем залученості. Для перевірки статистичної значущості відмінностей між групами використовували однофакторний дисперсійний аналіз та t-критерій Велча. Для оцінювання представленості в пошуковому просторі проаналізовано результати органічної та платної видачі Google за низкою релевантних запитів.

**Результати та їхнє обговорення.** Виявлено стійку тенденцію до зростання частки коротких відеоформатів (Reels, TikTok-відео), які забезпечують найвищий середній показник залученості (0,374 %), що статистично вагомо відрізняється від статичних постів та галереї ( $p = 0,0135$ ). Установлено, що наявність образів людей у кадрі має значний позитивний вплив на залучення аудиторії, оскільки публікації з ними мають статистично вагомо вищий середній ER (0,405 %) порівняно з тими, де вони відсутні (0,200 %,  $p < 0,001$ ). Установлено, що інформаційний та освітній контент мають найвищі показники залученості (0,379 та 0,319 % відповідно). У пошукових системах виявлено мультіканальний підхід з поєднанням SEO-оптимізації, платної реклами та візуальних елементів видачі. Органічні результати пошуку забезпечують більш стабільну присутність.

**Висновки.** Установлено, що ефективний цифровий маркетинг дієтичних добавок базується на коротких відеоформатах, які підвищують залученість в освітньо-інформаційному контенті з використанням образів людей для формування довіри. У пошуковому просуванні ключову роль відіграє системна SEO-оптимізація поряд з платними інструментами.

**Ключові слова:** цифровий маркетинг; дієтичні добавки; соціальні мережі; пошукові системи; залученість; відеоконтент.

I. V. Bondarjeva, V. V. Malyi, O. Yu. Rohulia, N. G. Malinina, M. Yu. Hlukhomanova  
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The analysis of digital marketing strategies for dietary supplements on the example of Ukrainian and international brands

**Aim.** To analyze digital marketing strategies for dietary supplements on the example of Ukrainian and international brands.

**Materials and methods.** To assess the current state of digital marketing, the content analysis of the official Instagram and TikTok pages of three brands of dietary supplements was conducted. They are two Ukrainian dietary supplement brands – “PERLA HELSA” and “BIOTUS”, as well as the international “NOW FOODS”. To assess the effectiveness of online marketing tools, 104 recent publications were analyzed. The effectiveness of social media posts was determined by the level of engagement. To test the statistical significance of differences between the groups, the one-way analysis of variance and Welch’s t-test were used. To assess the representation in the search space, the results of Google organic and paid search for a number of relevant queries were analyzed.

**Results.** There is a steady upward trend in the share of short video formats (Reels, TikTok videos), which provide the highest average engagement rate (0.374 %), and it is statistically significantly different from static posts and carousels ( $p = 0.0135$ ). It has been found that the presence of images of people in the frame has a significant positive impact on the audience engagement since publications with them have a statistically significantly higher average ER (0.405 %) compared to those where they are absent (0.200 %,  $p < 0.001$ ). It has been found that the informational and educational content have the highest engagement rates (0.379 % and 0.319 %, respectively). Search engines have identified a multi-channel approach with a combination of the SEO optimization, paid advertising and visual search results. Organic search results provide a more stable presence.

**Conclusions.** It has been found that effective digital marketing of dietary supplements is based on short video formats that increase engagement in educational and informational content using images of people to build trust. In search engine promotion, the system SEO optimization plays a key role along with paid tools.

**Keywords:** digital marketing; dietary supplements; social networks; search engines; engagement; video content.

**Вступ.** За даними аналітики Proxima Research International (лютий 2025 р.), сегмент дієтичних добавок (ДД) демонструє найбільш стрімке відновлення та зростання з-поміж усіх категорій «аптечного кошика». Зокрема, за підсумками січня–лютого 2025 р., обсяги споживання ДД збільшилися на 27,7 % порівняно з аналогічним періодом попереднього року. Частка ДД у структурі грошового вираження аптечного ринку зросла з 6 % у 2019 р. до 12 % у 2025 р., а в натуральному вираженні – до 10 %.

Зростання ринку ДД, як складової фармацевтичного сектору, зумовлює підвищену увагу до інструментів їхнього просування в цифровому середовищі. Активне використання соціальних мереж та пошукових систем у комунікації зі споживачами зумовлене не лише комерційною метою, але й необхідністю формування довіри та дотримання принципів відповідального інформування. Стрімкий розвиток e-commerce (частка якого в ДД, за підсумками лютого 2025 р., становить 26 % у грошовому вираженні) підтверджує, що цифрові канали стали ключовим середовищем для ухвалення рішення споживачем. Особливістю цифрового маркетингу ДД у цьому контексті є його тісний зв'язок із фармацевтичною практикою, оскільки значна частина таких продуктів реалізується через аптечні заклади. Це вимагає від брендів уникнення лікувальних тверджень та акценту на освітньому характері комунікації, що відрізняє маркетинг ДД від просування товарів нефахового споживання [1].

Аналіз останніх досліджень свідчить про стійку тенденцію до зростання частки коротких відеоформатів (Reels, TikTok-відео), які витісняють традиційні статичні пости. Згідно з Emplifi [2] частка Reels у структурі контенту брендів в Instagram вже перевищила частку статичних зображень. Також у сучасному цифровому маркетингу ДД зростає роль освітнього контенту, орієнтованого на підвищення обізнаності споживачів, про що свідчать дані Favoured Agency [3]. Помітною тенденцією є і співпраця з мікроінфлюенсерами – нішевими лідерами думок, які, за результатами системного огляду [4], забезпечують вищу ефективність комунікації завдяки автентичності та довірі. У сфері пошукового маркетингу Google відзначає зміну клієнтського шляху, де пошук є першою точкою ознайомлення з продуктами та порівняння пропозицій. Дослідження [5] вказує на посилення візуальної ідентичності брендів у контенті. У звіті [6] йдеться про зростання кількості публікацій з присутністю обличчя людини.

Незважаючи на наявність загальних трендів, недостатньо вивченою залишається кількісна оцінка ефективності різних форматів і типів контенту саме у сфері ДД. Необхідно проаналізувати, які саме інструменти забезпечують найвищий рівень залученості, та порівняти стратегії просування в соціальних мережах і пошукових системах.

**Метою роботи** є аналіз стратегій цифрового маркетингу ДД на прикладі українських та міжнародних брендів.

Об'єктом дослідження є цифрова маркетингова діяльність брендів дієтичних добавок. Предметом дослідження є інструменти, формати та показники ефективності цифрового маркетингу дієтичних добавок у соціальних мережах та пошукових системах.

**Матеріали та методи.** У процесі роботи нами було використано такі методи: контент-аналіз для визначення структури форматів та типів контенту; кількісний аналіз ефективності (оцінювання рівня залученості (ER)); статистичний аналіз (застосування однофакторного дисперсійного аналізу для порівняння ER різних форматів і типів контенту, а також t-критерію Велча для оцінки впливу наявності брендингу та людських образів); аналіз пошукової видачі (дослідження структури першої сторінки результатів пошуку Google (органічна/платна реклама, товарні галереї, офіційні сайти, маркетплейси/аптеки, блоги/огляди) за фірмовими та комерційними запитами; аналіз контентної структури офіційних сайтів (вивчення наявності комерційного та інформаційного контенту (блоги, посилання на дослідження, кнопки купівлі)).

Для проведення порівняльного аналізу цифрового маркетингу на ринку дієтичних добавок обрано українські бренди «PERLA HELSA» та «BIOTUS», а також міжнародний бренд «NOW FOODS», що зумовлено сукупністю маркетингових і ринкових чинників. Зазначені компанії належать до найбільш упізнаних і комерційно успішних виробників дієтичних добавок, що підтверджується високими обсягами продажів і стабільним попитом з боку споживачів. Значний рівень реалізації продукції свідчить про ефективність застосовуваних ними інструментів цифрового маркетингу, зокрема онлайн-просування, комунікації з цільовою аудиторією та формування брендової лояльності у цифровому середовищі.

Українські бренди «PERLA HELSA» та «BIOTUS» є репрезентативними прикладами вітчизняних виробників, які активно використовують цифрові канали комунікації, включаючи офіційні вебсайти, інтернет-магазини, соціальні мережі та маркетплейси, що дає змогу оцінити рівень розвитку цифрового маркетингу на національному ринку дієтичних добавок та особливості його адаптації до потреб українських споживачів. Водночас міжнародний бренд «NOW FOODS», який має багаторічний досвід діяльності та широку глобальну присутність, характеризується системним і комплексним підходом до цифрового маркетингу, що відповідає міжнародним стандартам і практикам. Залучення цього бренду до дослідження створює можливість здійснити порівняльний аналіз цифрових маркетингових стратегій українських і міжнародних компаній, виявити спільні риси та відмінності, а також окреслити напрями вдосконалення цифрового маркетингу вітчизняних брендів.

Крім того, всі обрані бренди мають активну та стабільну присутність в онлайн-просторі, що забезпечує доступність релевантної інформації для аналізу та підвищує достовірність і практичну значущість результатів дослідження. Отже, вибір брендів

«PERLA HELSA», «BIOTUS» та «NOW FOODS», як об'єктів дослідження, є обґрунтованим з наукового погляду та дозволяє комплексно оцінити ефективність цифрового маркетингу на ринку дієтичних добавок.

Досліджено їхні офіційні сторінки в соціальних мережах «Instagram» та «TikTok» та проаналізовано представленість у пошуковій видачі Google. Станом на жовтень 2025 року «PERLA HELSA» має 445 тис. підписників в Instagram та 11,9 тис. у TikTok; «NOW FOODS» – 138 тис. у Instagram (сторінка TikTok неактивна); «BIOTUS» – 162 тис. у Instagram та 5,6 тис. у TikTok. Для подальшого аналізу враховували лише активні акаунти, тобто Instagram усіх трьох брендів і TikTok для «PERLA HELSA» та «BIOTUS».

**Результати та їхнє обговорення.** Структура форматів досліджуваних брендів «PERLA HELSA», «NOW FOODS» та «BIOTUS» в Instagram-акаунтах наведена на рис. 1. Виявлено, що частка коротких відео у форматі Reels в Instagram-акаунтах досліджуваних брендів становить від 44 до 80 % загального обсягу контенту. Формат галереї залишається додатковим інструментом (від 12 до 56 % публікацій), тоді як звичайні статичні пости використовуються значно рідше

або взагалі відсутні, зокрема «PERLA HELSA» повністю відмовилася від цього типу контенту.

У сфері ДД зростає кількість колаборацій з нутриціологами, тренерами, фармацевтами та іншими експертами, чий контент сприймається споживачами як достовірне джерело інформації. Тому нами було здійснено розподіл контенту за типами (рис. 2).

Виявлено, що структура типів контенту в Instagram-акаунтах брендів є неоднорідною. Зокрема частка освітніх матеріалів коливається від 4 до 48 %, інформаційних – від 16 до 48 %, а естетично-розважальних – від 8 до 24 %. Виявлено, що розіграші та колаборації мають епізодичний характер і не формують сталої тенденції. Загалом спостерігається зміщення до поєднання інформаційних і освітніх форматів, але чіткої переваги певного типу контенту не простежується.

У процесі роботи було виявлено, що у TikTok-акаунтах брендів структура контенту виявилася менш різноманітною, ніж в Instagram (рис. 3). Основну частку публікацій становлять інформаційні відео (48–50 %), орієнтовані на ознайомлення з продуктом. У «PERLA HELSA» помітна значна частка освітніх відео – 40 %, тоді як у «BIOTUS» цей формат відсутній. Розважальний

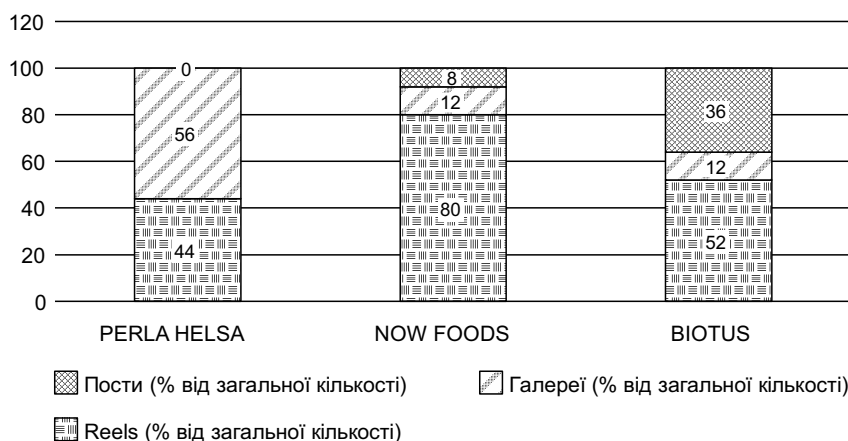


Рис. 1. Розподіл форматів контенту на сторінках досліджуваних брендів в Instagram

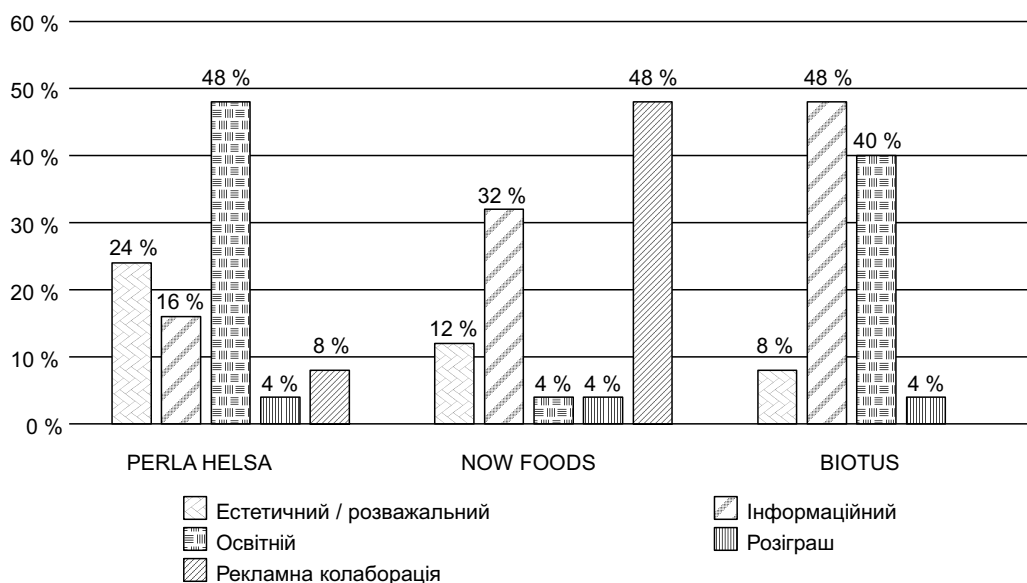


Рис. 2. Розподіл контенту за типами на сторінках досліджуваних брендів в Instagram

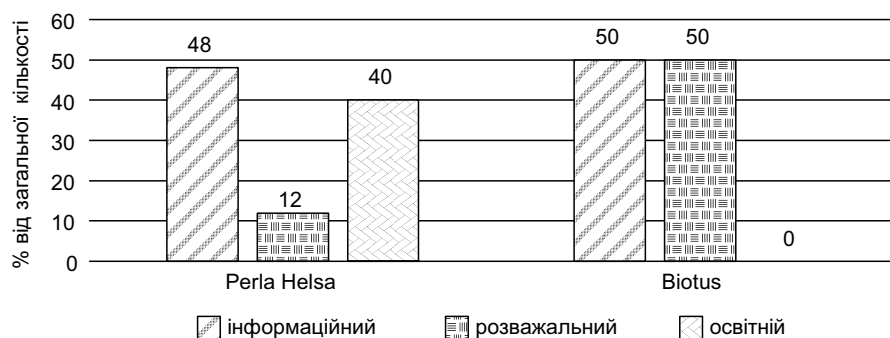


Рис. 3. Розподіл контенту за типами на сторінках брендів у TikTok

контент має допоміжну роль (12–50 %) і використовується переважно для підвищення емоційної залученості аудиторії.

Виявлено, що залучення інфлюенсерів у сфері ДД не має однозначного характеру. У «PERLA HELSA» та «BIOTUS» колаборації відсутні, тоді як у «NOW FOODS» публікації за участю експертів та лідерів думок становлять близько 44 % контенту в Instagram. Це залежить від стратегії окремих брендів: деякі вже активно використовують цей формат, тоді як інші зберігають традиційні засоби комунікації.

У сучасному цифровому маркетингу суттєвою стає тенденція до посилення візуальної ідентичності брендів, що виявляється у частішому використанні логотипів, упакування та фірмових елементів у публікаціях. У межах проведеного аналізу було визначено частку публікацій, у яких присутні візуальні елементи бренду – логотип або упакування продукції. Отримані результати показали, що такі елементи з'являються у 58 % публікацій «PERLA HELSA», 89 % – «BIOTUS» та 100 % – «NOW FOODS». Паралельно простежується тенденція до активнішого використання людських образів у публікаціях. Визначено, що образи людей представлені у 54 % публікацій «PERLA HELSA», 60 % – «NOW FOODS» та 62 % – «BIOTUS».

Окрім соціальних мереж, важливим каналом цифрового маркетингу брендів ДД є пошукові системи, насамперед Google. Саме через пошук споживачі найчастіше розпочинають процес ознайомлення з продуктами, порівняння пропозицій і здійснення покупки [7]. Для оцінки представленості брендів у пошуковому просторі було проаналізовано результати

органічної та платної видачі за низкою релевантних запитів. У табл. 1 відображена структура першої сторінки результатів пошуку Google станом на жовтень 2025 року, зокрема наявність платної реклами, товарних галерей, офіційних сайтів брендів, маркетплейсів, аптечних ресурсів та блогів.

Визначено, що офіційні сайти «PERLA HELSA», «NOW FOODS» та «BIOTUS» стабільно посідають провідні позиції у видачі Google за фірмовими запитами. Це є наслідком SEO-оптимізації, впізнаності брендів і системної роботи з онлайн-присутністю. Поруч з офіційними ресурсами на першій сторінці з'являються маркетплейси та сайти аптек – ознака мультимедіального підходу, за якого прямі та партнерські канали просування поєднуються для підвищення видимості та доступності продукції. Помітно зростає роль платних інструментів пошукового маркетингу, передусім товарних галерей і контекстної реклами. У запитах комерційного типу («купити ДД», «купити колаген») такі оголошення з'являються постійно, відображаючи перехід брендів до більш цілеспрямованого управління видимістю в пошуку. Пошукові результати стають дедалі більш візуальними: поряд із текстом з'являються зображення товарів, рейтинги та ціни. Такий формат робить видачу динамічнішою й зручнішою для користувача, поєднуючи інформативність і можливість одразу перейти до покупки.

Для оцінки онлайн-присутності було проаналізовано офіційні сайти брендів «PERLA HELSA», «NOW FOODS» та «BIOTUS» [8-10]. Виявлено, що для всіх досліджених офіційних сайтів характерне поєднання комерційного та інформаційного контенту.

Таблиця 1

Результати пошуку в Google за запитом, пов'язаними з ДД

Запит	Наявність платної реклами	Наявність товарної галереї	Кількість офіційних сайтів	Кількість маркетплейсів і сайтів аптек	Кількість сайтів з блогами / оглядами
«BIOTUS»	Ні	Ні	4	5	0
«PERLA HELSA»	Ні	Є	5	5	0
«NOW FOODS»	Є	Є	1	9	0
Купити ДД	Ні	Є	0	10	0
Колаген купити	Є	Ні	2	7	0
Магній В <sub>6</sub>	Ні	Ні	2	6	1

На всіх ресурсах представлено блоги, поради щодо прийому ДД і візуальні матеріали. Водночас лише «NOW FOODS» використовує посилання на дослідження чи наукові джерела, тоді як українські бренди роблять акцент переважно на простих поясненнях і наочності. Загалом простежується тенденція до зміщення контенту сайтів у бік освітньо-мотиваційного формату, який поєднує інформування та стимулювання купівлі.

Отже, у цифровому маркетингу на ринку ДД простежується поєднання трьох основних напрямів: активна присутність у соціальних мережах із перевагою коротких відеоформатів і освітнього контенту, мультимедіальне просування в пошукових системах через SEO, платну рекламу та візуальні елементи видачі, а також розвиток офіційних сайтів у форматі контентних платформ із поєднанням комерційної та інформаційної складової.

Ефективність публікацій у соціальних мережах визначали за рівнем залученості (engagement rate), який показує активність користувачів у взаємодії з контентом. Для розрахунку використовували таку формулу:

$$ER = \frac{\text{Вподобайки} + \text{Коментарі} + \text{Коментарі}}{\text{Кількість підписників}} \cdot 100 \%$$

Показник дає змогу порівнювати ефективність різних форматів і типів контенту та визначати, які з них викликають найбільшу реакцію аудиторії. У дослідженні враховували лише загальнодоступні метрики, тому кількість збережень не бралася у розрахунок.

Подальший аналіз не передбачає порівняння ефективності між окремими брендами. Основну увагу зосереджено на оцінці залученості залежно від формату публікації (Reels, галереї, статичні зображення) та типу контенту (освітній, інформаційний, розважальний). У шести публікацій зафіксовано аномально високі показники залученості (до 59,0%), що значно перевищують середні значення у вибірці. Частина з них пов'язана з розіграшами, а інші мали віральний характер і отримали непропорційно високу взаємодію користувачів. Такі пости не враховувалися у подальшому аналізі, оскільки їхні показники спотворюють загальні результати. Ще у двох публікацій була прихована кількість вподобайок, коментарів і поширень, тому їх також виключено. Загальна кількість постів, використаних для аналізу, склала 104. Результати оцінки ефективності різних форматів контенту в соціальних мережах наведено в табл. 2. Результати однофакторного дисперсійного аналізу підтвердили наявність статистично вагомих відмінностей між форматами контенту ( $F(2,101) = 4,49$ ;  $p = 0,0135$ ).

Найвищу активність аудиторії забезпечують короткі відео, що можна пояснити їхнім динамічним характером, швидкою передачею інформації та оптимальним форматом для алгоритмів рекомендацій. Статичні пости та галереї демонструють нижчі показники залученості, оскільки потребують більшої уваги користувача й рідше потрапляють до стрічки рекомендацій. Загалом результати підтверджують

Таблиця 2

Рівень залученості публікацій залежно від формату контенту

Формат контенту	Кількість публікацій	Середній показник залученості (ER, %)
Короткі відео	75	0,374 ± 0,338
Статичні пости	10	0,208 ± 0,381
Галереї	19	0,147 ± 0,166

сучасну тенденцію переорієнтації цифрового маркетингу на короткі відеоформати як найбільш ефективний інструмент комунікації з аудиторією.

Далі було проаналізовано ефективність різних типів контенту в соціальних мережах. Проведений однофакторний дисперсійний аналіз показав, що різниця між середніми показниками залученості є на межі статистичної значущості ( $F(3,96) = 2,54$ ;  $p = 0,0611$ ). Це означає, що тип контенту може впливати на активність користувачів, проте отримані результати не дозволяють стверджувати про наявність достовірних відмінностей на рівні  $\alpha = 0,05$ . Найвищі середні значення залученості спостерігаються для інформаційного та освітнього контенту. Можна зробити припущення, що саме ці типи контенту є більш привабливими для аудиторії порівняно з рекламними колабораціями або розважальними публікаціями.

Далі було проаналізовано вплив наявності елементів брендингу в публікаціях на рівень залученості аудиторії. Для перевірки статистичної значущості відмінностей між двома групами застосовано t-критерій Велча. Результати показали відсутність статистично вагомої різниці між групами ( $p = 0,682$ ), тобто наявність логотипу, фірмових кольорів чи упакування у кадрі не впливає на активність користувачів.

Оцінено вплив наявності образів людей у кадрі на рівень залученості аудиторії. Аналіз із застосуванням t-критерію Велча засвідчив, що різниця між публікаціями з образами людей та без них є статистично вагомою ( $p < 0,001$ ). Тобто наявність людини в кадрі має виразний позитивний вплив на залучення аудиторії – користувачі активніше реагують на контент, де присутні люди. На відміну від соціальних мереж, для пошукових систем неможливо провести кількісну оцінку ефективності, оскільки дані про показники клікабельності, переходи чи конверсії не є відкритими. Тому оцінювання здійснювалося на основі структури результатів пошуку та частоти появи різних типів сторінок на першій сторінці видачі. Аналіз показав, що найбільш стійку присутність у пошуковому просторі забезпечують органічні інструменти, передусім пошукова оптимізація контенту та відповідність сторінок запитам користувачів. Такі сторінки з'являються у видачі незалежно від наявності платної реклами, що свідчить про їхню високу релевантність і системну роботу з контентом.

Платна реклама та товарні галереї спостерігалися лише в окремих комерційних запитах із дослідженої вибірки. Це дає підстави припустити, що їхнє використання має епізодичний характер і не є сталою

практикою для всіх запитів, пов'язаних із ДД. Органічні результати пошуку зустрічалися за всіма шістьма запитами, тобто наявна стабільна присутність оптимізованих сторінок у видачі Google. На підставі цього можна вважати, що саме органічна видача забезпечує більш передбачувану видимість у пошуковому просторі порівняно з платними інструментами.

Аналіз офіційних вебсайтів брендів «PERLA HELSA», «BIOTUS» та «NOW FOODS» засвідчив наявність як комерційного, так і інформаційного контенту, зокрема розділів з описом продукції, блогів, рекомендацій щодо застосування дієтичних добавок та візуальних матеріалів. Отримані результати мають описовий характер і дозволяють охарактеризувати структуру та зміст контенту вебресурсів без кількісної оцінки його впливу на поведінку користувачів. Водночас оцінка сучасних тенденцій цифрової комунікації у фармацевтичному сегменті ґрунтується на актуальних наукових та аналітичних публікаціях останніх років [11, 12]. Така структура вебресурсів відповідає загальним принципам інформативності та зручності, забезпечуючи повноцінний доступ користувача до характеристик продуктів, що впливають на обмінні процеси.

#### **Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. Установлено, що у цифровому маркетингу ДД домінує короткий відеоформат (Reels, TikTok-відео),

який забезпечує статистично вищий рівень залученості аудиторії порівняно з іншими форматами.

2. Виявлено, що найвищі показники залученості демонструє інформаційний та освітній контент, що відображає необхідність формування довіри та підвищення обізнаності споживачів у сфері ДД.

3. Установлено, що наявність людських образів у кадрі є ключовим фактором підвищення залученості аудиторії ( $p < 0,001$ ), тоді як присутність лише елементів брендингу не має статистично вагомого впливу.

4. Виявлено, що органічна пошукова оптимізація (SEO) забезпечує більш стабільну та передбачувану присутність брендів у пошуковій видачі Google порівняно з платними інструментами, використання яких має епізодичний характер. Мультиканальний підхід у пошуку (офіційний сайт, маркетплейси, аптеки) є сучасною стратегією просування.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження можуть бути спрямовані на порівняльний аналіз стратегій просування ДД у соціальних мережах та пошукових системах, а також на кількісну оцінку ефективності контенту офіційних сайтів (наприклад, аналіз показників конверсії чи глибини перегляду, які не відкриті). Також варто дослідити вплив співпраці з мікроінфлюенсерами на залученість у різних сегментах ринку ДД.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### **ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Дмитрук К. Дієтичні добавки у фокусі регулювання: аналіз тенденцій та нового законодавства. *Щотижневик Аптека*. 2025. № 14(1485). URL: <https://www.apteka.ua/article/717727> (дата звернення: 28.01.2026).
2. Emplifi Team. The social media benchmarks to guide your 2025 strategy. URL: <https://emplifi.io/resources/social-media-benchmarks-report-2025> (Date of access: 10.10.2025).
3. Favoured Agency. Supplement Trends 2025: Key Insights into the Dietary Supplement Market. URL <https://favoured.co.uk/2025-supplement-trends-key-insights/> (Date of access: 15.10.2025).
4. A comprehensive overview of micro-influencer marketing: Decoding the current landscape, impacts, and trends / J. Chen et al. *Behavioral sciences*. 2024. Vol. 14(3). P. 243.
5. Brand visibility in packaging: A deep learning approach for logo detection, saliency-map prediction, and logo placement analysis / A. Hosseini et al. *Discover Applied Sciences*. 2025. Vol. 7(6). P. 537.
6. The Human Face in Marketing: AI Avatars How It Works? URL: <https://www.d-id.com/blog/the-human-face-in-marketing-ai-avatars/> (Date of access: 17.10.2025).
7. Google. Reshaping the customer journey with Search. Think with Google. 2023. URL: <https://www.thinkwithgoogle.com/intl/en-apac/consumer-insights/consumer-journey/reshaping-customer-journey-search/> (Date of access: 17.10.2025).
8. Perla Helsa – вітаміни та добавки, що дійсно працюють. Офіційний магазин виробника вітамінів та добавок. URL: <https://perla-helsa.ua/> (дата звернення: 20.10.2025).
9. Інтернет-магазин NOW Foods Україна. URL: <https://nowukraine.com.ua/> (дата звернення: 20.10.2025).
10. Інтернет магазин Biotus – органічні вітаміни. URL: <https://biotus.ua/> (дата звернення: 20.10.2025).
11. Global Dietary Supplement Industry 2025-2029. URL: <https://www.reportlinker.com/report-summary/Dietary-Supplement/83090/Global-Dietary-Supplement-Industry.html> (Date of access: 02.11.2025).
12. Effects of dietary iron supplementation on growth performance, iron utilization, and intestinal health in juvenile American eels (*Anguilla rostrata*) / Y. Xu et al. *Aquaculture Reports*. 2026. Vol. 46. P. 103296. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352513425006829> (Date of access: 27.01.2026).

#### **REFERENCES**

1. Dmytruk, K. (2025). Dietychni dobavky u fokusi rehuliuвання: analiz tendentsii ta novoho zakonodavstva. *Shchotyzhnevyyk Apteka*, 14(1485). <https://www.apteka.ua/article/717727>
2. *Emplifi Team. The social media benchmarks to guide your 2025 strategy.* <https://emplifi.io/resources/social-media-benchmarks-report-2025>
3. *Favoured Agency. Supplement Trends 2025: Key Insights into the Dietary Supplement Market.* <https://favoured.co.uk/2025-supplement-trends-key-insights/>

4. Chen, J., Zhang, Y., Cai, H., Liu, L., Liao, M., & Fang, J. (2024). A comprehensive overview of micro-influencer marketing: Decoding the current landscape, impacts, and trends. *Behavioral sciences*, 14(3), 243.
5. Hosseini, A., Hooshanfar, K., Omrani, P., Toosi, R., Toosi, R., Ebrahimi, Z., & Ali Akhaee, M. (2025). Brand visibility in packaging: A deep learning approach for logo detection, saliency-map prediction, and logo placement analysis. *Discover Applied Sciences*, 7(6), 537.
6. *The Human Face in Marketing: AI Avatars How It Works?* <https://www.d-id.com/blog/the-human-face-in-marketing-ai-avatars/>
7. *Reshaping the customer journey with Search. Think with Google.* (2023). <https://www.thinkwithgoogle.com/intl/en-apac/consumer-insights/consumer-journey/reshaping-customer-journey-search/>
8. *Perla Helsa – vitaminy ta dobavky, shcho diisno pratsiuiut. Ofitsiyni mahazyn vyrobnyka vitaminiv ta dobavok.* <https://perlahelsa.ua/>
9. *Internet-mahazyn NOW Foods Ukraina.* <https://nowukraine.com.ua/>
10. *Internet mahazyn Biotus – orhanichni vitaminy.* <https://biotus.ua/>
11. *Global Dietary Supplement Industry 2025-2029.* <https://www.reportlinker.com/report-summary/Dietary-Supplement/83090/Global-Dietary-Supplement-Industry.html>
12. Xu, Y., Chen, G., Hu, X., Peng, Z., Yang, J., & Zhai, S. (2026). Effects of dietary iron supplementation on growth performance, iron utilization, and intestinal health in juvenile American eels (*Anguilla rostrata*). *Aquaculture Reports*, 46, 103296. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352513425006829>

---

**Відомості про авторів:**

**I. В. Бондарєва**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [iryna.bondarieva@gmail.com](mailto:iryna.bondarieva@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2415-9780>. Researcher ID: AEI-8329-2022

**V. V. Malyi**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [malyivladimir@gmail.com](mailto:malyivladimir@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6028-1890>. Researcher ID: ABA-1059-2022

**O. Ю. Рогуля**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [rogulyaolga@gmail.com](mailto:rogulyaolga@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5065-4545>. Researcher ID: ACN-1622-2022

**H. G. Malinina**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри менеджменту, маркетингу та забезпечення якості у фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [malininanatala78@gmail.com](mailto:malininanatala78@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7796-1924>. Researcher ID: AFC-0296-2022

**M. Ю. Глухоманова**, здобувачка вищої освіти 6 курсу спеціальності «Фармація, промислова фармація», Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [merry.semeyko@gmail.com](mailto:merry.semeyko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1851-5880>

**Information about the authors:**

**I. V. Bondarieva**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Management, Marketing and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [iryna.bondarieva@gmail.com](mailto:iryna.bondarieva@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2415-9780>. Researcher ID: AEI-8329-2022

**V. V. Malyi**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Management, Marketing and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [malyivladimir@gmail.com](mailto:malyivladimir@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6028-1890>. Researcher ID: ABA-1059-2022

**O. Y. Rohulia**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Management, Marketing and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [rogulyaolga@gmail.com](mailto:rogulyaolga@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5065-4545>. Researcher ID: ACN-1622-2022

**N. G. Malinina**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Management, Marketing and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [malininanatala78@gmail.com](mailto:malininanatala78@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7796-1924>. Researcher ID: AFC-0296-2022

**M. Yu. Hlukhomanova**, 6th year higher education student, specialty "Pharmacy, Industrial Pharmacy", National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [merry.semeyko@gmail.com](mailto:merry.semeyko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1851-5880>

Дата першого надходження: 13.01.2026 р.

Дата прийняття до друку: 31.01.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

О. В. Севрюков

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

## Індекс лояльності персоналу (eNPS) як інструмент HR governance в аптечній мережі

У статті наведено результати емпіричного дослідження рівня організаційної лояльності персоналу великих аптечних мереж із використанням індексу eNPS (Employee Net Promoter Score).

**Мета** – оцінка рівня лояльності та залученості персоналу аптечної мережі за індексом eNPS та визначення організаційних чинників, що впливають на готовність працівників рекомендувати роботодавця, з метою вдосконалення HR governance.

**Матеріали та методи.** Дослідження ґрунтується на результатах анонімного онлайн-опитування працівників трьох великих аптечних мереж ( $n = 4927$ ), з використанням кількісних (10- та 5-бальні шкали, індекс eNPS) і якісних методів аналізу. Проведено порівняльний аналіз за посадовими групами (керівники / фармацевти), стажем роботи та віковими категоріями. Інтерпретація результатів здійснювалася в межах концепцій залученості персоналу, HR governance та моделі Job Demands–Resources.

**Результати та їхнє обговорення.** Отримані результати свідчать про помірно позитивний рівень організаційної лояльності ( $eNPS > 0$ ) з домінуванням лояльних і нейтральних респондентів, а також про суттєву диференціацію показників залежно від посади та стажу роботи. Найвищі значення eNPS зафіксовано з-поміж управлінського персоналу, тоді як з-поміж фармацевтів, особливо зі стажем 1–10 років, виявлено найнижчі показники лояльності, психологічної безпеки та довіри, що свідчить про наявність «кризи середнього стажу» та підвищені ризики вигорання і плинності кадрів. Умови праці, графік роботи, атмосфера в колективі та управлінська підтримка оцінюються переважно позитивно, однак фармацевтичний персонал демонструє вищу чутливість до операційного навантаження та обмежених можливостей кар'єрного розвитку. Внутрішні комунікації та корпоративні цінності визначено як сильні аспекти організаційної моделі.

**Висновки.** Система HR governance в аптечних мережах забезпечує базову організаційну стійкість і підтримує безперервність фармацевтичної допомоги. Водночас виявлено управлінські ризики, пов'язані з неоднорідністю залученості персоналу залежно від стажу та посади, що обґрунтовує необхідність упровадження диференційованих HR-інтервенцій, спрямованих на утримання персоналу та розвиток людського капіталу.

**Ключові слова:** HR governance; аптечна мережа; задоволеність працею; індекс лояльності персоналу eNPS; умови праці; фармацевтична допомога.

O. V. Sevriukov

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

### The employee Net Promoter Score (eNPS) as a tool for HR governance in a pharmacy chain

The article presents the results of an empirical study of the level of the staff organizational loyalty in large pharmacy chains using the employee Net Promoter Score (eNPS).

**Aim.** To assess the level of loyalty and engagement of the pharmacy chain staff using the eNPS and identify organizational factors that affect employees' willingness to recommend the company to others in order to improve HR governance.

**Materials and methods.** The study is based on the results of an anonymous online survey of employees of three large pharmacy chains ( $n = 4927$ ) using quantitative (10- and 5-point scales, eNPS) and qualitative analysis methods. A comparative analysis was conducted by job position (managers/pharmacists), the work experience, and age categories. The results were interpreted within the concepts of employee engagement, HR governance, and the Job Demands–Resources model.

**Results.** The results indicate a moderately positive level of the organizational loyalty ( $eNPS > 0$ ) with a predominance of loyal and neutral respondents, as well as a significant differentiation in indicators depending on the position and the work experience. The highest eNPS values were observed among the management personnel, while pharmacists, especially those with 1–10 years of experience, showed the lowest levels of loyalty, psychological safety, and trust, indicating the presence of a “mid-career crisis” and increased risks of burnout and the staff turnover. Working conditions, work schedules, the teamwork atmosphere, and the managerial support were mostly positively assessed, but the pharmacy staff showed a higher sensitivity to the operational burden and limited career opportunities. Internal communication and corporate values were identified as the strengths of the organizational model.

**Conclusions.** The HR governance system in pharmacy chains provides the basic organizational stability and maintains the continuity of pharmaceutical care. At the same time, management risks associated with the varying levels of the staff involvement depending on the experience and position have been identified. It justifies the necessity to implement differentiated HR interventions aimed at the staff retention and human capital development.

**Keywords:** HR governance; pharmacy network; job satisfaction; eNPS employee loyalty index; working conditions; pharmaceutical care.

**Вступ.** В умовах гострого кадрового дефіциту в системі охорони здоров'я (ОЗ) утримання персоналу та його залученість набувають стратегічного значення для забезпечення безперервності та якості медичної і фармацевтичної допомоги [1, 2]. Для аптечних мереж стабільність кадрів впливає не лише на ефективність обслуговування та задоволеність споживачів/пацієнтів, а й на репутацію організації та її конкурентоспроможність.

Сучасна фармацевтична галузь характеризується високою динамікою, значним навантаженням на персонал і підвищеною конкуренцією, що обумовлює необхідність ефективного управління людським капіталом [3-6]. У цьому контексті організаційна лояльність персоналу та стратегічна система HR governance виступають ключовими чинниками забезпечення стабільності, розвитку корпоративної культури та безперервності фармацевтичної допомоги [7-9]. Одним з ефективних інструментів оцінки лояльності та залученості персоналу є індекс eNPS, який дозволяє вимірювати готовність працівників рекомендувати роботодавця та своєчасно ідентифікувати потенційні управлінські ризики, пов'язані зі стажем, посадою та умовами праці [10].

Теоретичне підґрунтя дослідження базується на моделі Job Demands-Resources (JD-R), яка оцінює баланс робочих вимог і ресурсів, та концепції HR governance, що підкреслює роль системного управління людським капіталом у забезпеченні організаційної стійкості та розвитку людського капіталу [11, 12].

Варто зауважити, що у працях вітчизняних і закордонних учених висвітлюються проблеми розвитку й ефективного використання кадрового потенціалу, плинності кадрів, соціально-психологічні аспекти управління, формування корпоративної культури фармацевтичних організацій, досліджуються фактори мотивації та внутрішньофірмової лояльності тощо [13-20].

Попередні дослідження підкреслюють значення соціально-психологічних ресурсів, корпоративних цінностей, внутрішніх комунікацій та умов праці як детермінант лояльності, проте комплексні оцінки HR-практик у фармацевтичному секторі України із застосуванням eNPS залишаються обмеженими, що зумовлює актуальність цієї роботи.

**Мета дослідження** – оцінка рівня лояльності та залученості персоналу аптечної мережі за індексом eNPS та визначення організаційних чинників, що впливають на готовність працівників рекомендувати роботодавця, з метою вдосконалення HR governance.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз наукових публікацій з проблематики організаційної лояльності та залученості персоналу. Емпіричне дослідження здійснено у жовтні–грудні 2025 р. шляхом анонімного

онлайн-анкетування працівників трьох великих аптечних мереж. В опитуванні взяли участь 4927 респондентів, з яких 33,5 % обіймали керівні посади, 66,5 % – фармацевтичні працівники. Характеристика вибірки за віком, стажем і посадою (рис. 1) дала змогу оцінити організаційну лояльність у контексті кар'єрного циклу та визначити потенційні зони ризику демотивації і професійного вигорання. Найбільш численними були вікові групи 26–35 років (36,0 %) та 36–45 років (25,6 %); домінували працівники зі стажем 1–5 років, тоді як стаж понад 10 років переважав з-поміж керівників середньої та вищої ланок.

Онлайн-формат забезпечив репрезентативне регіональне охоплення персоналу аптек з більшості областей України. Анкета містила демографічний блок та оцінку умов праці, організаційної атмосфери, професійного розвитку, кар'єрних можливостей, внутрішніх комунікацій і корпоративних цінностей.

Для оцінки організаційної лояльності застосовано індекс eNPS (Employee Net Promoter Score). Статистичний аналіз передбачав описову статистику, міжгрупові порівняння за посадою і стажем, кореляційний аналіз взаємозв'язків між рівнем лояльності та організаційними чинниками, а також якісний аналіз відкритих відповідей.

**Результати та їхнє обговорення.** В умовах соціально-економічної нестабільності здатність аптечної мережі підтримувати сталий зв'язок із багатотисячним персоналом є важливим чинником організаційної та ринкової стійкості.

Дослідження ґрунтується на системному підході, що відображає причинно-наслідковий зв'язок між балансом робочих вимог і ресурсів (модель Job Demands-Resources, JD-R), рівнем організаційної лояльності персоналу, вимірним за допомогою індексу eNPS, та управлінськими ризиками в системі HR governance. У цьому контексті eNPS розглядається як інтегральний індикатор стану соціально-психологічних ресурсів організації та інструмент підтримки управлінських рішень, спрямованих на утримання персоналу й розвиток людського капіталу. Узагальнену модель «JD-R → eNPS → HR-ризик» наведено на рис. 2.

Застосування індексу eNPS, що дозволяє розподілити працівників на «промоутерів», «нейтралів» і «критиків», дало змогу ідентифікувати зони організаційної стабільності та потенційні ризики в управлінні персоналом. Отримані результати свідчать, що готовність працівників рекомендувати роботодавця може розглядатися як валідний поведінковий індикатор організаційної лояльності та залученості, оскільки відображає рівень емоційної прихильності до організації, ідентифікації з її цінностями та довіри до

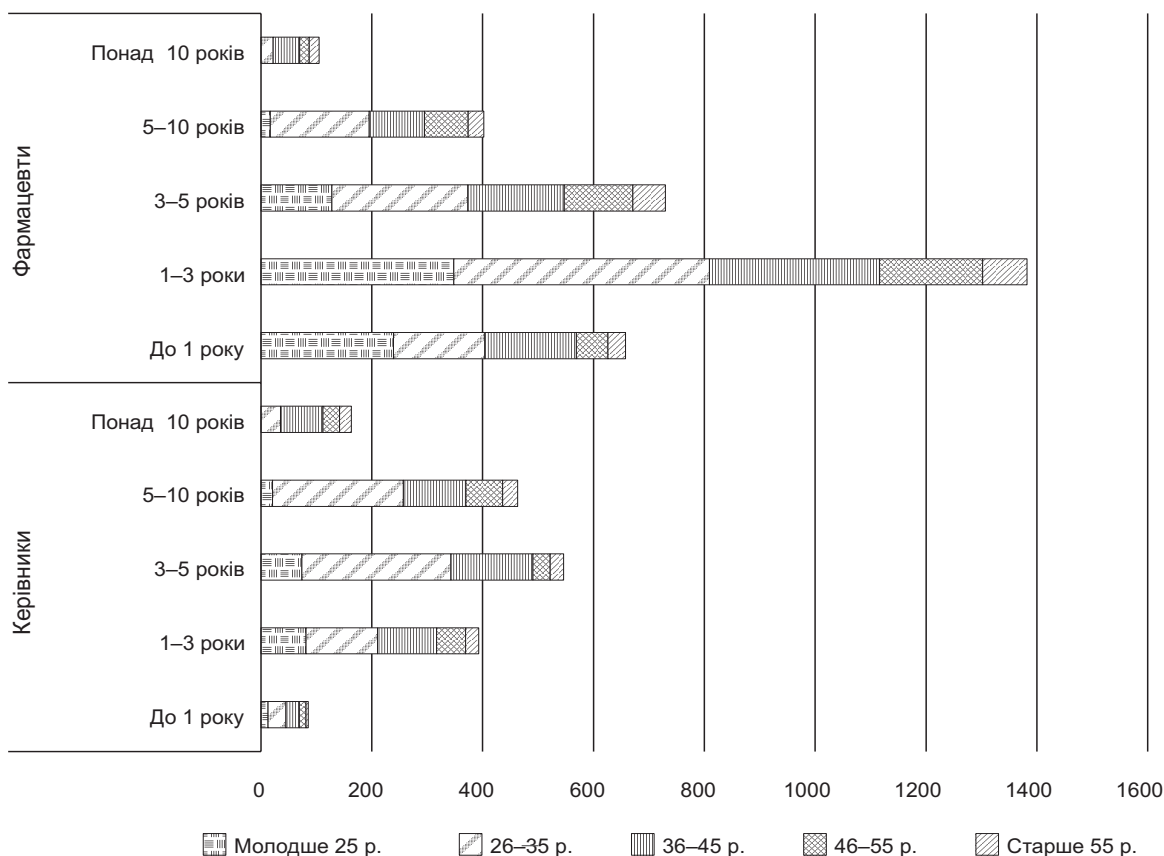


Рис. 1. Характеристика вибірки за посадою, стажем і віком

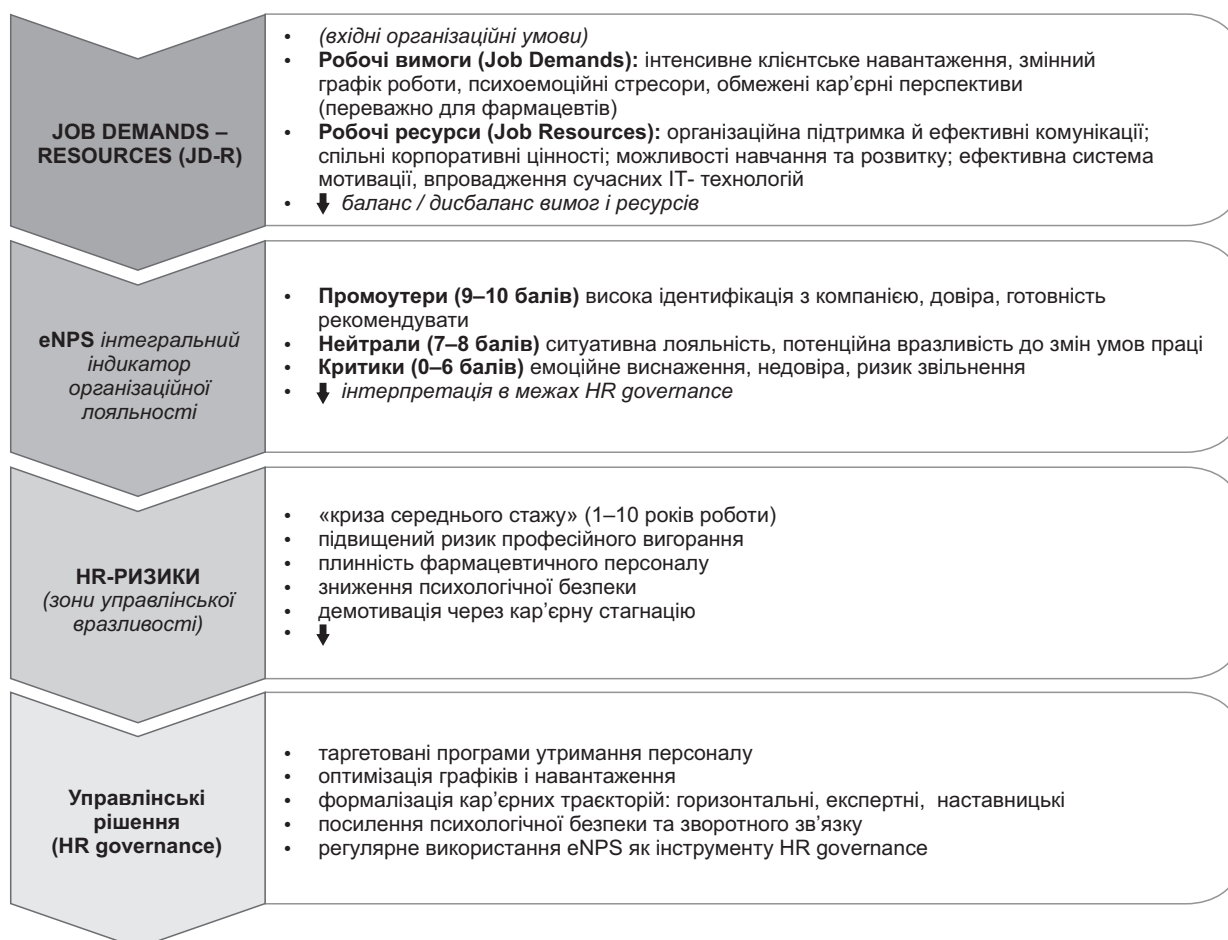


Рис. 2. Концептуальна модель інтеграції підходу Job Demands–Resources та індексу eNPS у систему HR governance аптечної мережі для виявлення HR-ризиків і підтримки стратегічних управлінських рішень

управлінських практик. У сучасних дослідженнях управління персоналом eNPS інтерпретується як інтегральний показник employee engagement, що поєднує когнітивний, емоційний і поведінковий компоненти ставлення працівника до організації. У межах концепції HR governance цей інструмент може застосовуватися як оперативний маркер організаційної стійкості та як індикатор рівня соціального капіталу, який є критично важливим для забезпечення безперервності та якості фармацевтичної допомоги (табл. 1, рис. 3).

Результати засвідчили виражену диференціацію організаційної лояльності між управлінською ланкою (eNPS = +23,0) та фармацевтичними працівниками (eNPS = +7,7). Найнижчі значення індексу зафіксовано з-поміж фармацевтів зі стажем 1–10 років, що свідчить про наявність «кризи середнього стажу» та підвищених ризиків професійного вигорання і плинності кадрів. Водночас найвищу лояльність продемонстрували керівники зі стажем понад 10 років (eNPS = +45,4), що підтверджує значущість довгострокових кар'єрних інвестицій у формуванні стійкої організаційної ідентифікації персоналу. У контексті HR governance ці результати обґрунтовують необхідність впровадження таргетованих програм утримання персоналу, насамперед для фармацевтів на етапі 1–5 років роботи.

Оцінювання умов праці за 10-бальною шкалою загалом засвідчило позитивне сприйняття робочого середовища, з концентрацією оцінок у діапазоні

7–10 балів. Водночас з-поміж фармацевтичного персоналу частіше фіксуються середні та нижчі значення показників лояльності, що може бути зумовлено інтенсивним клієнтським навантаженням, високою операційною напруженістю та впливом психоемоційних стресорів. Аналіз у розрізі стажу роботи засвідчив особливу критичність першого року професійної діяльності, який супроводжується підвищеними ризиками демотивації та зниження організаційної лояльності, що актуалізує доцільність впровадження структурованих програм адаптації, наставництва та посиленої управлінської підтримки нових працівників (табл. 2, рис. 4).

Можливості професійного розвитку та кар'єрного зростання загалом оцінюються персоналом позитивно (середня оцінка – 7,6 балів). Вищі значення характерні для завідувачів аптек, що обумовлено більшою прозорістю управлінських кар'єрних траєкторій, доступом до управлінських ролей та долученості до процесів ухвалення рішень. Водночас фармацевтичний персонал демонструє більш стримане та неоднорідне сприйняття можливостей розвитку, що вказує на обмеженість вертикальної мобільності та актуалізує доцільність формалізації альтернативних кар'єрних маршрутів – горизонтальних, експертних і наставницьких – у межах системи HR governance (табл. 3, рис. 5).

Установлено, що загальне сприйняття графіка роботи персоналом є переважно позитивним: середня інтегральна оцінка за 10-бальною шкалою становить

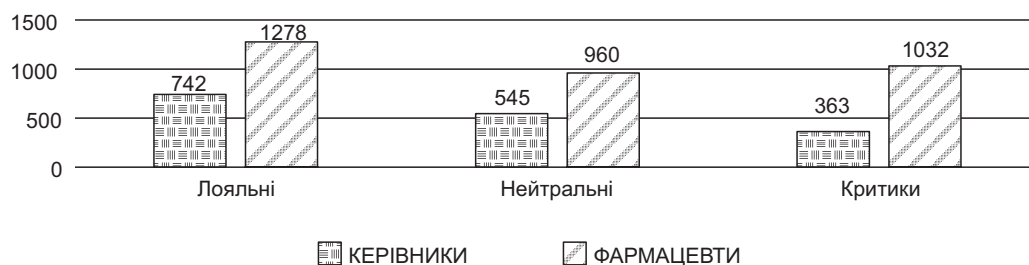


Рис. 3. Порівняльний аналіз лояльності працівників (eNPS)

Таблиця 1

Порівняльний аналіз лояльності працівників (eNPS) залежно від посади і досвіду роботи в компанії

Група респондентів	Лояльні (9-10)	Нейтральні (7-8)	Критики (0-6)	Разом	eNPS
<b>Керівники</b>	<b>45,0 %</b>	<b>33,0 %</b>	<b>22,0 %</b>	<b>1650</b>	<b>+23,0</b>
Менше 1 року	52,9 %	20,0 %	27,1 %	85	+25,8
1-3 роки	44,3 %	35,6 %	20,1 %	393	+24,2
3-5 років	40,5 %	35,3 %	24,2 %	546	+16,3
5-10 років	44,5 %	32,8 %	22,7 %	463	+21,8
Понад 10 років	59,5 %	26,4 %	14,1 %	163	+45,4
<b>Фармацевти</b>	<b>39,2 %</b>	<b>29,3 %</b>	<b>31,5 %</b>	<b>3277</b>	<b>+7,7</b>
Менше 1 року	46,5 %	29,3 %	24,2 %	658	+22,3
1-3 роки	37,2 %	29,8 %	33,0 %	1382	+4,2
3-5 років	36,6 %	30,3 %	33,1 %	730	+3,5
5-10 років	36,8 %	29,1 %	34,1 %	402	+2,7
Понад 10 років	46,7 %	30,5 %	22,8 %	105	+23,9

Таблиця 2

Оцінка респондентами умов праці в компанії (за 10-бальною шкалою)

Групи респондентів	Стаж роботи	Кількість, n	Середня оцінка	Частка 7–10 балів, %
Завідувачі аптек	Менше 1 року	85	7,59	67,1
	1–3 роки	393	7,60	75,8
	3–5 років	546	7,33	69,8
	5–10 років	463	7,35	73,2
	Понад 10 років	163	7,76	74,8
Фармацевти	Менше 1 року	658	7,66	74,3
	1–3 роки	1382	7,14	66,4
	3–5 років	730	7,07	65,3
	5–10 років	402	6,90	61,4
	Понад 10 років	105	7,54	72,4

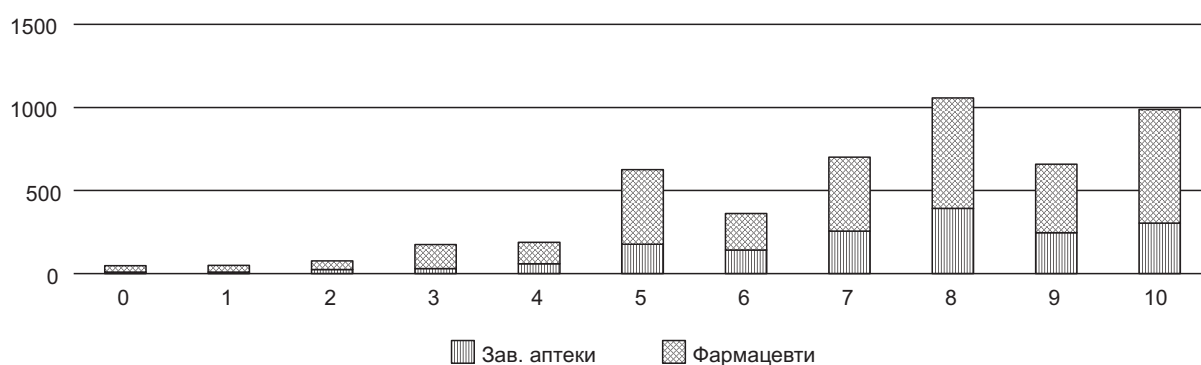


Рис. 4. Оцінка респондентами умов праці в компанії

7,4 балів (табл. 4, рис. 6). Водночас фармацевтичні працівники та молодші за віком респонденти частіше відзначають обмеження, пов'язані зі змінністю режиму роботи, нерівномірним навантаженням і поєднанням професійних та особистих обов'язків. Отримані результати свідчать про доцільність подальшої оптимізації організації робочого часу з урахуванням вікових, професійних і психоемоційних особливостей персоналу в межах системи HR governance.

Аналіз соціально-психологічного клімату засвідчив високий рівень задоволеності атмосферою в колективі (табл. 5, рис. 7). Понад половину відповідей становлять оцінки 8–10 балів, особливо з-поміж керівного персоналу. Більша варіативність відповідей з-поміж фармацевтів може пояснюватися неоднорідністю щоденного професійного досвіду, а також різним рівнем доступу до управлінської підтримки та ресурсів. Загалом отримані дані свідчать про

Таблиця 3

Оцінка можливостей для розвитку та кар'єрного росту в компанії

Група респондентів	Кількість відповідей (n)	Середня оцінка	Частка високих оцінок (8–10), %	Характеристика сприйняття
<b>Зав. аптек</b>	1501	≈ 7,9	>70	Високе
До 25 років	172	≈ 7,3	~63	Середньо-високе
25–35 років	624	≈ 8,0	~72	Високе
36–45 років	427	≈ 7,8	~69	Високе
46–55 років	182	≈ 7,6	~66	Високе
Старше 55 років	96	≈ 7,4	~64	Середньо-високе
<b>Фармацевти</b>	3060	≈ 7,4	~62	Середньо-високе
До 25 років	689	≈ 7,1	~58	Середнє
25–35 років	983	≈ 7,6	~64	Середньо-високе
36–45 років	734	≈ 7,5	~63	Середньо-високе
46–55 років	441	≈ 7,3	~60	Середньо-високе
Старше 55 років	213	≈ 7,2	~59	Середнє
<b>Разом по компанії</b>	<b>4561</b>	<b>≈ 7,6</b>	<b>≈ 65</b>	<b>Високе</b>

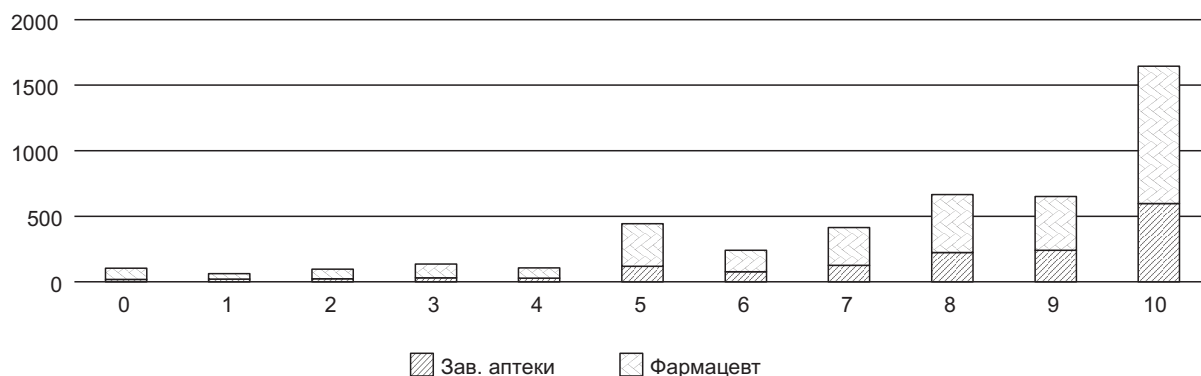


Рис. 5. Оцінка можливостей для розвитку та кар'єрного росту в компанії

Таблиця 4

## Оцінка графіка роботи в компанії співробітниками аптек

Група респондентів	Кількість відповідей (n)	Середня оцінка (0–10)	Частка високих оцінок (8–10), %	Характеристика сприйняття
<b>Зав. аптек</b>	1501	≈ 7,6	>60	Високе
До 25 років	172	≈ 7,2	~56	Середньо-високе
25–35 років	624	≈ 7,7	~62	Високе
36–45 років	427	≈ 7,8	~64	Високе
46–55 років	182	≈ 7,5	~61	Високе
Старше 55 років	96	≈ 7,6	~68	Високе
<b>Фармацевти</b>	3060	≈ 7,3	~57	Середньо-високе
До 25 років	689	≈ 7,1	~55	Середнє
25–35 років	983	≈ 7,4	~58	Середньо-високе
36–45 років	734	≈ 7,5	~59	Середньо-високе
46–55 років	441	≈ 7,4	~60	Середньо-високе
Старше 55 років	213	≈ 7,6	~66	Високе
<b>Разом по компанії</b>	4561	≈ 7,4	≈ 58	Середньо-високе

сприятливий соціальний клімат, який є важливим чинником організаційної стійкості та ефективності взаємодії всіх членів колективу.

Високий рівень організаційної ідентифікації підтверджується домінуванням позитивних відповідей на твердження щодо гордості за роботу в компанії (рис. 8). Цей показник у поєднанні з позитивними оцінками умов праці, атмосфери та лояльності формує значний соціальний капітал персоналу, який є критично важливим для забезпечення довгострокової стабільності та ефективності організації.

Оцінка корпоративних цінностей і внутрішніх комунікацій засвідчила високий рівень їхнього прийняття та інтерналізації з-поміж персоналу. Найбільш пріоритетними цінностями респонденти визначили дисципліну, розвиток і навчання, дотримання норм і стандартів, професійність та орієнтацію на клієнта. Така ієрархія цінностей сприяє стандартизованому підходу до професійної діяльності та забезпеченню якості фармацевтичної допомоги.

Ефективність внутрішніх комунікацій оцінювалася через оперативність і доступність інформації про

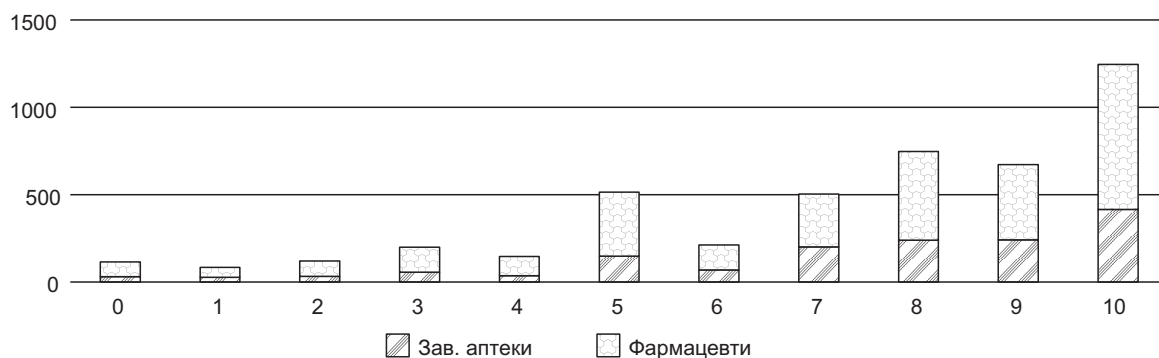


Рис. 6. Оцінка респондентами графіка роботи в компанії

Таблиця 5

## Результати оцінки респондентами атмосфери в колективі та компанії

Група респондентів	Низькі оцінки (0–4), %	Середні оцінки (5–6), %	Позитивні оцінки (7–8), %	Високі оцінки (9–10), %	Разом, n
<b>Керівники</b>	3,7	9,7	24,4	62,2	1501
До 1 року	5,0	7,5	6,3	81,2	80
1–3 роки	1,9	8,8	21,7	67,6	364
3–5 років	2,6	13,2	22,6	61,6	499
5–10 років	3,9	8,3	21,5	66,3	410
Понад 10 років	1,4	6,1	18,9	73,6	148
<b>Фармацевти</b>	2,8	17,5	33,1	46,6	3060
До 1 року	4,3	8,9	20,6	66,2	621
1–3 роки	2,9	10,3	23,9	62,9	1277
3–5 років	4,4	10,2	24,2	61,2	685
5–10 років	6,9	13,6	23,9	55,6	376
Понад 10 років	5,9	6,9	20,8	78,2	101
<b>Разом за вибіркою</b>	3,1	14,9	30,2	51,8	4561

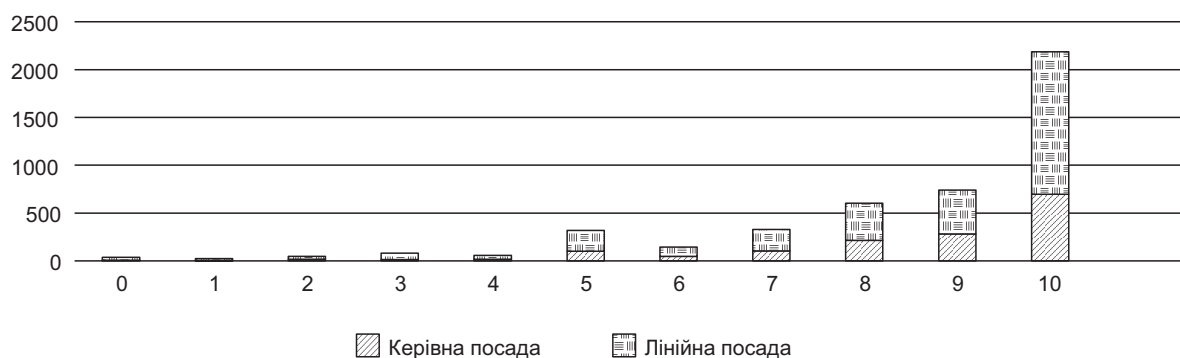


Рис. 7. Результати оцінки атмосфери в колективі та компанії керівниками аптечних закладів та фармацевтами (кількість відповідей)

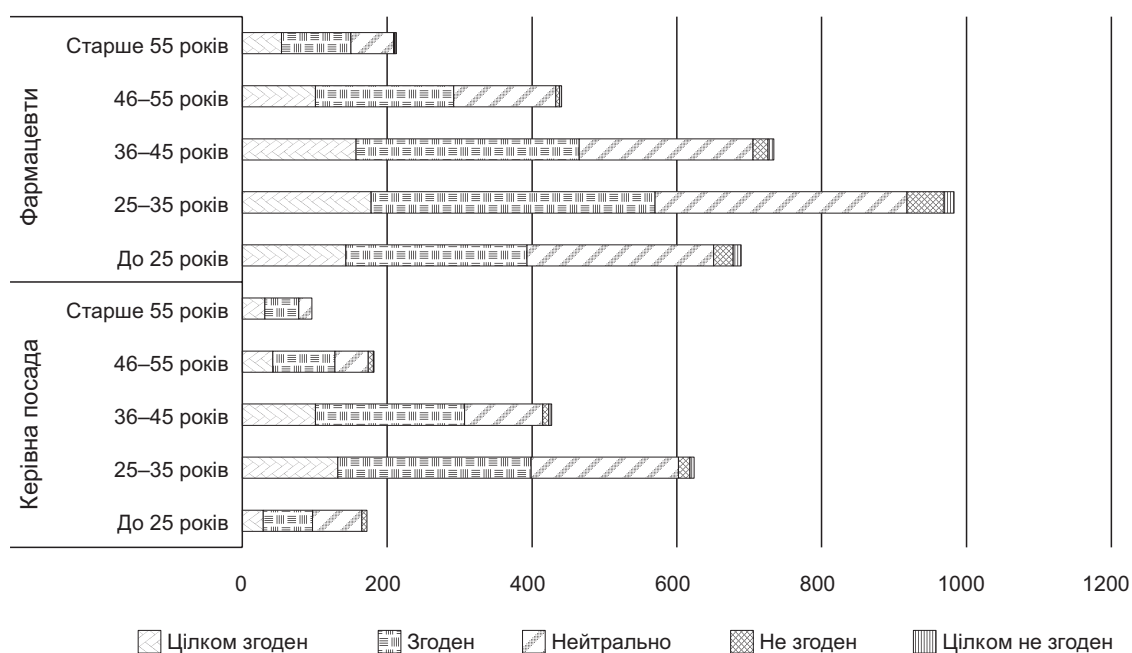


Рис. 8. Розподіл відповідей респондентів на твердження «Я пишаюся тим, що працюю в цій компанії»



Рис. 9. Відповіді на твердження «Я швидко отримую інформацію про зміни та новини компанії»

зміни та новини компанії. Переважна більшість респондентів позитивно оцінили інформаційну складову: сумарна частка відповідей «згоден» і «повністю згоден» становила 86,9 %, тоді як частка негативних оцінок не перевищувала 3,2 %. Порівняльний аналіз за посадовими групами виявив однорідно позитивне сприйняття як з-поміж керівників, так і з-поміж фармацевтів, що свідчить про відсутність системних проблем у каналах внутрішнього інформування (рис. 9).

У контексті HR governance ефективні внутрішні комунікації виступають важливим нематеріальним ресурсом, який підтримує довіру до управлінських рішень, організаційну згуртованість та формування соціального капіталу персоналу.

Оцінка заохочення ініціатив засвідчила загалом позитивне, але менш однорідне сприйняття культури участі. Частка позитивних відповідей з-поміж керівників становила 69,8 %, з-поміж фармацевтів – 65,8 %, за наявності помітної частки нейтральних оцінок (рис. 10).

Найвищий рівень підтримки ініціатив характерний для працівників зі стажем 1–5 років, тоді як нові та довгострокові співробітники частіше демонструють стримане або поляризоване ставлення. Це свідчить про потенціал розвитку більш інклюзивних механізмів участі та зворотного зв'язку.

Рівень довіри до дотримання компанією зобов'язань оцінюється як змішаний, але загалом позитивний (рис. 11). Позитивні відповіді переважають в обох



Рис. 10. Оцінка респондентами заохочення ініціативи у роботі



Рис. 11. Розподіл відповідей респондентів на твердження «Я відчуваю, що компанія дотримується своїх обіцянок перед співробітниками»

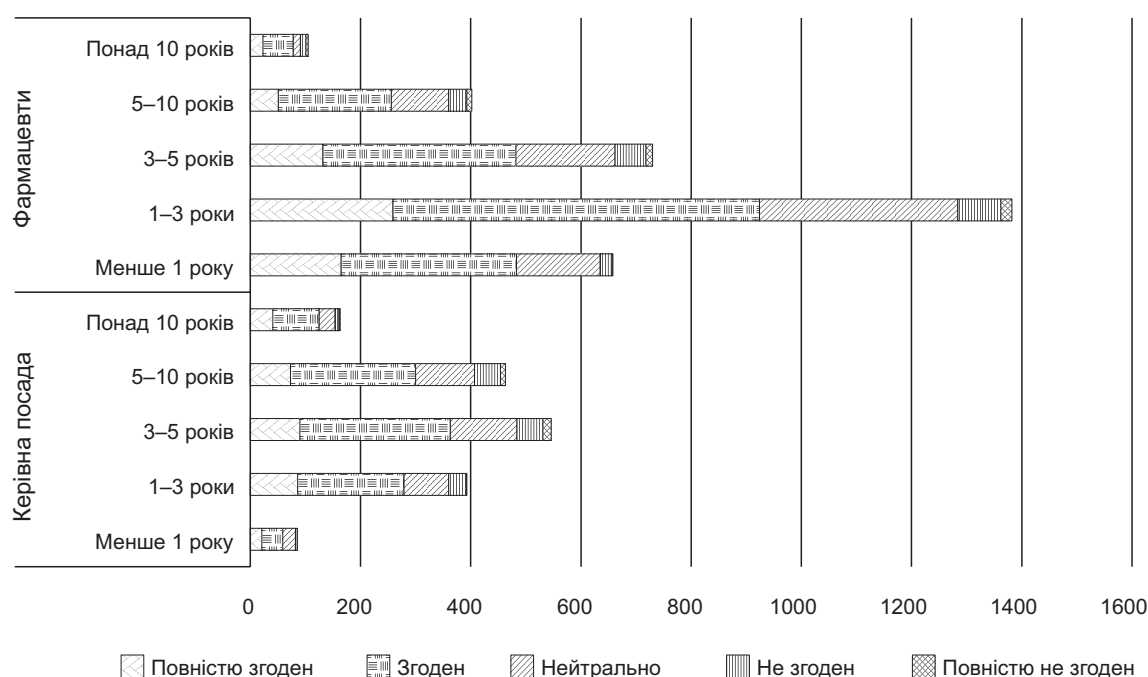


Рис. 12. Розподіл відповідей на твердження «Бізнес-процеси в компанії сприяють злагодженій співпраці між підрозділами»

посадових групах (близько 60 %), водночас значна частка нейтральних і критичних оцінок свідчить про нестійкий характер довіри, особливо з-поміж фармацевтів. Найвищий рівень довіри зафіксовано з-поміж працівників зі стажем 1–5 років, тоді як нові працівники та співробітники «зі стажем» демонструють підвищену чутливість до управлінських практик.

Оцінка бізнес-процесів показала загалом позитивне сприйняття міжпідроздільної взаємодії та оперативності ухвалення управлінських рішень. Частка позитивних відповідей щодо злагодженості співпраці та швидкості ухвалення рішень перевищує дві третини респондентів у кожній посадовій групі. Водночас стаж роботи істотно впливає на характер оцінок: найвищу підтримку демонструють працівники зі стажем 1–5 років, тоді як «новачки» та «ветерани» частіше висловлюють нейтральне або критичне ставлення (рис. 12).

Рівень психологічної безпеки, свободи висловлювання та відчуття особистого досягнення оцінюється як помірно позитивний, але неоднорідний. Позитивні відповіді переважають, однак близько 1/5 працівників демонструють стримане або критичне ставлення, що свідчить про резерви розвитку відкритої корпоративної культури. Найвищі показники психологічної безпеки та суб'єктивного професійного успіху спостерігаються з-поміж працівників зі стажем 1–5 років.

Оцінка управлінської підтримки та ресурсного забезпечення засвідчила високий рівень задоволеності: понад 80 % респондентів підтвердили підтримку з боку безпосереднього керівника, а близько 75 % – наявність необхідних ресурсів для ефективної роботи. Водночас нові та довгострокові працівники частіше демонструють нейтральні або критичні оцінки, що

актуалізує потребу в диференційованих управлінських підходах на різних етапах професійного циклу.

Узагальнено, заохочення ініціатив, ефективні внутрішні комунікації, управлінська підтримка, психологічна безпека та довіра до дотримання зобов'язань формують комплекс ключових нематеріальних ресурсів HR governance. Вони забезпечують базову організаційну стійкість аптечної мережі, водночас виявлені відмінності за стажем і посадою вказують на необхідність цілеспрямованих HR-інтервенцій для підвищення залученості та довгострокової стабільності персоналу.

Отже, результати кількісного аналізу підтверджують, що система HR governance в аптечній мережі забезпечує базову організаційну стабільність і підтримує функціонування ключових процесів. Водночас виявлено потребу посилення стратегічного фокусу на розвитку людського капіталу як чинника довгострокової організаційної стійкості аптечної мережі та системи фармацевтичної допомоги в цілому.

Аналіз відкритих відповідей працівників доповнює кількісні результати та поглиблює їхню інтерпретацію. Доміnantним чинником задоволеності роботою є колектив і міжособистісна взаємодія, що підкреслює значущість соціально-психологічного клімату для формування організаційної лояльності. Високу вагу також мають стабільність і передбачуваність оплати праці, можливості професійного розвитку та відчуття організаційної надійності.

Основні пропозиції щодо поліпшення діяльності компанії стосуються насамперед удосконалення планування показників діяльності, оптимізації та прогнозованості графіків роботи, а також приведення оплати праці у відповідність до фактичного навантаження і ринкових умов. Менш кількісно, але системно

представлені зауваження щодо облікових процедур, матеріально-технічного забезпечення та умов фізичної безпеки праці. Загалом домінують організаційні й управлінські запити, безпосередньо пов'язані з операційною ефективністю та задоволеністю персоналу.

Отримані результати свідчать про помірно позитивний рівень організаційної лояльності персоналу, що підтверджується значенням показника eNPS. Позитивне значення індексу свідчить про переважання працівників, готових рекомендувати організацію як роботодавця, однак не досягає рівнів, характерних для організацій із високозрілими HR-системами.

Поєднання кількісних показників eNPS з якісним аналізом відкритих відповідей дозволило виявити структурні управлінські дисбаланси, зокрема асиметрію управлінського досвіду між керівниками та фармацевтами персоналу, а також залежність лояльності від стажу роботи.

З позицій моделі Job Demands–Resources результати демонструють, що соціальні ресурси (підтримка колег, позитивна атмосфера, стабільність) є сильними аспектами організації та компенсують високі операційні вимоги. Водночас надмірне або недостатньо гнучке планування навантаження, організація графіків і обмежені кар'єрні траєкторії виступають факторами ризику для залученості персоналу.

Інтерпретація результатів у межах концепції HR governance дозволяє розглядати eNPS як прикладний індикатор результативності управління людськими ресурсами, що відображає не лише емоційне ставлення працівників, а і якість організації праці та управлінських рішень.

#### **Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. Дослідження засвідчило, що загальний рівень лояльності персоналу є помірно позитивним, проте суттєво варіює залежно від посади та стажу роботи. Керівний персонал демонструє вищі показники лояльності порівняно з фармацевтами. Найнижчі значення eNPS, довіри до управлінських рішень та психологічної безпеки зафіксовано з-поміж працівників зі стажем 1–10 років, що може свідчити про підвищені ризики професійного вигорання та потенційної плинності кадрів у цій групі.

2. Основними детермінантами лояльності визначено соціально-психологічні ресурси: підтримку колективу, стабільність умов праці та якість внутрішньої взаємодії. Загалом умови праці та організаційний клімат оцінюються позитивно, однак фармацевти є більш чутливими до фізичного, емоційного та часового навантаження, що виявляється у більшій варіативності оцінок.

3. Ключовими зонами управлінського впливу визначено оптимізацію планування робочого навантаження, удосконалення організації графіків роботи та формалізацію прозорих кар'єрних траєкторій. Реалізація цих заходів сприятиме посиленню організаційних ресурсів та зменшенню ризиків кадрової нестабільності.

4. Використання eNPS у поєднанні з аналізом відкритих відповідей доцільне як регулярний інструмент системи HR governance. Внутрішні комунікації та інформаційна відкритість забезпечують високий рівень поінформованості персоналу та підтримують організаційну згуртованість. Корпоративні цінності (дисципліна, розвиток і навчання, дотримання стандартів, професійність, орієнтація на клієнта) інтерналізовані працівниками та формують основу стандартизованих підходів до фармацевтичної діяльності. Водночас наявність нейтральних і критичних оцінок свідчить про потенціал подальшого розвитку культури зворотного зв'язку та зміцнення психологічної безпеки.

5. Можливості професійного зростання загалом сприймаються позитивно, однак менш однорідно з-поміж фармацевтів, що обґрунтовує необхідність розширення та формалізації альтернативних кар'єрних моделей: горизонтальних, експертних і наставницьких. У межах стратегічного HR governance це передбачає системне заохочення ініціатив, управлінську підтримку, розвиток довіри, забезпечення психологічної безпеки та належне ресурсне підкріплення.

6. Отримані результати обґрунтовують доцільність переходу від операційно орієнтованої моделі управління персоналом до стратегічної моделі HR governance, спрямованої на розвиток людського капіталу, підвищення організаційної стійкості та довгострокове утримання кадрів у фармацевтичному секторі. Такий підхід інтегрує кадрову політику в систему корпоративного управління та підтримує ухвалення рішень на основі даних.

7. Аналіз у межах концепції Job Demands–Resources (JD–R) виявив ознаки часткового дисбалансу між робочими вимогами (операційне навантаження, регуляторний комплаєнс, інтенсивність сервісної взаємодії) та організаційними ресурсами (мотиваційна підтримка, цифровізація процесів, управлінська комунікація). У теоретичній логіці JD–R тривалий дисбаланс у напрямі переважання вимог над ресурсами може розглядатися як фактор ризику емоційного виснаження та професійного вигорання.

8. Інтеграція підходу JD–R з індексом eNPS у систему HR governance формує комплексний механізм моніторингу, що поєднує оцінювання організаційних ресурсів і поведінковий індикатор залученості працівників. Це створює передумови для своєчасного виявлення структурних дисбалансів, підвищує обґрунтованість управлінських рішень та сприяє зміцненню організаційної стійкості аптечних мереж.

Перспективи подальших досліджень доцільно пов'язати з інтеграцією eNPS з показниками плинності кадрів, рівня професійного вигорання, індикаторами якості фармацевтичної допомоги, а також із проведінням міжорганізаційних і міжсекторальних порівняльних аналізів у фармацевтичному секторі.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Health and care workforce in Europe: time to act. 14 September 2022. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058339> (Date of access: 15.01.2026).
2. Turning the global health and care workforce crisis into action: The pathway to effective evidence-based policy and implementation / T. Correia et al. *The International Journal of Health Planning and Management*. 2025. Vol. 40(1). P. 224–233. DOI: 10.1002/hpm.3860.
3. Allen M. How to rebuild robust health workforces: An evidence-based approach. 3.10.2023. *World Economic Forum*. URL: <https://www.weforum.org/stories/2023/10/how-to-rebuild-robust-healthcare-workforces/> (Date of access: 15.01.2026).
4. Framework for action on the health and care workforce in the WHO European Region 2023–2030 (RC73). *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/EUR-RC73-8> (Date of access: 15.01.2026).
5. Human resources for health: a framework synthesis to put health workers at the centre of healthcare / O. N. O. Nwankwo et al. *BMJ Global Health*. 2024. Vol. 9(9). P. e014556. DOI: 10.1136/bmjgh-2023-014556.
6. Cometto G., Boniol M., Mahat A. Understanding the WHO health workforce support and safeguards list 2023. *Bulletin World Health Organization*. 2023. Vol. 101(6). P. 362–362A. DOI: 10.2471/BLT.23.290191.
7. Health and care workforce. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. Report by the Director-General. EB156/15. 20 December 2024. *World Health Organization*. URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB156/B156\\_15-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB156/B156_15-en.pdf) (Date of access: 15.01.2026).
8. Kaehler B., Grunde J. H. R. Governance. A Theoretical Introduction. Springer Cham, 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-94526-2.
9. How Pharmacy Loyalty Programs Drive Pharmacist Engagement. 24 May, 2024. *Almonds*. URL: <https://almonds.ai/how-pharmacy-loyalty-programs-drive-pharmacist-engagement/> (Date of access: 15.01.2026).
10. Siocon G. Employee Net Promoter Score (eNPS): The Ultimate 2026 Guide. URL: <https://www.aihr.com/blog/employee-net-promoter-score-enps/> (Date of access: 15.01.2026).
11. Schaufeli W. B., Bakker A. B. Job demands, job resources, and their relationship with burnout and engagement. *Journal of Organizational Behavior*. 2004. Vol. 25(3). P. 293–315.
12. Bakker A. B., Demerouti E. The Job Demands–Resources model: State of the art. *Journal of Managerial Psychology*. 2007. Vol. 22(3). P. 309–328.
13. Софронова І. В., Жадько С. В., Бабічева Г. С. Оцінка факторів внутрішньофірмової лояльності у фармацевтичних організаціях. *Вісник фармації*. 2024. № 1(107). С. 89–96. DOI: 10.24959/nphj.24.127.
14. Artiukh T. Theoretical and Methodological Approaches for Studying the Loyalty of Pharmacy Specialists towards Chemist's Shops, As a Part of Corporate Culture. *The Pharma Innovation Journal*. 2016. Vol. 5(8). P. 83–88.
15. Толочко В. М., Артюх Т. О. Вивчення аспектів лояльності фармацевтичних спеціалістів у вітчизняних аптеках. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 4. С. 41–51. DOI: 10.24959/sphhcej.17.94.
16. Братішко Ю. С. Оцінка залученості персоналу закладів охорони здоров'я . *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика* : матеріали III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, присвяч. 40-річчю заснування каф. організації, економіки та управління фармацією, м. Харків, 23-24 жовт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 55–66.
17. Carvajal M. J., Popovici I. Gender, age, and pharmacists' job satisfaction. *Pharmacy Practice*. 2018. Vol. 16(4). P. 1396. DOI: 10.18549/PharmPract.2018.04.1396.
18. Dhamija D., Gupta S., Bag S. Measuring of job satisfaction: the use of quality of work life factors. *Benchmarking*. 2019. Vol. 26(3). P. 871–892. DOI: 10.1108/BIJ-062018-0155.
19. Методичні підходи до оцінки залученості персоналу сфери охорони здоров'я / Ю. С. Братішко та ін. *Інтернаука. Серія : Економічні науки*. 2023. № 5. DOI: 10.25313/2520-2294-2023-5-8921.
20. Толочко В. М., Артюх Т. О. Визначення мотиваційних профілів спеціалістів фармації в аптечних закладах. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 3(59). С. 35–46. DOI: 10.24959/uekj.19.21.
21. Employee Engagement Experience. *Gallup*. URL: <https://www.gallup.com/workplace/229424/employee-engagement.aspx> (Date of access: 15.01.2026).
22. Employee Wellbeing Is Key for Workplace Productivity. *Gallup*. URL: <https://www.gallup.com/workplace/215924/well-being.aspx> (Date of access: 15.01.2026).
23. Organizational Culture. *Gallup*. URL: <https://www.gallup.com/workplace/229832/culture.aspx> (Date of access: 15.01.2026).
24. ISO 30414:2025. Human resource management – Requirements and recommendations for human capital reporting and disclosure. URL: <https://www.iso.org/standard/30414> (Date of access: 15.01.2026).
25. FIP Workforce Transformation Programme. URL: <https://gpo.fip.org/fip-workforce-transformation-programme/> (Date of access: 15.01.2026).

## REFERENCES

1. *Health and care workforce in Europe: time to act*. (2022, September 14). World Health Organization. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058339>
2. Correia, T., Kuhlmann, E., Lotta, G., Beja, A., Morais, R., Zapata, T., & Campbell, J. (2025). Turning the global health and care workforce crisis into action: The pathway to effective evidence-based policy and implementation. *The International Journal of Health Planning and Management*, 40(1), 224–233. <https://doi.org/10.1002/hpm.3860>
3. Allen, M. (2023, October 3). *How to rebuild robust health workforces: An evidence-based approach*. World Economic Forum. <https://www.weforum.org/stories/2023/10/how-to-rebuild-robust-healthcare-workforces/>
4. *Framework for action on the health and care workforce in the WHO European Region 2023–2030 (RC73)*. World Health Organization. <https://www.who.int/europe/publications/i/item/EUR-RC73-8>

5. Nwankwo, O. N. O., Auer, C., Oyo-Ita, A., Eysers, J., Wyss, K., Fink, G., & Bosch-Capblanch, X. (2024). Human resources for health: A framework synthesis to put health workers at the centre of healthcare. *BMJ Global Health*, 9(9), e014556. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2023-014556>
6. Cometto, G., Boniol, M., & Mahat, A. (2023). Understanding the WHO health workforce support and safeguards list 2023. *Bulletin of the World Health Organization*, 101(6), 362–362A. <https://doi.org/10.2471/BLT.23.290191>
7. *Health and care workforce. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. Report by the Director-General. EB156/15.* (2024, December 20). World Health Organization. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB156/B156\\_15-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB156/B156_15-en.pdf)
8. Kaehler, B., & Grundei, J. (2019). *H. R. Governance. A Theoretical Introduction.* Springer Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-94526-2>
9. *How Pharmacy Loyalty Programs Drive Pharmacist Engagement.* (2024, May 24). Almonds. <https://almonds.ai/how-pharmacy-loyalty-programs-drive-pharmacist-engagement/>
10. Siocon, G. (2026). *Employee Net Promoter Score (eNPS): The Ultimate 2026 Guide.* AIHR. <https://www.aihr.com/blog/employee-net-promoter-score-enps/>
11. Schaufeli, W. B., & Bakker, A. B. (2004). Job demands, job resources, and their relationship with burnout and engagement. *Journal of Organizational Behavior*, 25(3), 293–315.
12. Bakker, A. B., & Demerouti, E. (2007). The job demands–resources model: State of the art. *Journal of Managerial Psychology*, 22(3), 309–328.
13. Sofronova, I. V., Zhadko, S. V., & Babicheva, H. S. (2024). Otsinka faktoriv vnutrishnofirmovoi loialnosti u farmatsevychnykh orhanizatsiiakh [Assessment of internal loyalty factors in pharmaceutical organizations]. *News of Pharmacy*, 1(107), 89–96. <https://doi.org/10.24959/nphj.24.127> [in Ukrainian].
14. Artiukh, T. (2016). Theoretical and Methodological Approaches for Studying the Loyalty of Pharmacy Specialists towards Chemist's Shops, As a Part of Corporate Culture. *The Pharma Innovation Journal*, 5(8), 83–88.
15. Tolochko, V. M., & Artiukh, T. O. (2017). Vyvchennia aspektiv loialnosti farmatsevychnykh spetsialistiv u vitchyznianskykh aptekakh [Study of aspects of loyalty among pharmaceutical specialists in domestic pharmacies]. *Social pharmacy in healthcare*, 3(4), 41–51. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.94> [in Ukrainian].
16. Bratishko, Yu. S. (2024). Otsinka zaluchenosti personalu zakladiv okhorony zdorovia [Assessment of the involvement of healthcare facility staff]. In *Pidhotovka spetsialistiv farmatsii v ramkakh kontseptsii «Navchannia protiahom zhyttia (Life Long Learning)»: nauka, osvita, praktyka* (p. 55–66). Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet. [in Ukrainian].
17. Carvajal, M. J., & Popovici, I. (2018). Gender, age, and pharmacists' job satisfaction. *Pharmacy Practice*, 16(4), 1396. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2018.04.1396>
18. Dhamija, D., Gupta, S., & Bag, S. (2019). Measuring job satisfaction: The use of quality of work life factors. *Benchmarking*, 26(3), 871–892. <https://doi.org/10.1108/BIJ-062018-0155>
19. Bratishko, Yu. S., Posylkina, O. V., Litvinova, O. V., Derenska, Ya. M., Hladkova, O. V., Zborovska, T. V., & Lisna, A. H. (2023). Metodichni pidkhody do otsinky zaluchenosti personalu sfery okhorony zdorovia [Methodological approaches to assessing the engagement of healthcare personnel]. *Internauka. Seriya: Ekonomichni nauky*, (5). <https://doi.org/10.25313/2520-2294-2023-5-8921> [in Ukrainian].
20. Tolochko, V. M., & Artiukh, T. O. (2019). Vyznachennia motyvatsiinykh profiliv spetsialistiv farmatsii v apteknykh zakladakh [Determining the motivational profiles of pharmacy specialists in pharmacies]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 3(59), 35–46. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.21> [in Ukrainian].
21. *Employee Engagement Experience.* (n. d.). Gallup. <https://www.gallup.com/workplace/229424/employee-engagement.aspx>
22. *Employee Wellbeing Is Key for Workplace Productivity.* (n. d.). Gallup. <https://www.gallup.com/workplace/215924/well-being.aspx>
23. *Organizational Culture.* (n. d.). Gallup. <https://www.gallup.com/workplace/229832/culture.aspx>
24. *ISO 30414:2025. Human resource management — Requirements and recommendations for human capital reporting and disclosure.* (2025). International Organization for Standardization. <https://www.iso.org/standard/30414>
25. *FIP Workforce Transformation Programme.* <https://gpo.fip.org/fip-workforce-transformation-programme/>

---

**Відомості про автора:**

**О. В. Севрюков**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [al.sevryukoff@gmail.com](mailto:al.sevryukoff@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>

**Information about the author:**

**O. V. Sevriukov**, 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](mailto:al.sevryukoff@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>

Дата першого надходження: 17.02.2026 р.

Дата прийняття до друку: 04.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

УДК 615.9:614.2

<https://doi.org/10.24959/nphj.26.216>

А. М. Дорошенко, Ж. М. Полова, А. І. Дорошенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

## Значення доклінічних досліджень для оцінки безпеки лікарських засобів та системи фармаконагляду

**Мета роботи** – аналіз сутності, типів та методологічних підходів доклінічних досліджень, а також їхньої ролі у формуванні профілю безпеки лікарських засобів і підтримці системи фармаконагляду.

**Матеріали та методи.** Огляд регуляторних документів, міжнародних стандартів та наукових публікацій щодо доклінічних досліджень та їхнє значення в оцінці безпеки лікарських засобів та системи фармаконагляду.

**Результати та їхнє обговорення.** Доклінічні дослідження є важливими для оцінки безпеки лікарських засобів, оскільки дозволяють отримати дані про механізми їхньої дії, вплив на життєво важливі органи і токсикологічний профіль. Їхні результати екстраполюють на людину з урахуванням міжвидових відмінностей. Дотримання принципів належної лабораторної практики в дослідженнях з безпеки і токсичності гарантує достовірність і відтворюваність отриманих даних. У системі фармаконагляду доклінічні дослідження відіграють важливу роль, оскільки дозволяють ідентифікувати нові ризики, уточнювати механізми підозрюваних небажаних реакцій, підтверджувати або спростовувати сигнали безпеки та оцінювати причинно-наслідкові зв'язки у разі обмежених клінічних даних. Вони також допомагають визначати можливі класові ефекти, органи-мішені токсичності та доповнюють інформацію про ризики, які неможливо дослідити в людини з етичних міркувань. Завдяки цьому доклінічні моделі залишаються важливим інструментом формування профілю безпеки та підтримки регуляторних рішень.

**Висновки.** Доклінічні дослідження є важливим елементом оцінки безпеки лікарських засобів і функціонування системи фармаконагляду. Вони формують фундамент для прогнозування ризиків, допомагають в інтерпретації постмаркетингових сигналів та використовуються в ухваленні регуляторних рішень. Подальший розвиток технологій посилюватиме їхню роль, водночас поступово розширюючи можливості альтернативних моделей, спрямованих на зменшення використання тварин у дослідженнях.

**Ключові слова:** лікарські засоби; доклінічні дослідження лікарських засобів; оцінка безпеки лікарських засобів; мінімізація ризиків; фармаконагляд; система фармаконагляду; геронтологічні пацієнти; педіатричні пацієнти.

A. M. Doroshenko, Zh. M. Polova, A. I. Doroshenko  
Bogomolets National Medical University, Ukraine

### The importance of preclinical studies for the drug safety assessment and the pharmacovigilance system

**Aim.** To analyze the essence, types and methodological approaches of preclinical studies, as well as their role in forming the drug safety profile and supporting the pharmacovigilance system.

**Materials and methods.** Regulatory documents, international standards and scientific publications concerning preclinical studies and their significance in the drug safety assessment and the functioning of the pharmacovigilance system were reviewed.

**Results.** Preclinical studies are essential for assessing the safety of medicinal products as they provide data on the mechanisms of action, effects on vital organs and the toxicological profile. Their results are extrapolated to humans taking into account interspecific differences. Compliance with Good Laboratory Practice principles in safety and toxicity studies guarantees the reliability and reproducibility of the data obtained. Within the pharmacovigilance system, preclinical studies play an important role as they allow us to identify new risks, clarify the mechanisms underlying suspected adverse reactions, confirm or refute safety signals, and evaluate causal relationships when clinical data are limited. They also help determine potential class effects, target organs of toxicity and supplement information on risks that cannot be studied in humans for ethical reasons. Thus, preclinical models remain an important tool for forming the safety profile and supporting regulatory decision-making.

**Conclusions.** Preclinical studies are a key component in assessing the safety of medicinal products and the functioning of the pharmacovigilance system. They form the basis for predicting risks, support the interpretation of post-marketing safety signals and are used in regulatory decision-making. Further technological development will strengthen their role while gradually expanding the potential of alternative models aimed at reducing the use of animals in research.

**Keywords:** medicinal products; non-clinical studies of medicinal products; medicinal product safety assessment; risk minimization; pharmacovigilance; pharmacovigilance system; geriatric patients; pediatric patients.

**Вступ.** Забезпечення безпеки лікарських засобів (ЛЗ) є одним із ключових завдань сучасної системи охорони здоров'я та органів державного регуляторного контролю. Центральним елементом цього процесу є фармаконагляд – наукова та практична діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням

та запобіганням небажаним реакціям або будь-яким іншим проблемам, пов'язаним із безпекою та ефективністю ЛЗ [1]. Для реалізації цих завдань функціонує система фармаконагляду – організований комплекс заходів, призначений для моніторингу безпеки ЛЗ, виявлення змін у їхньому співвідношенні

«користь/ризик» і забезпечення виконання відповідних обов'язків власниками реєстрації та державними органами [1].

Оцінка співвідношення «користь/ризик» є динамічним процесом, що потребує всебічного аналізу даних про ефективність і безпеку ЛЗ на всіх етапах їхнього життєвого циклу. Важливу роль у формуванні первинної доказової бази відіграють доклінічні дослідження (ДД), які проводяться до початку застосування ЛЗ у людей. Саме вони дозволяють виявити потенційні органи-мішені небажаної дії з урахуванням міжвидової екстраполяції, з'ясувати механізми виникнення небажаних явищ, отримати додаткову інформацію щодо безпеки в ситуаціях, коли проведення досліджень у людей є неетичним (наприклад, за високих доз або у вразливих вікових групах), а також забезпечують наукову основу для прогнозування рідкісних чи відстрочених реакцій, оцінки ризиків за довготривалого застосування та ідентифікації можливих класових ефектів.

Водночас ДД не обмежуються лише доклінічним етапом розробки. У межах фармаконагляду вони можуть проводитися і після реєстрації ЛЗ, коли виникає потреба уточнити механізми небажаних реакцій, оцінити нові ризики, підтвердити або спростувати сигнали, що з'явилися під час постмаркетингового моніторингу.

**Мета роботи.** З огляду на значення ДД для формування профілю безпеки ЛЗ та підтримки системи фармаконагляду метою цієї статті було розглянути сутність ДД, їхні основні типи, основні методологічні підходи й стандарти проведення та роль у забезпеченні комплексної оцінки ризиків, пов'язаних із застосуванням ЛЗ.

**Матеріали та методи.** Огляд регуляторних вимог та наукових публікацій щодо ролі ДД в оцінці безпеки ЛЗ.

### Результати та їхнє обговорення

#### 1. Поняття про доклінічні дослідження

Доклінічні дослідження (ДД) – це комплекс хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень, які є невід'ємним етапом у розробці нових ЛЗ і проводяться для оцінки фармакологічної активності, фармакокінетики та безпеки ЛЗ із використанням лабораторних тварин і методів *in vitro*. Такі дослідження необхідні для кращого розуміння механізмів дії ЛЗ, його молекулярних мішеней в організмі, терапевтичних та небажаних ефектів. Результати таких досліджень виявляються у мінімізації та прогнозуванні ризиків для учасників клінічних випробувань і, врешті-решт, широкого кола пацієнтів після реєстрації ЛЗ [2-5].

Термін «доклінічні» буквально означає, що такі дослідження проводяться перед початком перших клінічних досліджень ЛЗ [2, 4]. Однак на практиці ДД можуть проводитися впродовж клінічного розроблення ЛЗ і за потреби навіть після реєстрації ЛЗ. Через це нерідко замість терміна «доклінічні дослідження» (*pre-clinical studies*) в англійській літературі частіше

використовується термін «неклінічні» (*non-clinical studies*). В україномовних наукових публікаціях термін «доклінічні дослідження» вживається в обох із запропонованих значень.

Систематичні ДД для оцінки фармакологічної активності та безпеки ЛЗ почали переважно проводитися вже з початку ХХ сторіччя, хоча окремі випробування ЛЗ на тваринах проводилися і задовго до цього часу. Проте питання про достатність результатів доклінічних випробувань нових ЛЗ для оцінки їхньої безпеки найбільш гостро постало після талідомідової трагедії 1959–1961 рр., коли внаслідок застосування вагітними жінками талідоміду – седативного, снодійного та анксиолітичного препарату, який щойно з'явився на фармацевтичному ринку Європи, народилося близько 12 000 дітей із тяжкими вродженими вадами розвитку, зокрема фокомелією (укороченням або відсутністю кінцівок). Хоча для талідоміду проводилися ДД перед його реєстрацією, ці випробування були обмеженими і не містили, зокрема, достатніх тестів на тератогенність [6].

Далі було розроблено міжнародні керівництва, в яких надаються рекомендації щодо обсягу і типів ДД, необхідних для початку клінічних випробувань та для реєстрації нового ЛЗ. Наразі такими керівництвами є рекомендації Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до реєстрації ЛЗ для людини (ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) – ICH M3 (R2) [3, 5] переважно для хіміко-фармацевтичних ЛЗ та ICH S6 (R1) [7] для біотехнологічних ЛЗ.

Керівництво ICH M3 (R2) містить рекомендації щодо типового обсягу випробувань у межах доклінічного розроблення ЛЗ, включаючи дослідження з фармакології безпеки, загальнотоксикологічні випробування, дослідження токсикокінетики та фармакокінетики, репродуктивної токсичності, генотоксичності, канцерогенності, а також підходів до екстраполяції доклінічних даних на людину [3, 5]. Більш детальні рекомендації для кожного типу випробувань розкривають інші керівництва ICH із розділу S (*safety*), представлені на офіційному сайті цієї організації (<https://www.ich.org/>) [8].

Керівництво ICH S6 (R1) охоплює вимоги до доклінічних випробувань безпеки біотехнологічних продуктів. У ньому розглядається, зокрема, використання тваринних моделей захворювань, визначення необхідності проведення тестів на генотоксичність і канцерогенність, а також вплив антитілоутворення на тривалість токсикологічних досліджень [7].

ДД мають проводитися дослідницькими установами, які мають необхідну матеріально-технічну базу і кваліфікованих фахівців у відповідній сфері дослідження, з дотриманням правил належної лабораторної практики (GLP, *Good Laboratory Practice*) [9].

ЛЗ у готовій фармацевтичній формі, призначеній для застосування людиною, рідко використовується у ДД, оскільки така форма часто є непридатною для тваринних моделей. Тому для ДД використовують переважно діючу речовину або спеціально адаптовані

лабораторні форми, що забезпечують контрольоване дозування та відтворюваність результатів. Через це досліджуваними препаратами (тест-зразками) в ДД можуть бути:

- діюча речовина (фармацевтична субстанція, активний фармацевтичний інгредієнт) [3, 5];
- метаболіти діючої речовини (проводяться доклінічні дослідження, якщо метаболіт є унікальним для людини, метаболіт утворюється у людини у значно більшій кількості, ніж у тварин, метаболіт має структурну подібність до відомих токсичних сполук тощо) [3, 5, 10];
- домішки (проводяться ДД, якщо домішка є новою або невідомою, рівень домішки перевищує встановлені порогові значення тощо) [11-13];
- допоміжні речовини ЛЗ (проводяться ДД для нових ексципієнтів (що раніше не застосовувалися у фармацевтиці), за зміни шляху введення, зміни дози або концентрації ексципієнта тощо) [14, 15].

## 2. Види доклінічних досліджень лікарських засобів

Доклінічні випробування ЛЗ проводяться за такими напрямками [2-5]:

- ДД фармакологічних властивостей ЛЗ мають довести його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною;
- за результатами фармакокінетичних досліджень отримують дані щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення ЛЗ з організму тварин за одноразового та повторного уведення ЛЗ;
- токсикологічні дослідження проводять для виявлення потенційної токсичності тест-зразка, визначення характеру та механізмів небажаних токсичних проявів і оцінки можливих ризиків для людини в очікуваних умовах клінічного застосування.

### 2.1. Фармакодинамічні дослідження

Фармакодинамічні дослідження (pharmacodynamic studies) проводять для оцінки механізмів дії та фармакологічних ефектів ЛЗ. При цьому дослідження з *первинної фармакодинаміки* (primary pharmacodynamics) стосуються оцінки специфічної активності діючої речовини та її терапевтичних ефектів на моделях патологічного стану (у тварин чи *in vitro*, наприклад, на клітинних культурах), що відповідає запропонованим чи передбачуваним показанням до застосування досліджуваного ЛЗ. Дослідження *вторинної фармакодинаміки* (secondary pharmacodynamics) стосуються оцінки інших додаткових фармакологічних ефектів та молекулярних механізмів, які лежать в їхній основі, однак які не стосуються затверджених чи запропонованих показань до застосування ЛЗ. Завданням фармакологічних досліджень є також оцінка *фармакодинамічних взаємодій* між ЛЗ [2, 4].

Фармакодинамічні дослідження в результаті дозволяють визначити залежності доза – ефект або концентрація – ефект і зокрема показники дози чи концентрації, що спричиняє відповідь у 50 % тварин чи спричиняє ефект, який дорівнює 50 % від максимального ( $ED_{50}$  [half-maximum effective dose] або

$EC_{50}$  [half-maximum effective concentration]). Ці параметри кількісно характеризують активність ЛЗ, дають змогу порівнювати різні молекули, окреслювати терапевтичний діапазон і прогнозувати зміну ефекту за варіацій дози або концентрації. Вони є основою для раціонального вибору дози, оцінки безпеки та ухвалення рішень щодо подальшого розроблення ЛЗ.

Дослідження *фармакології безпеки* (safety pharmacology) також належать до фармакодинамічних, однак за своїм призначенням більше стосуються оцінки безпеки тест-зразка. В цих дослідженнях оцінюють можливість шкідливого фармакодинамічного впливу ЛЗ на фізіологічні функції живого організму, зокрема найбільш важливі системи – центральну нервову, серцево-судинну та дихальну. Для проведення досліджень з фармакології безпеки використовують міжнародні рекомендації [16, 17].

### 2.2. Фармакокінетичні дослідження

Дослідження фармакокінетики (pharmacokinetic studies) у тварин дозволяють вивчити усі процеси, що відбуваються з ЛЗ в організмі, зокрема його всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення, а також виявити можливі фармакокінетичні взаємодії [3, 5, 18, 19].

Важливою метою досліджень з *абсорбції* є встановлення, як ті чи інші фармакокінетичні показники, що характеризують експозицію (наприклад, максимальна концентрація та площа під фармакокінетичною кривою «концентрація/час»), пов'язані з дозою ЛЗ і з фармакологічними ефектами ЛЗ, якщо використати дані досліджень фармакодинаміки щодо співвідношення доза – ефект.

Дослідження з *розподілу* дозволяють краще зрозуміти, який відсоток діючої речовини зв'язується з білками плазми крові, який є показник об'єму розподілу діючої речовини, чи накопичується вона в певних органах і тканинах. Зокрема дані про властивість ЛЗ до накопичення у певних тканинах чи органах дозволяє виявити органи-мішені потенційного шкідливого впливу ЛЗ.

Дослідження *метаболізму* дозволяють виявити, які можуть утворюватися метаболіти діючої речовини. В окремих дослідженнях вивчають, чи має ЛЗ активні метаболіти і чи є з-поміж метаболітів сполуки з безпековими ризиками.

*Виведення* діючої речовини та її метаболітів також є предметом фармакокінетичних випробувань. Розуміння шляхів екскреції ЛЗ та його метаболітів має значення для кращого розуміння ролі тих чи інших органів в елімінації ЛЗ, його застосування за патологічних станів основних органів екскреції – нирок і печінки, а також оцінки здатності до кумуляції.

Різновидом фармакокінетичних досліджень також є *токсикокінетичні випробування*, під час яких показники фармакокінетики у тварин визначають у межах токсикологічних досліджень, щоб краще зрозуміти залежності між високими дозами ЛЗ, відповідними показниками фармакокінетики (наприклад, експозиції) та відповідними токсичними проявами [20].

### 2.3. Токсикологічні дослідження

Токсикологічні дослідження (toxicology studies) мають на меті ідентифікувати та охарактеризувати ризику, зокрема виявити органи-мішені токсичного впливу і таким чином спрогнозувати потенційні ризику застосування ЛЗ у людей, оцінити безпеку ЛЗ, зокрема його мутагенний, канцерогенний або тератогенний потенціал, оцінити кількісні безпекові показники, які характеризують дозову залежність токсичних ефектів. Ключовими такими показниками є:

- $LD_{50}$  (median lethal dose) – доза, яка спричиняє загибель 50 % піддослідних тварин;
- NOAEL (no-observed-adverse-effect level) – найвища доза/концентрація, за якої не спостерігається жодних шкідливих ефектів у піддослідних тварин;
- LOAEL (lowest observed adverse effect level) – найнижча доза/концентрація, за якої спостерігаються шкідливі ефекти;
- MTD (maximum tolerated dose) – максимальна переносима доза, тобто найвища доза тест-зразка, яка може бути введена піддослідним тваринам протягом певного періоду часу без виникнення тяжких або неприйнятних токсичних ефектів.

Для проведення токсикологічних досліджень критично важливо правильно обрати види лабораторних тварин та відповідні вікові групи, які найбільш адекватно моделюють цільові популяції людей. Зокрема ювенільні або вагітні тварини застосовуються для оцінки потенційного впливу ЛЗ на дітей чи вагітних жінок [21-23]. Не менш важливо, щоб у токсикологічних дослідженнях використовувалися тварини добре охарактеризованих, генетично стандартизованих ліній. За такого підходу не стільки зменшується фенотипова варіабельність, скільки забезпечується контрольованість генетичного фону, що є критично важливим для інтерпретації токсичних ефектів та підвищує відтворюваність результатів між різними дослідженнями [24, 25].

Важливим результатом доклінічних досліджень є оцінка терапевтичного індексу (TI, therapeutic index) ЛЗ, тобто ширини діапазону між дозою, яка спричиняє фармакологічний ефект у 50 % тварин ( $ED_{50}$ ), та дозою, яка спричиняє загибель 50 % піддослідних тварин ( $LD_{50}$ ) або токсичні прояви у 50 % тварин ( $TD_{50}$ , median toxic dose) [26]. ЛЗ із вузьким терапевтичним індексом, такі як дигоксин, мають добре відомі безпекові ризику, зокрема через відносну простоту їх ненавмисного передозування [27].

До загальних токсикологічних досліджень належить оцінка токсичності за одноразового введення (так звана гостра токсичність) і токсичності за повторних уведень. До спеціальних токсикологічних досліджень належать дослідження генотоксичності, канцерогенності, репродуктивної токсичності, місцевої переносимості, фототоксичності, імунотоксичності, алергенності, потенціалу до розвитку залежності тощо.

#### 2.3.1. Дослідження гострої токсичності

Для досліджень гострої токсичності (single-dose toxicity studies) використовують лабораторних тварин, таких як миші або щури. Тварин розподіляють

в групи, тест-зразок вводять одноразово в різних дозах у кожній групі тварин. Шляхи введення визначають залежно від передбачуваного способу застосування для людей. Тварин спостерігають протягом певного періоду часу (зазвичай 14 днів) для виявлення ознак токсичності, таких як зміни в поведінці, зменшення маси тіла, клінічні симптоми та смертність. Після закінчення періоду спостереження проводять детальний огляд тварин, включаючи ретельний гістопатологічний аналіз органів для виявлення патологічних змін. На основі аналізу смертності тварин під час дослідження розраховують  $LD_{50}$  [28-32].

Дослідження гострої токсичності мають проводитися з урахуванням міжнародних вимог, зокрема низки рекомендацій Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development) [28-32].

Оцінка гострої токсичності є першим кроком у вивченні безпеки нової діючої чи допоміжної речовини. Результати цих досліджень дозволяють виявити потенційні ризику для здоров'я ще на ранніх етапах розробки ЛЗ, допомагають встановити безпечні діапазони доз для подальших доклінічних і клінічних досліджень, виявити органи, які найбільш уразливі до токсичного впливу тест-зразка, що є важливим для подальших досліджень безпеки. Також дані з досліджень гострої токсичності використовуються для розроблення інструкцій для медичного застосування/коротких характеристик ЛЗ, зокрема для опису потенційних ризиків та небажаних ефектів, що можуть бути пов'язані зі значним перевищенням дози [3, 5].

#### 2.3.2. Дослідження токсичності у разі повторних уведень

Для досліджень токсичності у разі повторних уведень (repeat-dose toxicity studies) зазвичай використовують лабораторних тварин, таких як миші, щури, собаки або мавпи. Тест-зразок вводять тваринам щодня або кілька разів на тиждень протягом певного періоду часу, який може становити від кількох тижнів до кількох місяців і довше (наприклад, 28, 90 днів або 6–9 місяців). Тривалість таких досліджень визначають з урахуванням регуляторних вимог, зокрема керівництва ICH S4 [3, 5, 33]. Вона залежить від тривалості подальших клінічних випробувань та прогнозованого терміну клінічного використання ЛЗ пацієнтами.

Тварин розподіляють у групи, кожна з яких отримує різні дози досліджуваної речовини, включаючи контрольну групу, яка не отримує цю речовину. Протягом періоду введення досліджуваної речовини тварин ретельно спостерігають на предмет ознак токсичності, таких як зміни в поведінці, зниження маси тіла, клінічні симптоми, зміни за результатами лабораторних та інструментальних досліджень (як загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія тощо), а також фіксують випадки смерті. Після завершення періоду введення ЛЗ проводять детальні обстеження, включаючи гістопатологічний аналіз органів і тканин, коли обстеженню

підлягає близько 52 тканини для кожної тварини. На основі отриманих даних визначають ключові показники, такі як NOAEL та LOAEL. Для проведення досліджень токсичності за повторних введень використовують сучасні керівництва, зокрема CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr "EMA Guideline on Repeated Dose Toxicity" [34, 35].

Оцінка токсичності у разі повторних введень є важливою для оцінки довгострокової безпеки ЛЗ. Результати цих досліджень допомагають визначити безпечні діапазони доз для подальших клінічних випробувань, виявити органи, які найбільш уразливі до токсичного впливу ЛЗ за довгострокового застосування, а також визначити, які небажані ефекти можуть виникнути за тривалого застосування ЛЗ. Це дозволяє розробити стратегії для моніторингу та управління цими ризиками під час подальших клінічних випробувань та після випуску ЛЗ на ринок [3, 5, 36].

### 2.3.3. Дослідження генотоксичності

Дослідження генотоксичності (genotoxicity testing) мають на меті оцінити, чи може речовина викликати пошкодження генетичного матеріалу клітин, що може призвести до мутацій, онкологічних або генетичних захворювань. Найбільш поширеними тестами є тест Еймса, мікроядерний тест, кометний аналіз і тест на хромосомні аберації. Вимоги до обсягу досліджень генотоксичності ЛЗ наведено в керівництві ICH S2 (R1) [37].

Тест Еймса (Ames test) – це біологічний тест, який використовується для оцінки мутагенного потенціалу хімічних речовин. Його розробив американський біохімік Брюс Еймс у 1970-х роках [38]. У ході цього тесту бактерії *S. typhimurium*, які мають мутацію, що робить їх неспроможними синтезувати гістидин, піддаються впливу тестової речовини. Якщо речовина викликає мутації, бактерії знову набувають здатності синтезувати гістидин [39, 40].

Мікроядерний тест (micronucleus test) – це метод для виявлення хромосомних пошкоджень або порушень мітотичного апарату, що виявляються утворенням мікроядер у цитоплазмі клітин. Тест проводять *in vitro* або *in vivo*: у тварин після введення тестової речовини відбирають клітини (найчастіше кісткового мозку або периферичної крові) та аналізують їх під мікроскопом. Мікроядра утворюються з хромосомних фрагментів або цілих хромосом, які не увійшли до основного ядра під час поділу клітини, а їхня наявність свідчить про генотоксичний ефект [41-43].

Кометний аналіз (comet assay) – це метод оцінки пошкоджень ДНК на рівні окремих клітин. Після впливу тестової речовини клітини лізують, і під час електрофорезу фрагментована ДНК мігрує, утворюючи структуру, схожу на «комету». Після флуоресцентного забарвлення оцінюють довжину та інтенсивність хвоста комети: чим більший хвіст, тим вищий рівень пошкоджень ДНК і генотоксичної дії [44].

Дослідження генотоксичності мають велике значення для фармаконагляду, оскільки вони допомагають виявити потенційні довгострокові ризики, пов'язані з мутагенним і канцерогенним потенціалом

ЛЗ. Слід зазначити, що наявність генотоксичної дії у ЛЗ не є абсолютним протипоказанням для його застосування. Питання вирішується в кожному індивідуальному випадку шляхом оцінки співвідношення «користь/ризик». Так, хіміотерапевтичні ЛЗ для лікування онкологічних захворювань зазвичай мають генотоксичний потенціал [3, 5, 45, 46].

### 2.3.4. Дослідження канцерогенності

Дослідження канцерогенності (carcinogenicity studies) є критично важливими для оцінки довгострокової безпеки ЛЗ і хімічних речовин. Вони допомагають виявити потенційні ризики розвитку онкологічних захворювань за тривалого впливу. Отримання даних про канцерогенний потенціал ЛЗ дозволяє інформувати медичних працівників і пацієнтів про потенційні ризики, що сприяє підвищенню обізнаності та безпеки використання ЛЗ.

Для досліджень канцерогенності зазвичай використовують лабораторних тварин, таких як миші або щури. Ці тварини мають порівняно короткий життєвий цикл, що дозволяє оцінити довгострокові ефекти речовини. Тестову речовину вводять тваринам у кількох рівнях дози протягом тривалого періоду часу, зазвичай впродовж 18–24 місяці. Після завершення періоду введення тваринам проводять евтаназію і здійснюють детальний огляд, включаючи гістопатологічний аналіз органів і тканин для виявлення пухлин. На основі отриманих даних визначають частоту і тип пухлин у різних дозових групах тварин. Порівняння між експериментальними та контрольними групами дозволяє оцінити канцерогенний потенціал ЛЗ. Вимоги до досліджень канцерогенності наведені в міжнародних керівництвах, зокрема ICH M3 (R2), а також ICH S1A, S1B та S1C [3, 5, 47-49].

Оскільки протипухлинні ЛЗ самі по собі можуть бути генотоксичними та канцерогенними, для докладної оцінки таких засобів використовують підходи, викладені в керівництві ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals [50].

### 2.3.5. Дослідження репродуктивної токсичності та впливу на розвиток потомства

Для досліджень репродуктивної токсичності та впливу на розвиток потомства (reproductive and developmental toxicity studies) зазвичай використовують лабораторних тварин, таких як миші, щури або кролі. Ці тварини мають відносно короткий життєвий цикл і є добре вивченими моделями для оцінки репродуктивної функції.

Основними компонентами дослідження репродуктивної токсичності є оцінка впливу на [3, 5]:

- фертильність та ранній ембріональний розвиток, коли досліджують вплив тест-зразка на здатність самців і самок давати потомство, на спарювання, імплантацію та розвиток у ранній ембріональний період;
- ембріофетальний розвиток, коли досліджують вплив тест-зразка на розвиток і ріст ембріона та плода, роблячи висновок про наявність чи відсутність тератогенної, ембріотоксичної або фетотоксичної дії;

- пре- і постнатальний розвиток, коли зокрема досліджують вплив тест-зразка на розвиток органів, поведінкові та неврологічні функції у потомства.

Під тератогенною дією розуміють здатність речовини викликати структурні або функціональні вроджені вади розвитку під час органогенезу. Ембріотоксична дія виявляється на ранніх стадіях розвитку та може призводити до загибелі ембріона або затримки його розвитку. Фетотоксична дія характеризує шкідливий вплив на плід на пізніх етапах вагітності після завершення органогенезу, що може спричинити порушення росту, функціональні розлади або загибель плода.

Дані з репродуктивної токсичності є критично важливими для планування клінічної розробки ЛЗ. Перед початком I фази має бути завершена оцінка впливу на репродуктивні органи самців і самок тварин. Для переходу до розширених клінічних досліджень (II–III фази) необхідно мати результати ДД фертильності. Залучення вагітних жінок до клінічних випробувань можливе лише після повного пакета доклінічних досліджень репродуктивної токсичності у самок та стандартних тестів генотоксичності, а також за наявності даних щодо безпеки відповідної тривалості застосування [3, 5, 21, 51].

Дані з досліджень репродуктивної токсичності використовуються для формування планів управління ризиками та визначення заходів моніторингу й мінімізації ризиків для репродуктивного здоров'я після виходу ЛЗ на ринок. Ці результати також лягають в основу інструкції для медичного застосування або короткої характеристики ЛЗ, де зазначаються потенційні ризики та рекомендації щодо безпечного застосування препарату в осіб репродуктивного віку, вагітних і жінок, що годують груддю.

Вимоги до ДД з репродуктивної та онтогенетичної токсичності викладено у відповідних керівництвах, зокрема ICH M3 (R2) та ICH S5 (R3) [3, 5, 21].

#### 2.3.6. Інші типи доклінічних досліджень

Дослідження місцевої переносимості (local tolerance) проводять для оцінки впливу ЛЗ за його місцевої дії, наприклад, за нанесення на шкіру, слизові оболонки. Якщо ЛЗ призначений для ін'єкційного застосування, то оцінюють зміни в місці введення [52].

*Імунотоксичність* (immunotoxicity) – це здатність речовини викликати шкідливий вплив на імунну систему, що може призвести до її пригнічення або гіперактивності, а також до розвитку імунних розладів. Дослідження імунотоксичності мають на меті оцінити, як тест-зразок впливає на функціонування імунної системи, зокрема на стан клітин імунної системи, фагоцитоз, антитілоутворення та інші аспекти імунної відповіді. Оцінка імунотоксичності дозволяє розробникам створювати ЛЗ, які є безпечними для імунної системи [53].

Метою досліджень *фототоксичності* (phototoxicity) є визначення потенціалу ЛЗ до спричинення шкірних реакцій від експозиції світла. Для оцінки фототоксичності тест-зразок вводять або наносять на шкіру тваринам, після чого тварини зазнають впливу

світла. У результаті оцінюють ушкодження шкіри і можливі фототоксичні реакції. Це допомагає визначити ризики фототоксичності ЛЗ, що важливо для безпеки пацієнтів, які будуть зазнавати впливу сонячного світла [54].

ДД з оцінки *потенціалу лікарської залежності* (або потенціалу зловживання, abuse potential) мають на меті визначити, чи може ЛЗ викликати фізичну або психологічну залежність. Це є важливим аспектом оцінки безпеки ЛЗ, особливо засобів, що впливають на центральну нервову систему. Результати досліджень потенціалу залежності аналізуються в планах управління ризиками та використовуються для розробки інструкцій з медичного застосування/коротких характеристик ЛЗ, які інформують медичних працівників і пацієнтів про потенційні ризики зловживання та необхідні заходи обережності [55].

Дослідження *ювенільної токсичності* (juvenile toxicity) проводять для вивчення впливу ЛЗ на розвиток, ріст, функціональні показники організму молодих тварин. Такий вид ДД допомагає визначити ризики для педіатричних пацієнтів і забезпечити безпеку використання ЛЗ у цій популяції. Вимоги до ДД токсичності для молодих лабораторних тварин викладено у ICH S11 [22].

Попри те, що ДД традиційно не передбачають окремих моделей для геріатричних (геронтологічних) пацієнтів, їхня роль у фармаконагляді для цієї групи залишається також фундаментальною. Відсутність спеціальних доклінічних моделей старіння пояснюється їх низькою прогностичною цінністю: старі тварини мають значну фонову патологію, а біологічні механізми старіння у різних видів суттєво відрізняються. Саме тому оцінка ризиків для геріатричної популяції переноситься на клінічний етап, тоді як ДД забезпечують фундамент для виявлення сигналів безпеки, які в ході діяльності з фармаконагляду уточнюються [2-5].

Усі ДД, у яких насамперед оцінюється безпека ЛЗ (токсикологічні та фармакології безпеки), проводяться з дотриманням вимог GLP, що забезпечує якість та відтворюваність отриманих даних, а також є регуляторною вимогою в розвинутих країнах.

Узагальнюючи, слід зазначити, що доклінічні дослідження дозволяють оцінити специфічну фармакологічну активність нового ЛЗ та мінімізувати ризики для учасників клінічних випробувань, а також перевірити безпеку ЛЗ перед його застосуванням у широкого кола пацієнтів.

#### 3. Екстраполяція результатів доклінічних досліджень на людину

Екстраполяція доклінічних даних на людину є ключовим етапом розроблення лікарських засобів, оскільки дозволяє прогнозувати потенційні ризики та очікувану ефективність перед початком клінічних досліджень. Для цього застосовують математичні моделі, фармакокінетичні та фармакодинамічні підходи, а також враховують міжвидові відмінності [51, 56, 57]. Одним із найпоширеніших методів перерахунку доз є алометричне масштабування на основі

площі поверхні тіла, яке використовується для визначення еквівалентної дози для людини (human equivalent dose). Саме цей підхід рекомендований у керівництві Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA, Food and Drug Administration) “Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers” [56].

Відповідно до цих рекомендацій, як приклад, для перерахунку дози, яка спричиняла певний ефект у лабораторних мишей або собак, на людину, щоб зрозуміти, яка це може бути еквівалентна доза, слід розділити дозу для мишей на 12,3, а дозу для собак – на 1,8 (табл.). Наприклад, якщо NOAEL для мишей становить 100 мг/кг, то еквівалентна доза для людини становитиме  $100/12,3 = 8,13$  мг/кг, або якщо МТД для собак становить 480 мг/кг, то еквівалентною дозою для людини буде  $480/1,8 = 266,7$  мг/кг. Відповідні коефіцієнти перерахунку наведено в табл. [56].

Іноді доцільно використовувати перерахунок дози на основі маси тіла (мг/кг), а не площі поверхні тіла. За такого підходу еквівалентні дози для людини

будуть приблизно у 12 разів вищими для мишей, у 6 разів – для щурів і у 2 рази – для собак порівняно з базовим методом перерахунку за мг/м<sup>2</sup>. Такий підхід може бути виправданим, якщо значення NOAEL у мг/кг подібні між видами або якщо цього вимагають особливості фармакології чи токсикокінетики тест-зразка. Інші винятки та альтернативні підходи також описані у відповідному керівництві FDA [56].

Для екстраполяції безпекових даних з лабораторних тварин на людину можуть також використовуватися інші підходи, зокрема фармакокінетичні (з урахуванням показників всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення, отриманих у ДД, для передбачення поведінки ЛЗ в організмі людини) та фармакодинамічні (наприклад, урахування відмінностей у чутливості рецепторів, механізмах дії та інших фармакодинамічних параметрах між видами тварин і людиною) [51, 56].

Екстраполяція доклінічних даних на людину має низку обмежень, пов'язаних із видовими відмінностями у фізіології, метаболізмі та фармакокінетиці, невідповідністю доз і шляхів уведення, обмеженою тривалістю досліджень, генетичною однорідністю

Таблиця

Перетворення доз для тварин на еквівалентні дози для людини на основі площі поверхні тіла [56]

Види тварин	Довідкові значення маси тіла (кг)	Типовий діапазон маси тіла <sup>a</sup> (кг)	Площа поверхні тіла (м <sup>2</sup> )	Для перетворення дози для тварини в мг/кг на дозу в мг/м <sup>2</sup> , слід помножити на $k_m$	Для перетворення дози для тварини в мг/кг на еквівалентну дозу для людини (HED <sup>b</sup> ) в мг/кг слід виконати одну із запропонованих дій	
					поділіть дозу для тварин на	помножте дозу для тварин на
Людина	60	–	1,62	37	–	–
Дитина (20 кг) <sup>c</sup>	20	–	0,80	25	–	–
Миша	0,020	0,011–0,034	0,007	3	12,3	0,08
Хом'як	0,080	0,047–0,157	0,016	5	7,4	0,13
Щур	0,150	0,080–0,270	0,025	6	6,2	0,16
Тхір (Ferret)	0,300	0,160–0,540	0,043	7	5,3	0,19
Мурчак (Guinea pig)	0,400	0,208–0,700	0,05	8	4,6	0,22
Кріль	1,8	0,9–3,0	0,15	12	3,1	0,32
Собака	10	5–17	0,50	20	1,8	0,54
Примати:						
Мавпи <sup>d</sup>	3	1,4–4,9	0,25	12	3,1	0,32
Мармозетки (Marmoset)	0,350	0,140–0,720	0,06	6	6,2	0,16
Саймири (Squirrel monkey)	0,600	0,290–0,970	0,09	7	5,3	0,19
Павіани (Baboon)	12	7–23	0,60	20	1,8	0,54
Мікропіг	20	10–33	0,74	27	1,4	0,73
Мініпіг	40	25–64	1,14	35	1,1	0,95

Примітка: <sup>a</sup> Для мас тіла тварин, що перебувають у межах вказаного діапазону, HED для людини масою 60 кг, що розрахована за допомогою стандартного показника  $k_m$ , не буде варіюватися більше ніж на  $\pm 20\%$  від HED, розрахованої за допомогою показника  $k_m$ , який базується на точній масі тіла тварини; <sup>b</sup> Припускається, що маса людини становить 60 кг. Для видів, які не перераховані, або якщо маса тіла виходить за межі стандартної маси тіла, HED можна розрахувати за формулою:  $HED = \text{доза для тварини (мг/кг)} \cdot (\text{маса тіла тварини в кг} \div \text{маса тіла людини в кг})^{0,33}$ ; <sup>c</sup> Ця величина  $k_m$  надається суто для інформації, оскільки здорові діти дуже рідко виступають у ролі добровольців для участі в клінічних випробуваннях; <sup>d</sup> Наприклад, макака крабодіний (суномолгус), макака резус (rhesus) та макака ведмежий (stumptail).

тварин та відсутністю супутніх захворювань. Крім того, деякі небажані реакції у людей не відтворюються у тваринних моделях, а *in vitro* системи не відображають складної взаємодії органів цілого організму [51, 56, 58].

#### **4. Стандарти проведення доклінічних досліджень**

Основним міжнародним стандартом проведення доклінічних випробувань є належна лабораторна практика (GLP, Good Laboratory Practice). Згідно з настановою «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженою наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 16.02.2009 р. № 95, GLP – система якості, пов'язана з організаційним процесом та умовами, за яких ДД безпечно для здоров'я людини та довкілля плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформлюються у вигляді звіту та зберігаються в архіві [9]. Інакше кажучи, GLP – це система стандартів, що регулює процеси планування, проведення, моніторингу та аудиту ДД, документування, звітності та архівування документів під час проведення ДД, і спрямована на забезпечення якості, надійності, цілісності та відтворюваності даних, отриманих у доклінічних випробуваннях.

Передумовами до посилення регуляторних вимог до ДД і широкого запровадження GLP для забезпечення достовірності та надійності доклінічних даних були резонансні випадки викриття недоброчесної практики в доклінічних випробуваннях, включаючи маніпуляції з даними та недотримання належних процедур, що викликало серйозні сумніви щодо достовірності результатів ДД. Одним з найбільш відомих випадків підробки результатів ДД є скандал з компанією «Industrial Bio-Test Laboratories» у 1970-ті роки. Було виявлено, що компанія систематично маніпулювала результатами досліджень, які були подані до FDA для затвердження нових ЛЗ і пестицидів: так, близько 80 % результатів ДД пестицидів та ЛЗ містили серйозні помилки або підробки [59].

Вимоги GLP вдосконалювалися і в сучасному вигляді цей стандарт легітимізовано в ЄС Директивою 2004/10/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року, а в Україні – вищезгаданим наказом МОЗ України (в чинній редакції).

Вимоги GLP охоплюють організацію роботи дослідницької установи, вимоги до приміщень, обладнання та персоналу, наявність програми забезпечення якості та стандартних операційних процедур. GLP встановлює правила щодо тест-систем, тест-зразків, матеріалів і реагентів, а також визначає вимоги до структури та змісту плану дослідження, проведення доклінічних досліджень відповідно до цього плану, оформлення фінального звіту та архівування всієї документації [9].

У ЄС також затверджено Директиву 2004/9/ЄС, яка передбачає інспектування та перевірки щодо виконання вимог GLP лабораторіями, тоді як в Україні з 2024 року затверджену відповідну настанову СТ-Н МОЗУ 42–6.5:2024 (наказ МОЗ від 10.07.2024 р. № 1199) [60].

Локальним стандартом проведення ДД в Україні також є «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», що затверджено наказом МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944 [2]. Після набуття чинності Закону України від 28 липня 2022 року № 2469-ІХ «Про лікарські засоби» цей порядок буде замінено «Порядком проведення доклінічних досліджень лікарських засобів», який затверджено наказом МОЗ України від 25.10.2024 р. № 1803 [4].

Етичні стандарти проведення ДД ґрунтуються на принципі 3R (replacement, reduction, refinement). Replacement передбачає використання альтернативних методів, у яких не залучаються тварини, коли це можливо. Reduction означає мінімізацію кількості тварин, необхідних для отримання надійних результатів. Refinement охоплює вдосконалення методів і умов утримання з метою зменшення болю, страждання та стресу у тварин. У ЄС ці підходи закріплені в Директиві 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 року, яка регулює захист тварин, що використовуються з науковою метою. Документ встановлює вимоги до етичної оцінки та авторизації дослідницьких проєктів, умов утримання та догляду за тваринами, а також до підготовки персоналу, який працює з лабораторними тваринами.

#### **5. Роль доклінічних досліджень в ідентифікації нових ризиків та оцінці підозрюваних чи відомих ризиків для людини**

ДД відіграють важливу роль у забезпеченні безпеки фармакотерапії та фармаконагляді, а також відіграють ключову роль у забезпеченні безпеки ЛЗ, оскільки формують первинний профіль безпеки, дозволяють з'ясувати механізми токсичності, прогнозувати ризики для окремих популяцій, оцінювати потенційні взаємодії та визначати параметри моніторингу. Вони слугують основою для планування клінічних досліджень, розроблення заходів мінімізації ризиків, підтримки фармаконагляду та ухвалення регуляторних рішень протягом усього життєвого циклу ЛЗ.

ДД дозволяють не тільки ідентифікувати потенційні ризики, встановити їхню залежність від дози або часу експозиції, а також визначити органи-мішені, але й можуть бути використані для поглибленої оцінки підозрюваних чи вже встановлених ризиків, зокрема підтвердження та уточнення механізмів їхнього розвитку, розробки підходів до адаптації дозування та впровадження запобіжних заходів.

##### **5.1. Доклінічні дослідження в ідентифікації ризиків**

ДД дають змогу виявити небажані ефекти та токсичність ЛЗ (тест-зразка) в умовах, недоступних у клінічних випробуваннях з етичних причин, зокрема за застосування високих або токсичних доз, різних шляхів введення та схем експозиції. Такі моделі дозволяють ідентифікувати як типові, так і рідкісні безпекові ризики, що можуть виявитися лише у разі перевищення фізіологічних компенсаторних механізмів [3, 5].

Це дозволяє передбачити і мінімізувати ризики для пацієнтів.

За допомогою батареї загальних токсикологічних та спеціальних токсикологічних випробувань можна різносторонньо охарактеризувати безпеку досліджуваного ЛЗ та сформувані його первинний профіль безпеки [3, 5]. Наприклад, за допомогою досліджень токсичності за одноразового введення змоделювати ситуацію гострого передозування ЛЗ і оцінити основні прояви інтоксикації та  $LD_{50}$  [28-32], за допомогою досліджень токсичності за повторних введеннях виявити більш віддалені наслідки довгострокового застосування ЛЗ [33-35]. Водночас використання високих доз дозволяє «вивести на поверхню» навіть менш очевидні ризики. Цьому також сприяє загальноприйнятий підхід у надзвичайно детальному зборі даних за кожною біологічною тест-системою, включаючи поведінкові тести, морфологічні та біохімічні аналізи біологічних рідин, детальне гістологічне дослідження зразків практично усіх органів і тканин. За допомогою досліджень зі спеціальної токсичності можна ідентифікувати потенційні, зокрема довгострокові, ризики, пов'язані з генотоксичністю, канцерогенністю, репродуктивною токсичністю, фототоксичністю, імунотоксичністю, алергенністю, оцінкою місцевої переносимості, потенціалом до зловживання препаратом тощо [3, 5].

Результати ДД, наприклад, дослідження з ювенільної токсичності, репродуктивної та онтогенетичної токсичності, дозволяють також сформувані підґрунтя для прогнозування ризиків для специфічних популяцій пацієнтів [3, 5].

Доклінічні випробування дозволяють дослідити всмоктування ЛЗ, його розподіл, метаболізм і виведення (так званий профіль ADME; назва походить від перших літер слів absorption, distribution, metabolism and excretion). При цьому метаболіти діючої речовини, виявлені в ході фармакокінетичних досліджень, також можуть підлягати тестуванню на безпечність для ідентифікації потенційних ризиків (пов'язаних із токсичними метаболітами), за потреби і на фармакологічну активність. Те саме може стосуватися й домішок діючої речовини. Так, виявлення у валсартану канцерогенних домішок (N-нітрозодиметиламін та N-нітрозодіетиламін) стало причиною посилення нагляду за якістю ЛЗ з цією діючою речовиною [61].

ДД з оцінки інгібування чи індукції ферментів цитохрому P450, інших метаболічних шляхів, а також транспортерів (глікопротеїн P, BCRP) дають змогу проактивно оцінити потенціал щодо лікарських взаємодій для нових ЛЗ. Це, зі свого боку, впливає на рекомендації щодо супутньої терапії та формування відповідних попереджень і застережень в інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці ЛЗ [3, 5, 18, 19].

Доклінічні випробування дають змогу визначити, які органи можуть уражатися під дією ЛЗ (органімішені), а також з'ясувати механізми розвитку токсичних ефектів. Виявлені під час таких досліджень

потенційні ризики стають підставою для запровадження поглибленого моніторингу безпеки ЛЗ у разі його застосування у людей. Наприклад, на етапі доклінічного розроблення було встановлено, що цисплатин має нефротоксичний ефект. Передусім це зумовило необхідність посиленого моніторингу функції нирок у пацієнтів під час клінічних випробувань і подальшого клінічного застосування цього ЛЗ. Крім того, розуміння механізмів його токсичної дії стало підставою для використання цитопротектора аміфостину з метою захисту нирок [62]. Іншим прикладом є протипухлинний засіб доксорубіцин, кардіотоксичну дію якого було виявлено на етапі ДД, що стало основою для подальших заходів з моніторингу та управління ризиками під час клінічних випробувань і застосування у людей. Для зменшення антрациклін-індукованої кардіотоксичності був розроблений та впроваджений кардіопротектор дексразоксан [63].

ДД відіграють фундаментальну роль у плануванні клінічних випробувань на всіх етапах розробки ЛЗ. Вони, зокрема, дають змогу визначити стартову дозу для досліджень першої фази та окреслити необхідні параметри безпекового моніторингу. Ідентифікація ризиків на доклінічному етапі може також стати підставою для відмови від подальшого клінічного вивчення ЛЗ. Так, виявивши гепатотоксичність, нефротоксичність чи інші шкідливі ефекти у доклінічних моделях, можна запобігти застосуванню потенційно небезпечних ЛЗ у клінічних дослідженнях і, відповідно, унеможливити пацієнтів від серйозних небажаних реакцій [3, 5].

Отже, ДД дозволяють завчасно ідентифікувати потенційні ризики, тобто визначити, оцінити та документувати шкідливі ефекти, які можуть виникнути під час застосування ЛЗ у людей.

## **5.2. Доклінічні дослідження в поглибленій оцінці підозрюваних чи виявлених ризиків**

ДД є важливим інструментом для уточнення та поглибленої оцінки ризиків, що були виявлені у клінічних випробуваннях або в постмаркетинговому періоді. Прикладом є парацетамол: у 1960-х роках клінічні спостереження за пацієнтами з гострою печінковою недостатністю після прийому високих доз препарату стали сигналом щодо можливої гепатотоксичності. Подальші доклінічні дослідження підтвердили токсичний вплив парацетамолу на печінку та дозволили встановити механізм ушкодження, зокрема ідентифікувати N-ацетил-p-бензохінонімін (NAPQI) як токсичний метаболіт, що утворюється за участю ферментів цитохрому P450. За звичайних доз NAPQI швидко детоксикується шляхом кон'югації з глутатіоном, однак у разі передозування запаси глутатіону виснажуються, що призводить до накопичення NAPQI та ушкодження гепатоцитів. Цей приклад демонструє, як доклінічні дослідження дозволяють розкрити механізми небажаних реакцій, уперше виявлених у пацієнтів, хоча вивчення окремих аспектів триває і сьогодні [64, 65].

Також на прикладі парацетамолу, для якого отримано дані щодо дозозалежності гепатотоксичного

ефекту в лабораторних дослідженнях, можна говорити про значення доклінічних випробувань для обґрунтування адаптації режиму дозування, щоб мінімізувати ризик [66].

Показовим прикладом використання ДД для уточнення ризиків, які були виявлені вже після реєстрації ЛЗ, є талідомідова трагедія. Передумовою цієї події стала відсутність у досьє талідоміду – препарату, що позиціонувався як седативний, снодійний та анксиолітичний засіб для вагітних жінок, даних щодо його репродуктивної токсичності. Лише на початку 1960-х років, після численних повідомлень про тяжкі вроджені вади розвитку у дітей, матері яких отримували талідомід під час вагітності, та після публікацій австралійського акушера Вільяма МакБрайда (W. G. McBride) і німецького педіатра Відукінда Ленца (W. Lenz), були проведені ДД, що підтвердили тератогенний ефект цього ЛЗ [67, 68]. Цієї трагедії можна було б уникнути, якби компанія-розробник «Chemie Grünenthal» провела належні ДД репродуктивної токсичності до виходу препарату на ринок [69].

### 5.3. Роль доклінічних досліджень у рутинному фармаконагляді

ДД відіграють важливу роль у рутинному фармаконагляді. Одним із ключових напрямів їхнього застосування є підтримка регуляторних рішень, зокрема під час оцінки співвідношення користь/ризик ЛЗ. Доклінічні дані допомагають інтерпретувати сигнали, що надходять під час рутинного застосування ЛЗ, та оцінити правдоподібність причинно-наслідкового зв'язку між ЛЗ і небажаними явищами. Розуміння механізмів дії та профілю безпеки, отримане з фармакодинамічних і токсикологічних досліджень, є важливою передумовою для науково обґрунтованої оцінки таких сигналів [70].

Результати ДД також лежать в основі розробки стратегій управління ризиками. Виявлення специфічних несприятливих ефектів дозволяє формувати запобіжні заходи, спрямовані на їхню мінімізацію. Наприклад, встановлена у доклінічних моделях фототоксичність тетрациклінів або фторхінолонів стала підставою для рекомендацій уникати прямого сонячного опромінення під час лікування [71].

Важливим напрямом використання доклінічних даних є підготовка інструкцій для медичного застосування та коротких характеристик ЛЗ. Саме ці дані

забезпечують належне інформування медичних працівників і пацієнтів про потенційні ризики, умови безпечного застосування та необхідні запобіжні заходи, що сприяє ефективному управлінню ризиками.

Крім того, ДД використовуються для визначення потреби у проведенні додаткових досліджень після реєстрації ЛЗ. Якщо наявні дані є неповними або виявлено потенційні ризики, регулятор може вимагати виконання додаткових ДД (наприклад, канцерогенності, імунотоксичності або токсичності у ювенільних тварин). Такі вимоги формуються в межах плану управління ризиками та спрямовані на уточнення профілю безпеки ЛЗ у постмаркетинговий період [72].

Отже, ДД залишаються невід'ємним елементом системи фармаконагляду, забезпечуючи наукову базу для оцінки безпеки ЛЗ протягом усього їхнього життєвого циклу.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** ДД відіграють важливу роль в оцінці безпеки ЛЗ і функціонуванні системи фармаконагляду. Вони дозволяють визначити потенційні організовані токсичності з урахуванням міжвидової екстраполяції, з'ясувати механізми виникнення небажаних явищ, а також отримати дані щодо ситуацій, які неможливо дослідити у людини з етичних міркувань, наприклад, вплив високих доз або особливості реакцій у певних вікових групах. Доклінічні моделі забезпечують основу для прогнозування рідкісних чи відстрочених реакцій, оцінки ризиків за довготривалого застосування, інтерпретації сигналів фармаконагляду та виявлення можливих класових ефектів. Тобто ДД залишаються критично важливим етапом розробки нових ЛЗ і формують фундамент для подальшого моніторингу їхньої безпеки. З розвитком науки і технологій їхня роль лише посилюватиметься, забезпечуючи більш надійне прогнозування та управління ризиками. Водночас у середньо- та довгостроковій перспективі дедалі більшого значення набуватимуть альтернативні підходи, спрямовані на часткову або повну заміну тваринних моделей, зокрема системи *in vitro*, органоїди та методи *in silico*, хоча їхнє широке впровадження поки що залишається віддаленою, але стратегічно важливою метою.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022 р. № 2469-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
2. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
3. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. URL: <https://surl.li/itkzmu> (дата звернення: 06.03.2026).
4. Порядок проведення доклінічних досліджень лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 25.10.2024 р. № 1803. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1686-24#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
5. ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).

6. Kim J., Scialli A. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol. Sci.* 2011. Vol. 122. P. 1–6. DOI: 10.1093/toxsci/kfr088.
7. ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Step 5. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
8. International Council for Harmonisation. Safety Guidelines. URL: <https://www.ich.org/page/safety-guidelines> (Date of access: 06.03.2026).
9. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/> (дата звернення: 06.03.2026).
10. Safety testing of drug metabolites guidance for industry. *Center for Drug Evaluation and Research*. URL: <https://www.fda.gov/media/72279/download> (Date of access: 06.03.2026).
11. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3a-r2-impurities-new-drug-substances-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
12. ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3b-r2-impurities-new-drug-products-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
13. ICH M7(R2) Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. Step 5. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-and-control-dna-reactive-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-and-control-dna-reactive-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-step-5_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
14. Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients. *Center for Drug Evaluation and Research*. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonclinical-studies-safety-evaluation-pharmaceutical-excipients> (Date of access: 06.03.2026).
15. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
16. ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7a-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
17. ICH S7B Non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7b-non-clinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval-prolongation-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
18. Guideline on the investigation of drug interactions. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
19. In vitro drug interaction studies: cytochrome P-450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. URL: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-101767646-pdf> (Date of access: 06.03.2026).
20. ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s3a-toxicokinetics-assessment-systemic-exposure-toxicity-studies-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
21. ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
22. ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s11-nonclinical-safety-testing-support-development-paediatric-pharmaceuticals-step-5-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
23. Pediatric Developmental Drug Toxicity: Description of Juvenile Animal Studies in US FDA Prescribing Information and Assessing the Need for New Approach Methodologies / G. Abulwerdi et al. *J. Clin. Pharmacol.* 2025. Vol. 65(9). P. 1150–1156. DOI: 10.1002/jcph.70030.
24. Comparing phenotypic variation between inbred and outbred mice / A. Tuttle et al. *Nat. Methods.* 2018. Vol. 15(12). P. 994–996. DOI: 10.1038/s41592-018-0224-7.
25. Tam W., Cheung K. Phenotypic characteristics of commonly used inbred mouse strains. *J. Mol. Med. (Berl).* 2020. Vol. 98(9). P. 1215–1234. DOI: 10.1007/s00109-020-01953-4.
26. Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. Electronic Code of Federal Regulations. URL: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/section-320.33> (Date of access: 06.03.2026).
27. Crane A., Militello M., Faulx M. Digoxin is still useful, but is still causing toxicity. *Cleve Clin. J. Med.* 2024. Vol. 91(8). P. 489–499. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23105.
28. Test Guideline No. 423. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2001. 14 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method\\_g1gh294f/9789264071001-n.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_g1gh294f/9789264071001-n.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
29. Test Guideline No. 425. Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2022. 28 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure\\_g1gh2953/9789264071049-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure_g1gh2953/9789264071049-en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
30. Test No. 402. Acute Dermal Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2017. 13 p. URL: [https://www.oecd.org/en/publications/test-no-402-acute-dermal-toxicity\\_9789264070585-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/test-no-402-acute-dermal-toxicity_9789264070585-en.html) (Date of access: 06.03.2026).
31. Test No. 420. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2002. 14 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure\\_g1gh2949/9789264070943-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_g1gh2949/9789264070943-en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).

32. Test No. 403. Acute Inhalation Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2024. 20 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2009/09/test-no-403-acute-inhalation-toxicity\\_g1gh2927/9789264070608-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2009/09/test-no-403-acute-inhalation-toxicity_g1gh2927/9789264070608-en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
33. CPMP/ICH/300/95. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) (ICH S4). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-4-duration-chronic-toxicity-testing-animals-rodent-and-non-rodent-toxicity-testing-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-4-duration-chronic-toxicity-testing-animals-rodent-and-non-rodent-toxicity-testing-step-5_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
34. CPMP/SWP/1042/99. Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity. London : EMEA, 2000. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-repeated-dose-toxicity\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-repeated-dose-toxicity_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
35. CPMP/SWP/1042/99. Guideline on repeated dose toxicity. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/repeated-dose-toxicity-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
36. Recommendations on dose level selection for repeat dose toxicity studies / F. Sewell et al. *Arch. Toxicol.* 2022. Vol. 96. P. 1921–1934. DOI: 10.1007/s00204-022-03293-3.
37. ICH S2 (R1). Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
38. Ames B., McCann J., Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.* 1975. Vol. 31. P. 347–364. DOI: 10.1016/0165-1161(75)90046-1.
39. Gatehouse D. Bacterial mutagenicity assays: test methods. *Methods Mol. Biol.* 2012. Vol. 817. P. 21–34. DOI: 10.1007/978-1-61779-421-6\_2.
40. Test Guideline No. 471 Bacterial Reverse Mutation Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 1997. 12 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2020/06/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test\\_g1gh295b/9789264071247-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2020/06/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_g1gh295b/9789264071247-en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
41. Bolognesi C., Fenech M. Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. *Methods Mol. Biol.* 2019. Vol. 2031. P. 147–163. DOI: 10.1007/978-1-4939-9646-9\_8.
42. Test Guideline No. 487 In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2023. 29 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test\\_g1g6fb2a/9789264264861-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_g1g6fb2a/9789264264861-en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
43. Test No. 474. Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2016. 21 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test\\_g1g6fb16/9789264264762-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_g1g6fb16/9789264264762-en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
44. Test No. 489. In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris : OECD Publishing, 2016. 27 p. URL: [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay\\_g1g6fb2c/9789264264885-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay_g1g6fb2c/9789264264885-en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
45. CPMP/ICH/174/95. Genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing for pharmaceuticals (ICH S2B). London : EMEA, 1998. 9 p. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
46. Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose–response data / J. Menz et al. *Arch. Toxicol.* 2023. Vol. 97. P. 2303–2328. DOI: 10.1007/s00204-023-03553-w.
47. CPMP/ICH/140/95. ICH: S 1 A: The need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1a-need-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
48. EMA/774371/2022. ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s1br1-testing-carcinogenicity-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
49. EMEA/CHMP/ICH/383/1995. ICH: S 1 C (R2): Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1c-r2-dose-selection-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
50. EMA/CHMP/ICH/646107/2008. ICH guideline S9 on non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s9-non-clinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
51. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
52. EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1. Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
53. CHMP/167235/2004. ICH: S 8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals. Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s8-immunotoxicity-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).
54. EMA/CHMP/ICH/752211/2012. ICH guideline S10 on photosafety evaluation of pharmaceuticals. Step 5. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s10-photosafety-evaluation-pharmaceuticals-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s10-photosafety-evaluation-pharmaceuticals-step-5_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
55. Assessment of abuse potential of drugs. Guidance for industry. Center for Drug Evaluation and Research, 2017. URL: <https://www.fda.gov/media/116739/download> (Date of access: 06.03.2026).
56. Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2005. URL: <https://www.fda.gov/media/72309/download> (Date of access: 06.03.2026).
57. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals / H. Olson et al. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2000. Vol. 32. P. 56–67. DOI: 10.1006/rtp.2000.1399.

58. Van Norman G. Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach? *JACC Basic Transl. Sci.* 2019. Vol. 4. P. 845–854. DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.10.008.
59. Rosner D., Markowitz G. «Ashamed to Put My Name to It»: Monsanto, Industrial Bio-Test Laboratories, and the Use of Fraudulent Science, 1969-1985. *Am. J. Public. Health.* 2023. Vol. 113(6). P. 661–666. DOI: 10.2105/AJPH.2023.307247.
60. Лікарські засоби. Інспектування та підтвердження відповідності належній лабораторній практиці (GLP) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.5:2024. Чинна від 10.07.2024. URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nastanova\\_glp-nakaz-%E2%84%96-1199-vid-10.07.2024.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nastanova_glp-nakaz-%E2%84%96-1199-vid-10.07.2024.pdf) (дата звернення: 06.03.2026).
61. Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities / N. Charoo et al. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2019. Vol. 20(5). P. 166. DOI: 10.1208/s12249-019-1376-1.
62. Motwani S., Kaur S., Kitchlu A. Cisplatin Nephrotoxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Preventative Strategies. *Semin Nephrol.* 2022. Vol. 42(6). P. 151341. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2023.151341.
63. Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in susceptible human living myocardial slices: A proof-of-concept study / J. van der Geest et al. *Br. J. Pharmacol.* 2025. Vol. 182(18). P. 4262–4280. DOI: 10.1111/bph.70085.
64. Cytotoxic effects of N-acetyl-p-benzoquinone imine, a common arylating intermediate of paracetamol and N-hydroxyparacetamol / J. Holme et al. *Biochemical Pharmacology.* 1984. Vol. 33(3). P. 401–406. DOI: 10.1016/0006-2952(84)90232-6.
65. Nelson S. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis.* 1990. Vol. 10(4). P. 267–278. DOI: 10.1055/s-2008-1040482.
66. Unveiling the molecular basis of paracetamol-induced hepatotoxicity: Interaction of N-acetyl-p-benzoquinone imine with mitochondrial succinate dehydrogenase / M. Hossen et al. *Biochem. Biophys. Rep.* 2024. Vol. 38. P. 101727. DOI: 10.1016/j.bbrep.2024.101727.
67. McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet.* 1961. Vol. 278. P. 1358.
68. The history of thalidomide by Dr. Widukind Lenz. Extract from a lecture given at the 1992 UNITH Congress. *Thalidomide.ca.* URL: <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2017/12/Dr-Lenz-history-of-thalidomide-1992.pdf> (Date of access: 06.03.2026).
69. Fratta I., Sigg E., Maiorana K. Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1965. Vol. 7. P. 268–286. DOI: 10.1016/0041-008x(65)90095-5.
70. EMA/827661/2011 Rev 1. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf) (Date of access: 06.03.2026).
71. Phototoxicity of Quinolones and Fluoroquinolones: A Mechanistic Review About Photophysical and Photochemical Pathways / E. Leyva et al. *Photochem.* 2025. Vol. 5(3). P. 17. DOI: 10.3390/photochem5030017.
72. CPMP/ICH/5716/03. ICH Topic E 2 E Pharmacovigilance planning (Pvp). Step 5. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2e-pharmacovigilance-planning-pvp-scientific-guideline> (Date of access: 06.03.2026).

## REFERENCES

1. Закон України «Про лікарські засоби» № 2469-IX (2022, Лепен 28). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>
2. Nakaz MOZ України «Poriadok provedennia doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv doklinichnoho vyvchennia likarskykh zasobiv» № 944 (2009, Hruden 14). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>
3. Nastanova ST N MOZU 42 6.0:2014 «Likarski zasoby. Doklinichni doslidzhennia bezpeky yak pidgruntia klinichnykh vyprobuvan za uchastiu liudyny ta reiestratsii likarskykh zasobiv (ICH M3(R2))». <https://surl.li/itkzmu>
4. Nakaz MOZ України «Poriadok provedennia doklinichnykh doslidzhen likarskykh zasobiv» № 1803 (2024, Zhovten 25). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1686-24#Text>
5. ICH M3(R2): *Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals* (No. EMA/CPMP/ICH/286/1995). (01.12.2009). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific-guideline>
6. Kim, J., & Scialli, A. (2011). Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol. Sci.*, 122, 1–6. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr088>
7. *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals* (ICH S6(R1)) (No. EMA/CHMP/ICH/731268/1998). (01.12.2011). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s6r1-preclinical-safety-evaluation-biotechnology-derived-pharmaceuticals-step-5_en.pdf)
8. *International Council for Harmonisation.* (n. d.). Safety Guidelines. <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>
9. Nastanova ST-N MOZU «Likarski zasoby. Nalezna laboratorna praktyka.» № 42-6.0:2008 (2009, Liutyi 16). <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2008/>
10. *Safety testing of drug metabolites guidance for industry.* (2026, March 6). Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/media/72279/download>
11. *Impurities in new drug substances - Step 5* (ICH Q3A(R2)) (No. CPMP/ICH/2737/99). (01.08.2002). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3a-r2-impurities-new-drug-substances-scientific-guideline>
12. *Impurities in new drug products - Step 5* (ICH Q3B(R2)) (No. CPMP/ICH/2738/99). (01.08.2003). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3b-r2-impurities-new-drug-products-scientific-guideline>
13. *Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk - Step 5* (ICH M7(R2)) (No. EMA/CHMP/ICH/83812/2013). (30.09.2023). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m7r2-guideline-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential-carcinogenic-risk-step-5_en.pdf)
14. *Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients* (2018, August 24). Center for Drug Evaluation and Research. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nonclinical-studies-safety-evaluation-pharmaceutical-excipients>

15. *Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product - Revision 2* (No. EMA/CHMP/QWP/396951/2006). (01.01.2008). <https://www.ema.europa.eu/en/excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-scientific-guideline>
16. *Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (ICH S7A)* (No. CPMP/ICH/539/00). (01.06.2001). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7a-safety-pharmacology-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
17. *The non-clinical evaluation for assessing the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (ICH S7B)* (No. CPMP/ICH/423/02). (01.11.2005). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s7b-non-clinical-evaluation-potential-delayed-ventricular-repolarization-qt-interval-prolongation-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
18. *Guideline on the investigation of drug interactions* (No. CMP/EWP/560/95/rev 1 Corr). (01.01.2013). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf)
19. *In vitro drug interaction studies: cytochrome P-450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions*. (2020, January 1). <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nih.gov/nlmuid-101767646-pdf>
20. *ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies*. (1995, June 1). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s3a-toxicokinetics-assessment-systemic-exposure-toxicity-studies-scientific-guideline>
21. *Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals. (ICH S5(R3))* (No. EMA/CHMP/ICH/544278/1998). (30.07.2020). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
22. *ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals - Step 5 - Scientific guideline* (No. EMA/CHMP/ICH/616110/2018). (26.09.2020). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s11-nonclinical-safety-testing-support-development-paediatric-pharmaceuticals-step-5-scientific-guideline>
23. Abulwerdi, G., Nguyen, H., Samuels, S., Hahn, E., Smikh, N., Nadeau, R., Green, D. J., & Burckart, G. J. (2025). Pediatric Developmental Drug Toxicity: Description of Juvenile Animal Studies in US FDA Prescribing Information and Assessing the Need for New Approach Methodologies. *J. Clin. Pharmacol.*, 65(9), 1150–1156. <https://doi.org/10.1002/jcph.70030>
24. Tuttle, A., Philip, V., Chesler, E., & Mogil, J. (2018). Comparing phenotypic variation between inbred and outbred mice. *Nat. Methods*, 15(12), <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0224-7>
25. Tam, W., & Cheung, K. (2020). Phenotypic characteristics of commonly used inbred mouse strains. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 98(9), 1215–1234. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01953-4>
26. *Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. Electronic Code of Federal Regulations*. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/section-320.33>
27. Crane, A., Militello, M., & Faulx, M. (2024). Digoxin is still useful, but is still causing toxicity. *Cleve Clin. J. Med.*, 91(8), 489–499. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23105>
28. *Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 423). (2001). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method\\_g1gh294f/9789264071001-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_g1gh294f/9789264071001-en.pdf)
29. *Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 425). (2022). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure\\_g1gh2953/9789264071049-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2022/06/test-no-425-acute-oral-toxicity-up-and-down-procedure_g1gh2953/9789264071049-en.pdf)
30. *Acute Dermal Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (No. 402). (2017). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/en/publications/test-no-402-acute-dermal-toxicity\\_9789264070585-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/test-no-402-acute-dermal-toxicity_9789264070585-en.html)
31. *Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 420). (2002). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure\\_g1gh2949/9789264070943-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2002/02/test-no-420-acute-oral-toxicity-fixed-dose-procedure_g1gh2949/9789264070943-en.pdf)
32. *Acute Inhalation Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals*. Section 4 (Test No. 403). (2024). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2009/09/test-no-403-acute-inhalation-toxicity\\_g1gh2927/9789264070608-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2009/09/test-no-403-acute-inhalation-toxicity_g1gh2927/9789264070608-en.pdf)
33. *Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) (ICH S4)* (No. CPMP/ICH/300/95). (01.05.1999). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-4-duration-chronic-toxicity-testing-animals-rodent-and-non-rodent-toxicity-testing-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-s-4-duration-chronic-toxicity-testing-animals-rodent-and-non-rodent-toxicity-testing-step-5_en.pdf)
34. *Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity* (No. CPMP/SWP/1042/99). (2000). EMA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-repeated-dose-toxicity\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-repeated-dose-toxicity_en.pdf)
35. *Guideline on repeated dose toxicity*. (CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr). (01.09.2010). <https://www.ema.europa.eu/en/repeated-dose-toxicity-scientific-guideline>
36. Sewell, F., Corvaro, M., Andrus, A., Burke, J., Daston, G., Delaney, B., Domoradzki, J., Forlini, C., Green, M. L., Hofmann, T., Jäckel, S., Lee, M. S., Temerowski, M., Whalley, P., & Lewis, R. (2022). Recommendations on dose level selection for repeat dose toxicity studies. *Arch. Toxicol.*, 96, 1921–1934. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03293-3>
37. *Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use (ICH S2(R1))* (No. EMA/CHMP/ICH/126642/2008). (01.06.2012). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-scientific-guideline>
38. Ames, B., Mccann, J., & Yamasaki, E. (1975). Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.*, 31, 347–364. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(75\)90046-1](https://doi.org/10.1016/0165-1161(75)90046-1)
39. Gatehouse, D. (2012). Bacterial mutagenicity assays: test methods. *Methods Mol. Biol.*, 817, 21–34. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-421-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-421-6_2)
40. *Bacterial Reverse Mutation Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 471). (1997). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2020/06/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test\\_g1gh295b/9789264071247-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2020/06/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_g1gh295b/9789264071247-en.pdf)

41. Bolognesi, C., & Fenech, M. (2019). Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. *Methods Mol. Biol.*, 2031, 147–163. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9646-9\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9646-9_8)
42. *In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 487). (2023). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test\\_g1g6fb2a/9789264264861-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/07/test-no-487-in-vitro-mammalian-cell-micronucleus-test_g1g6fb2a/9789264264861-en.pdf)
43. *Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 474). (2016). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test\\_g1g6fb16/9789264264762-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_g1g6fb16/9789264264762-en.pdf)
44. *In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals* (Test No. 489). (2016). OECD Publishing. [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay\\_g1g6fb2c/9789264264885-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2016/07/test-no-489-in-vivo-mammalian-alkaline-comet-assay_g1g6fb2c/9789264264885-en.pdf)
45. *Genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing for pharmaceuticals (ICH S2B)* (No. CPMP/ICH/174/95). (1998). EMEA. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/s-2-b-note-guidance-genotoxicity-standard-battery-genotoxicity-testing-pharmaceuticals_en.pdf)
46. Menz, J., Götz, M. E., Gündel, U., Gürtler, R., Herrmann, K., Hessel-Pras, S., Kneuer, C., Kolrep, F., Nitzsche, D., Pabel, U., Sachse, B., Schmeisser, S., Schumacher, D. M., Schwerdtle, T., Tralau, T., Zellmer, S., & Schäfer, B. (2023). Genotoxicity assessment: opportunities, challenges and perspectives for quantitative evaluations of dose–response data. *Arch. Toxicol.*, 97, 2303–2328. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03553-w>
47. *ICH: S 1 A: The need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals - Step 5* (No. CPMP/ICH/140/95). (01.07.1996). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1a-need-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline>
48. *ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals* (No. EMA/774371/2022). (16.03.2023). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-guideline-s1br1-testing-carcinogenicity-pharmaceuticals-scientific-guideline>
49. *ICH: S 1 C (R2): Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals - Step 5* (No. EMEA/CHMP/ICH/383/1995). (01.10.2008). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s1c-r2-dose-selection-carcinogenicity-studies-pharmaceuticals-scientific-guideline>
50. *ICH guideline S9 on non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals - Step 5* (No. EMA/CHMP/ICH/646107/2008). (01.05.2010). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s9-non-clinical-evaluation-anticancer-pharmaceuticals-scientific-guideline>
51. *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products* (No. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1). (01.02.2018). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf)
52. *Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products* (No. EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1). (01.05.2016). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf)
53. *ICH: S 8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals - Step 5* (No. CHMP/167235/2004). (01.05.2006). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s8-immunotoxicity-studies-human-pharmaceuticals-scientific-guideline>
54. *ICH guideline S10 on photosafety evaluation of pharmaceuticals - Step 5* (No. EMA/CHMP/ICH/752211/2012). (01.06.2014). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s10-photosafety-evaluation-pharmaceuticals-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-s10-photosafety-evaluation-pharmaceuticals-step-5_en.pdf)
55. *Assessment of Abuse Potential of Drugs. Guidance for Industry*. Center for Drug Evaluation and Research (2017, January 1). <https://www.fda.gov/media/116739/download>
56. *Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers* / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (2005, July 1). <https://www.fda.gov/media/72309/download>
57. Olson, H., Betton, G., Robinson, D., Thomas, K., Monro, A., Kolaja, G., Lilly, P., Sanders, J., Sipes, G., Bracken, W., Dorato, M., Van Deun, K., Smith, P., Berger, B., & Heller, A. (2000). Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 32, 56–67. <https://doi.org/10.1006/rtph.2000.1399>
58. Van Norman, G. (2019). Limitations of Animal Studies for Predicting Toxicity in Clinical Trials: Is it Time to Rethink Our Current Approach? *JACC Basic Transl. Sci.*, 4, 845–854. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.10.008>
59. Rosner, D., & Markowitz, G. (2023). “Ashamed to Put My Name to It”: Monsanto, Industrial Bio-Test Laboratories, and the Use of Fraudulent Science, 1969–1985. *Am. J. Public Health*, 113(6), 661–666. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2023.307247>
60. Nastanova ST-N MOZU “Likarski zasoby. Inspektuvannia ta pidtverdzhennia vidpovidnosti nalezhnii laboratornii praktytsi (GLP)” № 42–6.5:2024. (2024, Lypen 10). [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nastanova\\_glp-nakaz-%E2%84%96-1199-vid-10.07.2024.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/nastanova_glp-nakaz-%E2%84%96-1199-vid-10.07.2024.pdf)
61. Charoo, N., Ali, A., Buha, S., & Rahman, Z. (2019). Lesson Learnt from Recall of Valsartan and Other Angiotensin II Receptor Blocker Drugs Containing NDMA and NDEA Impurities. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 20(5), 166. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1376-1>
62. Motwani, S., Kaur, S., & Kitchlu, A. (2022). Cisplatin Nephrotoxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Preventative Strategies. *Semin Nephrol*, 42(6), 151341. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151341>
63. van der Geest, J. S. A., Kelters, I. R., Arends, B., van Ham, W. B., Benavente, E. D., Lapré, T. A., van der Kraak, P., van der Harst, P., Teske, A. J., Dendorfer, A., Mokhles, M. M., Doevendans, P. A., de Boer, T. P., van Laake, L. W., Sluijter, J. P. G., & Sampaio-Pinto, V. (2025). Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in susceptible human living myocardial slices: A proof-of-concept study. *Br. J. Pharmacol.*, 182(18), 4262–4280. <https://doi.org/10.1111/bph.70085>
64. Holme, J., Dahlin, D., Nelson, S., & Dybing, E. (1984). Cytotoxic effects of N-acetyl-p-benzoquinone imine, a common arylating intermediate of paracetamol and N-hydroxyparacetamol. *Biochemical Pharmacology*, 33(3), 401–406. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(84\)90232-6](https://doi.org/10.1016/0006-2952(84)90232-6)
65. Nelson, S. (1990). Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis*, 10(4), 267–278. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040482>

66. Hossen, M. S., Akter, A., Azmal, M., Rayhan, M., Islam, K. S., Islam, M. M., Ahmed, S., & Abdullah-Al-Shoeb, M. (2024). Unveiling the molecular basis of paracetamol-induced hepatotoxicity: Interaction of N-acetyl-p-benzoquinone imine with mitochondrial succinate dehydrogenase. *Biochem Biophys Rep*, 38, 101727. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101727>
67. McBride, W. (1961). Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*, 278, 1358.
68. *The history of thalidomide by Dr. Widukind Lenz. Extract from a lecture given at the 1992 UNITH Congress.* (n. d.). Thalidomide.ca. <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2017/12/Dr-Lenz-history-of-thalidomide-1992.pdf>
69. Fratta, I., Sigg, E., & Maiorana, K. (1965). Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 7, 268–286. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(65\)90095-5](https://doi.org/10.1016/0041-008x(65)90095-5)
70. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module IX – Signal management (Rev 1)* (No. EMA/827661/2011 Rev 1). (22.11.2017). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf)
71. Leyva, E., Loredó-Carrillo, S. E., Rodríguez-Gutiérrez, I. R., de Loera, D., Navarro-Tovar, G., & López, L. I. (2025). Phototoxicity of Quinolones and Fluoroquinolones: A Mechanistic Review About Photophysical and Photochemical Pathways. *Photochem*, 5(3), 17. <https://doi.org/10.3390/photochem5030017>
72. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use topic E 2 E: Pharmacovigilance planning - Step 5* (No. CPMP/ICH/5716/03). (01.06.2005). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2e-pharmacovigilance-planning-pvp-scientific-guideline>

---

**Відомості про авторів:**

**А. М. Дорошенко**, кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: [andrew.m.doroshenko@gmail.com](mailto:andrew.m.doroshenko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0398-2583>

**Ж. М. Полова**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: [zpolova@ukr.net](mailto:zpolova@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>

**А. І. Дорошенко**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: [annadoroshenko2015@gmail.com](mailto:annadoroshenko2015@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-0964>

**Information about the authors:**

**A. M. Doroshenko**, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Ukraine. E-mail: [andrew.m.doroshenko@gmail.com](mailto:andrew.m.doroshenko@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0398-2583>

**Zh. M. Polova**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), Professor, Head of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, Ukraine. E-mail: [zpolova@ukr.net](mailto:zpolova@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>

**A. I. Doroshenko**, Candidate in Pharmacy (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Ukraine. E-mail: [annadoroshenko2015@gmail.com](mailto:annadoroshenko2015@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-0964>

Дата першого надходження: 06.03.2026 р.

Дата прийняття до друку: 17.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

Т. М. Коба<sup>1</sup>, В. М. Назаркіна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Аналітичний центр «StateWatch», м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Сучасні підходи до оцінки механічних медичних виробів для зупинки кровотеч (турнікетів), призначених для використання у бойових умовах

Травматична кровотеча залишається головною причиною смертності, якій можна запобігти. Механічні кровоспинні турнікети є ключовим елементом домедицинської допомоги як у тактичній, так і в цивільній медицині. Водночас різноманітність моделей, відмінності в конструктивних рішеннях і варіативність умов застосування зумовлюють необхідність стандартизованої, комплексної та науково обґрунтованої оцінки цих медичних виробів (МВ). Перспективним інструментом для вирішення цього завдання є застосування підходів оцінки медичних технологій (ОМТ), адаптованих до специфіки військового середовища.

**Мета** – обґрунтування комплексного підходу до оцінювання механічних турнікетів на засадах ОМТ, який може бути використаний для ухвалення обґрунтованих управлінських рішень щодо допуску МВ до застосування у тактичній і цивільній медицині, а також їхньої закупівлі за бюджетні кошти.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконано з використанням методології ОМТ як міждисциплінарного підходу до аналізу турнікетів тактичного призначення. Матеріалами слугували наукові публікації, міжнародні рекомендації та протоколи (зокрема CoTCCC), стандарти та регуляторні документи FDA, MDR ЄС, ISO, а також національні нормативно-методичні акти України у сфері оцінки МВ. Застосовано аналітико-описовий, порівняльний і структурно-логічний методи.

**Результати та їхнє обговорення.** Обґрунтовано застосування ОМТ як міждисциплінарної методологічної основи для комплексного оцінювання механічних кровоспинних турнікетів у системі охорони здоров'я (ОЗ) України з урахуванням умов воєнного стану. Визначено ключові напрями ОМТ для тактичних турнікетів, зокрема функціональну та клінічну ефективність, безпеку, механічну надійність, ергономіку, відповідність міжнародним стандартам, економічну доцільність і постмаркетинговий нагляд. Особливу увагу приділено ролі реальних даних застосування (Real-World Data) та досвіду бойової медицини у формуванні доказової бази. Запропоновано ОМТ-матрицю оцінки механічних турнікетів і алгоритм ухвалення управлінських рішень. Показано, що інтеграція ОМТ з регуляторними вимогами та механізмами публічних закупівель забезпечує науково обґрунтований відбір, стандартизацію та раціональне використання турнікетів, сприяючи підвищенню безпеки, якості й економічної ефективності медичної допомоги.

**Висновки.** Комплексна оцінка механічних турнікетів не може обмежуватися виключно технічними або лабораторними випробуваннями. Вона має містити аналіз біомеханічної ефективності (зокрема досягнення артеріального оклюзійного тиску), клінічної результативності за даними реальних реєстрів бойових травм, оцінку витрат – ефективності, а також операційної придатності в екстремальних умовах застосування. Використання ОМТ-підходу формує науково обґрунтоване підґрунтя для ухвалення управлінських рішень у системі військово-медичного забезпечення та сприяє підвищенню ефективності використання ресурсів у сфері оборони та ОЗ.

**Ключові слова:** турнікети; військова медицина; медичні вироби; оцінка медичних технологій.

T. M. Koba<sup>1</sup>, V. M. Nazarkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> StateWatch Analytical Center, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### Modern approaches to the evaluation of mechanical medical devices for stopping bleeding (tourniquets) for use in combat conditions

Traumatic bleeding remains the leading preventable cause of deaths on the battlefield. Mechanical tourniquets are a key part of pre-medical care in both tactical and civilian medicine. At the same time, the variety of models, differences in design, and variability in application conditions make it necessary to have a standardized, comprehensive, and evidence-based evaluation of these medical devices (MD). A promising tool for solving this problem is health technology assessment (HTA) approaches adapted to the specificities of the military environment.

**Aim.** To substantiate a comprehensive HTA-based approach to evaluating tactical mechanical tourniquets, which can be used to make informed management decisions regarding the approval of MD for use in tactical and civilian medicine, budget-funded procurement, etc.

**Materials and methods.** The study was conducted using the HTA methodology as an interdisciplinary approach to the analysis of tactical tourniquets. The source materials were scientific publications, international recommendations and protocols (in particular, CoTCCC), standards and regulatory documents of the FDA, EU MDR, ISO, as well as national regulatory and methodological acts of Ukraine in the field of the medical device evaluation. Analytical-descriptive, comparative, and structural-logical methods were used.

**Results.** The application of HTA as an interdisciplinary methodological basis for the comprehensive assessment of mechanical tourniquets in the Ukrainian healthcare system, taking into account the conditions of martial law, has been substantiated. The key HTA domains for tactical tourniquets have been identified, including functional and clinical effectiveness, safety, mechanical reliability, ergonomics, compliance with international standards, economic feasibility, and post-marketing surveillance. Particular attention is paid to the role of real-world data and the military medicine experience in forming the evidence base. An HTA matrix for evaluating mechanical tourniquets and an algorithm for making managerial decisions have been proposed. It has been shown that the integration of HTA with regulatory requirements and public procurement mechanisms ensures scientifically sound selection, standardization, and the rational use of tourniquets, contributing to improved safety, quality, and cost-effectiveness of medical care.

**Conclusions.** A comprehensive assessment of mechanical tourniquets cannot be limited to technical or laboratory tests alone. It should include the analysis of biomechanical effectiveness (in particular, the achievement of arterial occlusion pressure), clinical effectiveness based on real combat injury registries, cost-effectiveness assessment, and operational suitability in extreme conditions of use. The use of the HTA approach provides a scientifically sound basis for making managerial decisions in the military medical support system and contributes to the more efficient use of resources in the defense and healthcare sectors.

**Keywords:** *tourniquets; military medicine; health technology assessment; equipment and supplies; tactical medicine.*

**Вступ.** Неконтрольована кровотеча з кінцівок залишається провідною запобіжною причиною смерті внаслідок бойових поранень [1]. Історичний досвід та сучасні клінічні дані переконливо свідчать, що своєчасне застосування механічних турнікетів суттєво знижує рівень летальності [2, 3]. В умовах сучасних збройних конфліктів до цих медичних виробів (МВ) висуваються підвищені вимоги щодо надійності, швидкості накладення та простоти використання, що зумовлено високим рівнем стресу, дефіцитом часу та впливом екстремальних факторів середовища. Водночас відсутність інтегрованого підходу до оцінки механічних турнікетів для зупинки кровотеч створює ризики закупівлі за бюджетні кошти МВ сумнівної якості та підвищує ймовірність їхнього неефективного або небезпечного застосування [4]. За таких умов традиційний аналіз лише технічних характеристик є недостатнім для обґрунтування управлінських рішень у сфері оборонних і медичних закупівель.

Об'єктивна оцінка механічних турнікетів має ґрунтуватися на інтеграції даних щодо клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності та операційної придатності, що відповідає сучасним принципам оцінки медичних технологій (ОМТ) [5]. Проте чинні регуляторні процедури щодо допуску таких МВ на ринок, формування рекомендацій до закупівлі за бюджетні кошти та здійснення постмаркетингового нагляду залишаються фрагментованими й недостатньо узгодженими між собою. Це знижує спроможність системи забезпечити належний рівень безпеки, ефективності та раціонального використання ресурсів та обумовлює необхідність їхнього комплексного удосконалення на засадах ОМТ, ризик-орієнтованого регулювання та міжсекторальної координації.

Незважаючи на високу актуальність проблематики механічних турнікетів у сучасних збройних конфліктах, вона залишається недостатньо висвітленою в наукових публікаціях і переважно розглядається з позицій клінічних аспектів застосування. Водночас регуляторні, економічні та управлінські аспекти, включно з процедурами бюджетних закупівель і постмаркетингового нагляду, представлені обмежено та не інтегровані в єдину методологічну рамку.

У зв'язку з цим **метою** дослідження є обґрунтування комплексного підходу до оцінювання механічних турнікетів тактичного призначення на засадах ОМТ, який може бути використаний для ухвалення обґрунтованих управлінських рішень щодо допуску МВ до застосування у тактичній і цивільній медицині, закупівлі за бюджетні кошти тощо.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження слугували наукові публікації, міжнародні клінічні рекомендації та консенсусні документи з тактичної медицини, нормативно-правові та методичні акти, що регламентують оцінку, допуск і обіг МВ, а також відкриті дані щодо клінічного та бойового застосування механічних кровоспинних турнікетів. Проведено систематизований аналіз джерел, що містив рекомендації Комітету з тактичної допомоги пораненим у бойових умовах (Committee on Tactical Combat Casualty Care, CoTCCC), стандарти та настанови FDA і Європейського Союзу (MDR), міжнародні стандарти ISO (зокрема ISO 13485, ISO 14971), а також національні нормативні документи України у сфері ОМТ і технічного регулювання МВ. Методологічною основою роботи є інтеграція принципів ОМТ, яка передбачає багатовимірну оцінку клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності та організаційної придатності технологій у контексті ухвалення управлінських рішень.

**Результати та їхнє обговорення.** У сучасному розумінні ОМТ є міждисциплінарним процесом, спрямованим на систематичний аналіз клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності, а також соціальних і етичних аспектів застосування медичних технологій (МТ). Під «технологією» у цьому контексті розуміють використання визначених інтервенцій – лікарських засобів, МВ, оперативних втручань – за конкретними показаннями, у певних умовах та у певний спосіб, що передбачає їх порівняння з наявними альтернативами. Залежно від мети та завдань оцінки, а також наявних ресурсів і обмежень у межах ОМТ аналізуються не лише клінічні, безпекові та економічні характеристики, а й технічні та ергономічні параметри, організаційні і нормативно-правові умови впровадження, а також етичні й соціальні аспекти та вплив технології на якість життя пацієнтів [5, 6].

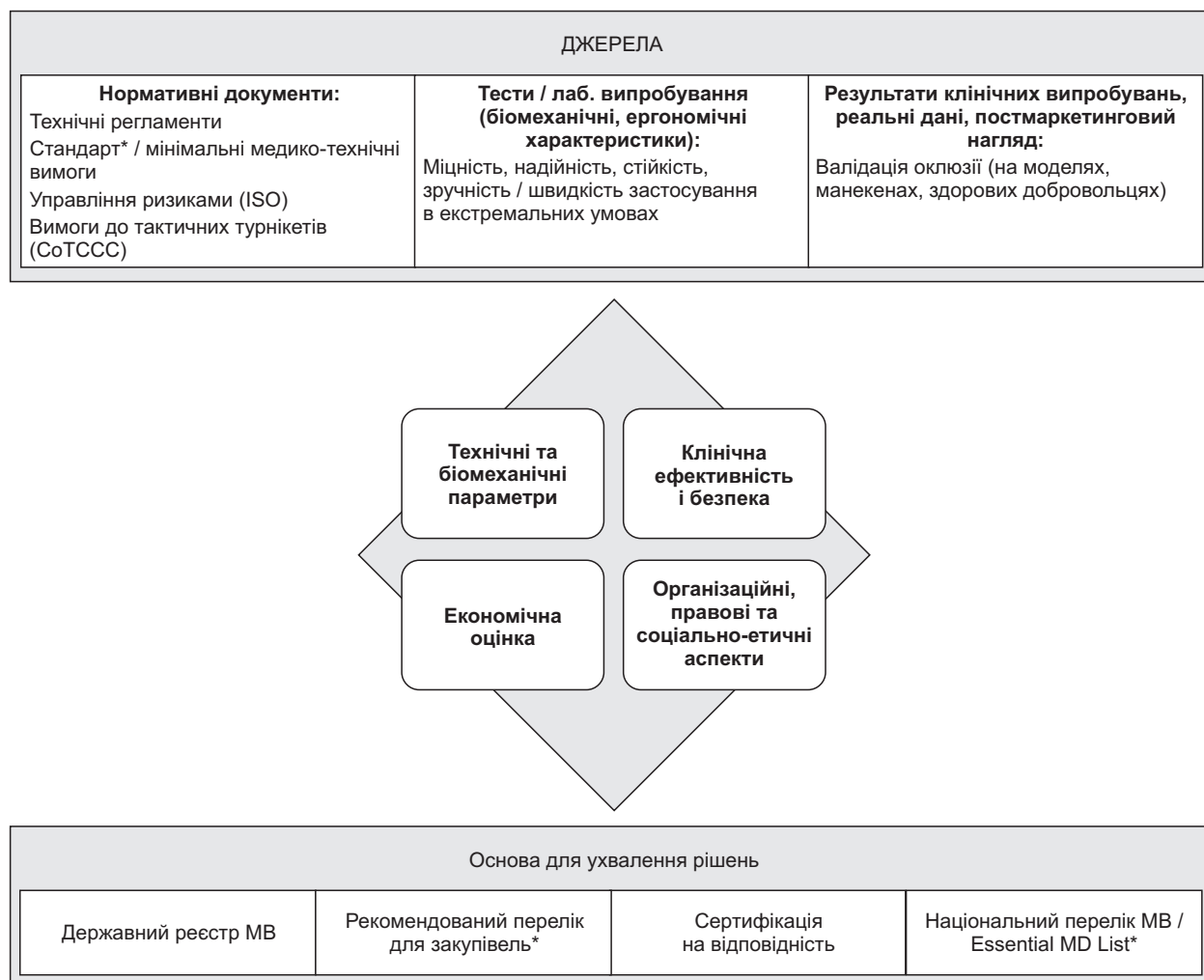
Методологічною основою проведення ОМТ щодо МВ є настанови СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023 «Державна оцінка медичних технологій щодо лікарських засобів» [6] та СТ-Н МОЗУ 42-9.2:2025 «Державна оцінка медичних технологій щодо медичних виробів» [7]. Водночас, згідно з чинним законодавством, державна ОМТ проводиться лише щодо МВ, які вперше виходять на ринок України та підлягають оцінці відповідності, і не поширюється на МВ класу I – неінвазивні пристрої з низьким рівнем ризику. Такий підхід зумовлений високою вартістю проведення ОМТ, обмеженістю фінансових і кадрових ресурсів, а також неврегульованістю процедур пріоритетизації.

У зв'язку з цим доцільним є використання методичних підходів ОМТ, сформованих з урахуванням міжнародного досвіду, що дозволяє створити науково обґрунтовану основу для ухвалення зважених рішень щодо ефективності та економічної доцільності застосування МВ [8], а також підвищити безпеку й якість медичної допомоги, особливо в умовах воєнного стану.

На рис. 1 наведено роль і місце ОМТ у системі оцінювання МВ. Ключовими елементами цієї системи є оцінка технічних і біомеханічних параметрів,

клінічної ефективності та безпеки, економічних показників, а також організаційних, правових і соціально-етичних аспектів. При цьому ОМТ ґрунтується на комплексі критеріїв відповідності регуляторним вимогам і використовує результати клінічних досліджень і лабораторних випробувань.

*Функціональна ефективність* є базовим аспектом оцінки та охоплює здатність турнікета досягати повної артеріальної оклюзії (arterial occlusion pressure, AOP), час, необхідний для її досягнення, а також стабільність створюваного тиску під час рухів, вібрації, ударних навантажень і зміни положення кінцівки. Саме ці параметри безпосередньо пов'язані з первинною клінічною кінцевою точкою – надійною зупинкою масивної кровотечі [9-11]. *Механічна надійність і міцність* визначають експлуатаційну придатність турнікета в екстремальних умовах. Оцінювання полягає у випробуванні на розрив стрічки, пряжок і механізмів затягування, перевірці працездатності в умовах екстремальних температур, підвищеної вологості, запиленості та впливу ультрафіолетового випромінювання [12]. Додатково враховуються результати циклічних тестів багаторазового затягування та фіксації, а також показники ударо- та



Примітка: \* – документи, що потребують розроблення.

Рис. 1. ОМТ як методологічна основа оцінювання медичних виробів (авторська розробка)

вібростійкості відповідно до вимог стандартів серії MIL-STD-810.

*Ергономіка та зручність використання* мають критичне значення для реалізації клінічної ефективності в реальних умовах. Оцінюється можливість накладення турнікета однією рукою, адаптивність конструкції до різних анатомічних параметрів кінцівок, ефективність застосування в захисних рукавицях, у темряві та за умов обмеженої видимості, а також наявність елементів візуальної ідентифікації [13-15].

Доказова база щодо *клінічної ефективності та безпеки* тактичних турнікетів формується на основі даних клінічних випробувань і реальних даних застосування (Real-World Data, RWD). Клінічні випробування забезпечують стандартизовану оцінку здатності турнікетів досягати повної оклюзії кровотоку за контрольованих умов, однак їхня екстраполяція на бойові сценарії є обмеженою. Натомість RWD, отримані з військових реєстрів травм, звітів тактичної медицини, відображають ефективність і безпеку МВ у реальних умовах застосування, з урахуванням факторів часу, рівня підготовки персоналу, стресу та дефіциту ресурсів. У межах ОМТ саме поєднання результатів клінічних досліджень і RWD дозволяє сформулювати цілісне уявлення про клінічну цінність тактичних турнікетів та обґрунтувати управлінські рішення щодо їхнього відбору, стандартизації та впровадження в систему ОЗ. До оцінки залучаються дані військових і цивільних систем ОЗ, зокрема частота успішної зупинки кровотеч, спектр ускладнень, а також відгуки тактичних медиків, інструкторів ТССС. *Безпека* розглядається як окрема сфера оцінки тактичних турнікетів. У межах цього напряму аналізуються рівномірність розподілу тиску по колу кінцівки, відсутність гострих або травмонезбезпечних елементів, стійкість механізму до випадкового розкручування, а також мінімізація перекручування стрічки під час затягування. З позицій ОМТ безпека застосування турнікета визначається не лише його здатністю ефективно зупинити кровотечу, а й мінімізацією

ризиків розвитку ускладнень, пов'язаних із тривалою ішемією тканин [16, 17]. З огляду на те, що розвиток ішемії є загальним фізіологічним наслідком застосування будь-якого турнікета [18, 19], у межах ОМТ-аналізу акцент зроблено не на тривалості компресії як такої, а на конструктивних характеристиках виробу, які забезпечують безпечність фіксації та можливість своєчасної конверсії на альтернативний метод гемостазу без втрати ефективності.

Відповідність міжнародним стандартам виступає інтегральним показником якості МВ. Особливе значення мають рекомендації Комітету з тактичної допомоги пораненим у бойових умовах (CoTCCC), що передбачають перевірку відповідності турнікетів певним критеріям [20, 21], які розглядаються нами через призму ОМТ (табл. 1).

Обов'язковою передумовою отримання рекомендації CoTCCC є попереднє регуляторне схвалення виробу Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA). Більшість тактичних турнікетів із механізмом воротка або пряжки належать до коду продукту GAX, класифікуються як МВ класу I та підпадають під дію загальних засобів контролю (General Controls), що полягають у реєстрації підприємства, лістингу виробу, вимогах до маркування та впровадженні системи унікальної ідентифікації (Unique Device Identification, UDI) [22]. Для цієї категорії виробів FDA не вимагає попереднього подання та експертизи технічної документації перед виходом на ринок, покладаючись переважно на механізми постмаркетингового нагляду й аудит систем управління якістю. Виробники мають дотримуватися Регламенту системи якості (Quality System Regulation, QSR; 21 CFR Part 820), який охоплює контроль проєктування, документації, закупівель, простежуваності та коригувальних і запобіжних дій. Перехід FDA до оновленого Регламенту системи управління якістю (Quality Management System Regulation, QMSR) передбачає гармонізацію з ISO 13485 та посилення акценту на управління ризиками протягом усього життєвого циклу МВ.

Таблиця 1

## Критерії оцінки придатності турнікетів до використання в бойових умовах

Критерій оцінювання	Вимірювані параметри / індикатори
Ефективність гемостазу	Досягнення повної артеріальної оклюзії (за даними клінічної валідації, зокрема доплерографії або еквівалентних методів); стабільність збереження компресії
Часові характеристики	Час накладення до досягнення оклюзії; загальний час застосування виробу; відтворюваність результату в умовах стресу
Простота використання	Інтуїтивність конструкції; можливість самопомоги; потреба в додаткових інструментах; показники успішності застосування непідготовленими користувачами
Конструктивні параметри	Розміри (довжина, ширина), маса виробу, наявність механізму фіксації, можливість маркування часу накладення
Надійність і безпека конструкції	Міцність стропа; стабільність windlass-механізму (за наявності); відсутність механічних відмов; результати випробувань на зносостійкість
Клінічна та практична валідність	Наявність опублікованих даних застосування в бойових і цивільних умовах; результати постмаркетингового моніторингу (PMS/PMCF); частота ускладнень
Логістична та економічна доцільність	Наявність NSN (NATO Stock Number); вартість одиниці; оцінка вартості життєвого циклу (LCC); доступність постачання

Останнім часом FDA ініціювала перехід від QSR до оновленого Регламенту системи управління якістю (Quality Management System Regulation, QMSR), що передбачає гармонізацію з міжнародним стандартом ISO 13485. У межах цього підходу акцент регуляторних вимог зміщується в бік системного управління ризиками протягом усього життєвого циклу МВ.

З огляду на тривалий контакт турнікета зі шкірою пацієнта проводиться біологічна оцінка матеріалів відповідно до ISO 10993-1. Механічне лабораторне тестування (bench testing) передбачає оцінку максимального крутного моменту воротка, міцності пряжки та стропа на розрив, а також стійкості конструкції до експлуатаційних навантажень. Клінічна валідація спрямована на підтвердження повної артеріальної оклюзії, що зазвичай здійснюється у дослідженнях за участю здорових добровольців із застосуванням ультразвукової доплерографії для об'єктивного підтвердження відсутності кровотоку в дистальних артеріях кінцівки. Окрім кількісних показників часу накладення та рівня створюваного тиску, аналізуються також суб'єктивні параметри, зокрема інтенсивність больових відчуттів, стабільність фіксації та загальна ергономічна зручність використання пристрою.

Зазначена регуляторна модель інтегрує технічні, клінічні, ергономічні та логістичні компоненти та фактично реалізує принципи ОМТ, що обґрунтовує її використання як еталонної у формуванні національних підходів до оцінки й закупівлі механічних турнікетів.

Після виходу виробу на ринок відповідальність виробника зберігається в межах системи Medical Device Reporting (MDR), яка зобов'язує повідомляти FDA про випадки смерті, серйозних ушкоджень або технічні несправності, що могли призвести до таких наслідків.

Економічна оцінка тактичних турнікетів у межах ОМТ спрямована на визначення не лише вартості МВ, а і його загальної економічної цінності з урахуванням клінічних наслідків застосування. З огляду на те, що основна функція турнікета полягає у запобіганні смерті від неконтрольованої кровотечі, економічний аналіз має враховувати вплив МТ на збереження життя, зниження частоти тяжких ускладнень і потреби у подальшому ресурсомісткому лікуванні.

Залежно від наявності доказів клінічної ефективності застосовуються різні підходи економічного аналізу. За умов доведеної еквівалентності клінічних результатів між виробами доцільним є аналіз

Таблиця 2

ОМТ-матриця оцінки механічних турнікетів

Напрямок ОМТ	Ключові показники (outcomes)	Джерела даних	Правила ухвалення рішень
Клінічна та функціональна ефективність	Повна артеріальна оклюзія (АОР); час досягнення оклюзії; стабільність компресії; частка успішних випадків зупинки кровотечі	Лабораторні випробування; польові тести; клінічні дослідження	Обов'язкове досягнення повної оклюзії; у разі клінічної нееквівалентності – негативне рішення щодо впровадження
Безпека та профіль ризику	Частота та структура ускладнень; кількість механічних відмов; рівномірність створюваного тиску	Постмаркетинговий нагляд (PMS) і постмаркетингові клінічні спостереження (PMCF); система управління ризиками ISO 14971; дані реальної практики (RWD)	Співвідношення користь / ризик має бути позитивним; виявлення сигналів безпеки → перегляд рішення
Механічна надійність і довговічність	Міцність конструкції; зносостійкість; стійкість до екстремальних умов (температура, волога, пил)	Випробування за стандартами (зокрема MIL-STD-810 або еквівалент); технічні звіти виробника	Невідповідність технічним вимогам → виключення з переліку рекомендованих до закупівлі
Ергономіка та зручність використання (usability)	Можливість накладення однією рукою; кількість операцій; час навчання; рівень помилок користувача	Usability-тестування; результати тренінгів; симуляційні дослідження	Перевага надається конструкціям з мінімальною складністю та високою відтворюваністю результату
Клінічні та реальні дані (RWD)	Ефективність у бойових і цивільних умовах; частота повторних втручань; результати застосування	Військові та медичні реєстри; звіти лікарів-практиків; публікації	За відсутності RWD – умовний статус з необхідністю подальшого PMCF
Економічна доцільність	Вартість придбання; витрати на навчання; вартість життєвого циклу (LCC)	Дані системи закупівель (Prozorro); бюджетні показники; розрахунки LCC	Аналіз витрат (CMA) можливий лише за умов доведеної клінічної еквівалентності
Регуляторна відповідність та постмаркетинговий нагляд	Наявність маркування відповідності (CE або еквівалент); функціональна система PMS; технічне досьє	Регуляторні документи виробника; звіти PMS/PSUR	Відсутність системи PMS або невідповідність вимогам регулятора → негативне рішення

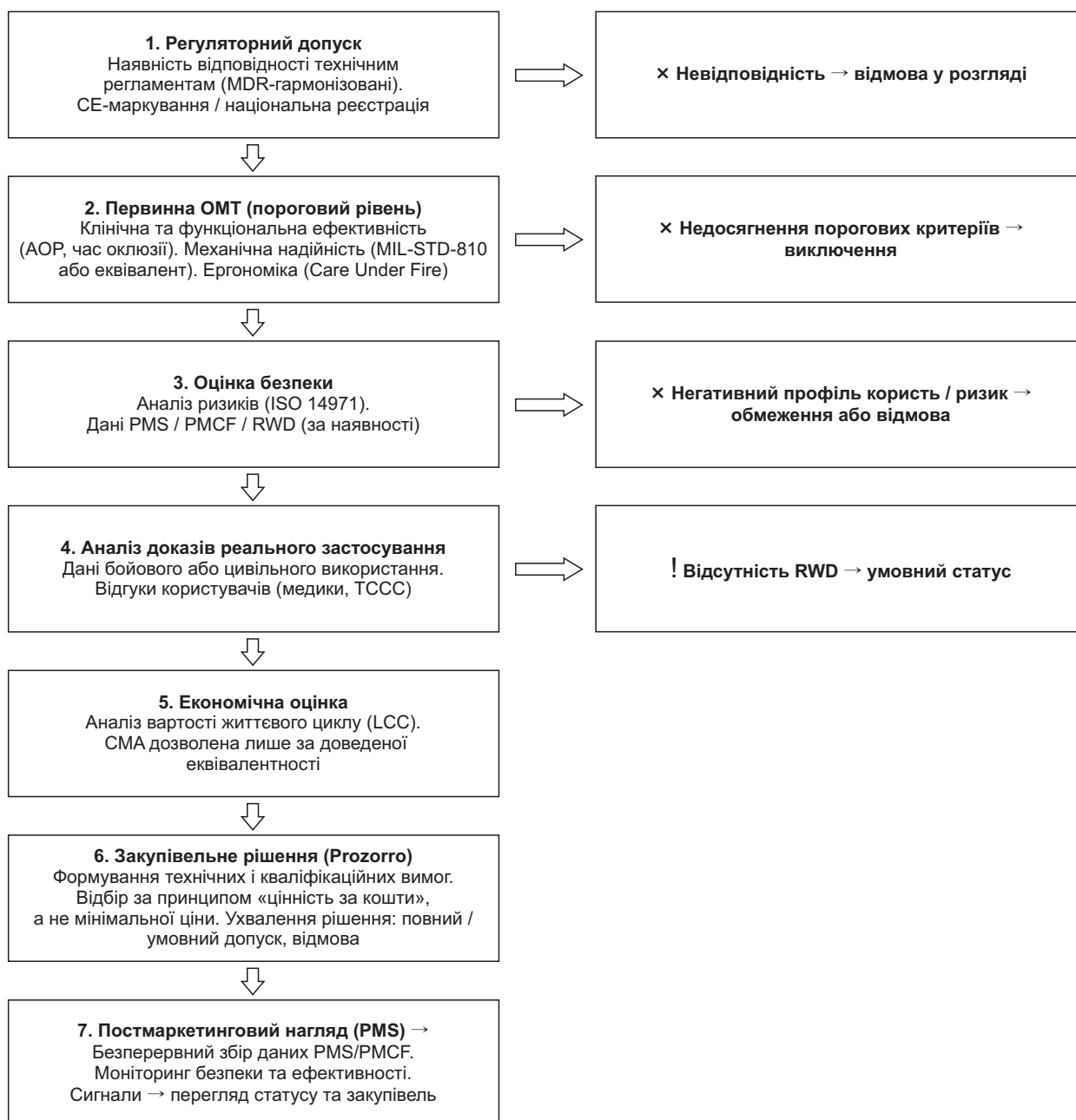


Рис. 2. Алгоритм ухвалення рішень щодо допуску та закупівлі механічних турнікетів на засадах ОМТ (МОУ / МОЗ)

мінімальних витрат (Cost-Minimization Analysis, CMA), що дозволяє порівнювати турнікети за сумарними витратами життєвого циклу, включно із закупівлею, логістикою, навчанням персоналу та заміною виробів, що вийшли з ладу. У разі відмінностей у клінічній ефективності або безпеці застосовується аналіз «витрати – ефективність» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA), де результатами можуть бути показники кількості врятованих життів або попереджених ампутацій.

В умовах бойових дій особливого значення набуває врахування непрямих витрат, пов'язаних із тривалою ішемією кінцівки, розвитком компартмент-синдрому, необхідністю фасціотомії, ампутації та подальшої реабілітації. Економічні наслідки цих ускладнень значно перевищують первинну вартість турнікета, що зумовлює доцільність інвестування у МВ з доведеною надійністю та ергономікою, навіть за вищої ціни одиниці.

Отже, економічна оцінка тактичних турнікетів у межах ОМТ має базуватися на підході «вартість за весь життєвий цикл» (Life Cycle Cost, LCC) [23] та враховувати довгострокові клінічні й економічні наслідки їхнього застосування, що є критично важливим для обґрунтування управлінських рішень щодо стандартизації, закупівлі та впровадження цих виробів у систему ОЗ.

Систематизація отриманих результатів дозволила сформувати ОМТ-матрицю оцінки механічних турнікетів, яка інтегрує клінічні, технічні, економічні та регуляторні параметри й може бути використана як інструмент підтримки управлінських рішень щодо допуску МВ до застосування та їхньої закупівлі за бюджетні кошти (табл. 2).

В українській моделі оцінювання МВ (зокрема й кровоспинних турнікетів) ОМТ-підхід інтегрується з регуляторними вимогами технічних регламентів

(гармонізованих з MDR) і механізмами публічних закупівель. На відміну від «класичної» ОМТ для ЛЗ ключовий акцент робиться на функціональній придатності, механічній надійності та безпеці у реальних (бойових) умовах застосування, а не лише на клінічних кінцевих точках.

Кожен критерій матриці оцінювання має чітко визначений вимірюваний показник та критерій інтерпретації результату (наприклад: наявність / відсутність; відповідає / не відповідає; рівень ризику; вартість; час виконання процедури тощо), що забезпечує відтворюваність результатів аналізу. Результати ОМТ використовуються як обґрунтування допуску до централізованих закупівель і формування технічних та кваліфікаційних вимог у Prozorro. ОМТ-висновки трансформуються у мінімальні технічні вимоги (порогові критерії ефективності та надійності). Постмаркетинговий нагляд (Post-Market Surveillance, PMS) у цій моделі є динамічним компонентом ОМТ, а не формальною регуляторною вимогою. Дані PMS/PMCF та RWD використовуються для підтвердження або перегляду висновків ОМТ, корекції статусу МВ й ухвалення рішень щодо продовження або припинення централізованих закупівель. Відсутність ефективної PMS-системи або негативні сигнали безпеки розглядаються як підстава для регуляторного та закупівельного обмеження незалежно від ціни.

На підставі результатів проведених досліджень було розроблено алгоритм ухвалення рішень (flow-chart) для Міноборони України / Міністерства ОЗ на підставі ОМТ-підходу (рис. 2).

#### **Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. Установлено, що оцінка механічних МВ для зупинки кровотеч у бойових умовах не може обмежуватися аналізом окремих технічних характеристик, а має ґрунтуватися на комплексному, багатокритеріальному підході, який враховує клінічну ефективність, безпеку, регуляторну відповідність, економічну доцільність і придатність до застосування в реальних бойових сценаріях.

2. Доведено доцільність використання ОМТ як методологічної основи для аналізу тактичних турнікетів,

оскільки вона забезпечує інтеграцію доказів із клінічних досліджень, RWD, регуляторних вимог і економічних показників, що є критично важливим для ухвалення обґрунтованих управлінських рішень у системі ОЗ в умовах війни.

3. Показано, що доказова база ефективності та безпеки турнікетів формується шляхом поєднання результатів лабораторних механічних випробувань, клінічних досліджень і даних військових реєстрів травм. Саме RWD застосування дозволяють адекватно оцінити функціонування МВ за умов стресу, дефіциту часу, обмежених ресурсів і різного рівня підготовки персоналу.

4. Обґрунтовано виокремлення безпеки як самостійного напрямку оцінки, що містить як конструктивні характеристики турнікетів, так і клінічні ризики, пов'язані з тривалою ішемією кінцівки. Дотримання рекомендацій щодо своєчасної конверсії турнікета та його правильного використання є критичним чинником зниження частоти ускладнень, включно з компартмент-синдромом, ампутаціями та системними наслідками ішемії.

5. Визначено ключову роль регуляторної оцінки, зокрема вимог FDA та рекомендацій CoTCCC, у формуванні стандартів якості та безпеки тактичних турнікетів. Запровадження систем управління якістю, постмаркетингового нагляду та гармонізація з міжнародними стандартами забезпечують контроль ризиків протягом усього життєвого циклу МВ.

6. Доведено, що економічна оцінка турнікетів має базуватися на підході «вартість за весь життєвий цикл», а не на мінімізації закупівельної ціни. Інвестування у виробу з доведеною клінічною ефективністю та надійністю є економічно обґрунтованим з огляду на значні витрати, пов'язані з лікуванням ускладнень і подальшою реабілітацією поранених.

7. Узагальнено, що сучасні підходи до оцінки тактичних турнікетів мають інтегративний характер і фактично реалізують принципи ОМТ, що створює методологічне підґрунтя для розроблення національних стандартів, оптимізації державних закупівель і підвищення ефективності системи медичного забезпечення в умовах збройного конфлікту.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### **ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Holcomb J. B., Dorlac W. C., Drew B. G. Rethinking limb tourniquet conversion in the prehospital environment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2023. Vol. 95(6). P. 54–60. DOI: 10.1097/TA.0000000000004134.
2. Tactical Emergency Casualty Care (TECC) Guidelines for BLS/ALS Clinicians. Final 2025-1-2 / Committee for Tactical Emergency Casualty Care (C-TECC). 2025. 18 p. URL: <https://www.c-tecc.org/news/guidelines-2024> (Date of access: 15.01.2026).
3. TCCC Guidelines. Care Under Fire. Threat. *Allogv*. URL: <https://books.allogv.com/web/tenant/8/books/b729b76a-1a34-4bf7-b76b-66bb2072b2a7/> (Date of access: 15.01.2026).
4. Аналіз стану забезпечення механічними виробами для зупинки кровотеч у секторі безпеки та оборони України / В. М. Назаркіна та ін. *Український журнал військової медицини*. 2025. Т. 6, № 3(дод. 3). DOI: 10.46847/ujmm.2025.3(6)s3.
5. Health technology assessment of medical devices. 2-nd ed. Geneva : World Health Organization, 2025. 58 p.
6. Про затвердження настанови з державної оцінки медичних технологій для лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 29.03.2021 р. № 593 (із змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 1741 від 06.10.2023 р.) URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0593282-21#n10> (дата звернення: 15.01.2026).
7. Державна оцінка медичних технологій щодо медичних виробів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-9.2:2025. URL: [https://www.apteka.ua/wp/wp-content/uploads/2025/11/1\\_Nastanova.pdf](https://www.apteka.ua/wp/wp-content/uploads/2025/11/1_Nastanova.pdf) (дата звернення: 15.01.2026).
8. Назаркіна В. М., Подольський І. М., Кривенко Е. В. Ухвалення рішень у системі оцінки медичних технологій: основні підходи, критерії та умови. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2025. Т. 11, № 3. С. 17–26. DOI: 10.24959/sphhcj.25.360.

9. Evaluation of Possible Battlefield Tourniquet Systems for the Far-Forward Setting / M. D. Calkins et al. *Military Medicine*. 2000. Vol. 165(5). P. 379–384. URL: <https://scispace.com/pdf/evaluation-of-possible-battlefield-tourniquet-systems-for-xipjf7d866.pdf> (Date of access: 15.01.2026).
10. Initial management of haemorrhagic war casualties: tactical priorities and innovative approaches in modern and future warfare / A. Jarrassier et al. *Critical Care*. 2025. Vol. 29(1). P. 509. DOI: 10.1186/s13054-025-05752-6.
11. Tourniquets / L. R. Johnston et al. *Current Trauma Reports*. 2024. Vol. 10. P. 72–77. DOI: 10.1007/s40719-024-00272-0 2024.
12. Про затвердження Мінімальних вимог до засобів для зупинки кровотечі механічних вороткового типу (турнікетів), які застосовуються силами безпеки і силами оборони для надання тактичної догоспітальної допомоги під час ведення воєнних (бойових) дій та підготовки сил безпеки і сил оборони до застосування за призначенням : Наказ Міністерства оборони України від 04.10.2025 р. № 663. URL: <https://mod.gov.ua/diyalnist/normativno-pravova-baza/nakaz-ministerstva-oboroni-ukrayini-vid-vid-04-10-2025-663> (дата звернення: 15.01.2026).
13. Comparison of 4 Tactical Tourniquets Used in War Medicine. *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04870814> (Date of access: 15.01.2026).
14. Comparing the performance of tourniquet application between self-aid and buddy-aid: in ordinary and simulated scenarios / X. Wang et al. *American Journal of Translational Research*. 2021. Vol. 13(6). P. 6134–6141.
15. The Combat Application Tourniquet Versus the Tactical Mechanical Tourniquet / A. Beaven et al. *J. Spec. Oper. Med.* 2018. Vol. 18(3). P. 75–78. DOI: 10.55460/P6Z3-VN4B.
16. Outcomes of Prolonged Tourniquet Application on the Battlefield: Is a Liberal Application Policy Always Justifiable? / A. Katzir et al. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2026. Vol. 40(1). P. 44–50. DOI: 10.1097/BOT.0000000000003089.
17. Tourniquet-related complications in extremity injuries: a scoping review of the literature / A. Xacur-Trabulce et al. *World Journal of Emergency Surgery*. 2025. Vol. 20(1). P. 57. DOI: 10.1186/s13017-025-00625-3.
18. Morbidity and mortality associated with ischemia-reperfusion injury after prolonged tourniquet use: A wartime single-center treatment algorithm / V. Lukianchuk et al. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2025. Vol. 99(Suppl. 1). P. 79–85. DOI: 10.1097/TA.0000000000004677.
19. Pascoe B., Weinrauch P. Timeline effects of tourniquets used in trauma care. *Journal of High Threat and Austere Medicine*. 2024. Vol. 6(2). P. 26–32. DOI: 10.33235/JHTAM.6.2.26-32.
20. 2019 Recommended Limb Tourniquets in Tactical Combat Casualty Care / H. R. Montgomery et al. *Journal of Special Operations Medicine*. 2019. Vol. 19(4). P. 27–50. DOI: 10.55460/HQDV-7SXN.
21. Bennett B. L., Christensen R. Committee on Tactical Combat Casualty Care Updates and Expands Recommended Tourniquet List. *Wilderness Medical Society*. 2019. Vol. 36(3). URL: <https://wms.org/magazine/magazine/1245/tourniquet/Default.aspx> (Date of access: 15.01.2026).
22. Medical Devices. US Food and Drug Administration. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices> (Date of access: 15.01.2026).
23. Racolța A. Life Cycle Cost (LCC) For Military Systems. *Defense resources management in the 21st century : The 15th International Scientific Conference*. Braşov, 2020. P. 205–213. URL: [https://codrm.eu/wp-content/uploads/2024/12/25\\_RACOLTA.pdf](https://codrm.eu/wp-content/uploads/2024/12/25_RACOLTA.pdf) (Date of access: 15.01.2026).

## REFERENCES

1. Holcomb, J. B., Dorlac, W. C., & Drew, B. G. (2023). Rethinking limb tourniquet conversion in the prehospital environment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 95(6), 54–60. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004134>
2. *Tactical Emergency Casualty Care (TECC) Guidelines for BLS/ALS Clinicians. Final 2025-1-2*. (2025). Committee for Tactical Emergency Casualty Care (C-TECC). <https://www.c-tecc.org/news/guidelines-2024>
3. *TCCC Guidelines. Care Under Fire. Threat*. (n. d.). Allogy. <https://books.allogy.com/web/tenant/8/books/b729b76a-1a34-4bf7-b76b-66bb2072b2a7/>
4. Nazarkina, V. M., Koba, T. M., Podolskyi, I. M., & Lytkin, D. V. (2025). Analiz stanu zabezpechennia mekhanichnymy vyrobamy dlia zupynky krvotech u sektori bezpeky ta obrony Ukrainy [Analysis of the availability of mechanical devices for stopping bleeding in the security and defense sector of Ukraine]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 6(3, suppl. 3). [https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.3\(6\)s3](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.3(6)s3) [in Ukrainian].
5. World Health Organization. (2025). *Health technology assessment of medical devices* (2nd ed.). World Health Organization.
6. Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia nastanovy z derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii dlia likarskykh zasobiv» № 593 (2021, Berezen 29). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0593282-21#n10> [in Ukrainian].
7. Nastanova ST-N MOZU «Derzhavna otsinka medychnykh tekhnolohii shchodo medychnykh vyrobiv» № 42-9.2:2025. [https://www.apteka.ua/wp/wp-content/uploads/2025/11/1\\_Nastanova.pdf](https://www.apteka.ua/wp/wp-content/uploads/2025/11/1_Nastanova.pdf) [in Ukrainian].
8. Nazarkina, V. M., Podolskyi, I. M., & Kryvenko, E. V. (2025). Ukhvalennia rishen u systemi otsinky medychnykh tekhnolohii: Osnovni pidkhody, kryterii ta umovy [Decision-making in the health technology assessment system: Basic approaches, criteria, and conditions]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 11(3), 17–26. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.25.360> [in Ukrainian].
9. Calkins, M. D., Snow, C., Costello, M., & Bentley, T. B. (2000). Evaluation of possible battlefield tourniquet systems for the far-forward setting. *Military Medicine*, 165(5), 379–384. <https://scispace.com/pdf/evaluation-of-possible-battlefield-tourniquet-systems-for-xipjf7d866.pdf>
10. Jarrassier, A., Boutonnet, M., Duranteau, J., Travers, S., Prat, N., Dubourg, O., Pasquier, P., & Libert, N. (2025). Initial management of haemorrhagic war casualties: tactical priorities and innovative approaches in modern and future warfare. *Critical Care*, 29(1), 509. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05752-6>
11. Johnston, L. R., Parker, W. J., Walker, P., & Bradley, M. J. (2024). Tourniquets. *Current Trauma Reports*, 10, 72–77. <https://doi.org/10.1007/s40719-024-00272-0>
12. Nakaz Ministerstva obrony Ukrainy «Pro zatverdzhennia Minimalnykh vymoh do zasobiv dlia zupynky krvotechi mekhanichnykh vorotkovoho typu (turniketiv), yaki zastosovuiutsia sylamy bezpeky i sylamy obrony dlia nadannia taktychnoi dohospitalnoi dopomohy pid

- chas vedennia voiennykh (boiovykh) dii ta pidhotovky syl bezpeky i syl oborony do zastosuvannia za pryznachenniam» № 663 (2025, Zhovten 4). <https://mod.gov.ua/diyalnist/normativno-pravova-baza/nakaz-ministerstva-oboroni-ukrayini-vid-vid-04-10-2025-663> [in Ukrainian].
13. *Comparison of 4 Tactical Tourniquets Used in War Medicine*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04870814>
  14. Wang, X., Xia, D., Zhou, P., Gui, L., & Wang, Y. (2021). Comparing the performance of tourniquet application between self-aid and buddy-aid: In ordinary and simulated scenarios. *American Journal of Translational Research*, 13(6), 6134–6141.
  15. Beaven, A., Ballard, M., Sellon, E., Briard, R., & Parker, P. J. (2018). The Combat Application Tourniquet Versus the Tactical Mechanical Tourniquet. *Journal of Special Operations Medicine*, 18(3), 75–78. <https://doi.org/10.55460/P6Z3-VN4B>
  16. Katzir, A., Krispel, J., Acker, A., Mahmoud, J., Rami, M., Meir, L., & Yoram, A. W. (2026). Outcomes of Prolonged Tourniquet Application on the Battlefield: Is a Liberal Application Policy Always Justifiable? *Journal of Orthopaedic Trauma*, 40(1), 44–50. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000003089>
  17. Xacur-Trabulce, A., Casas-Fuentes, G., Ruiz-Vasconcelos, V., Reitz, M. M., Henry, S. M., Scalea, T. M., & Ribeiro Jr., M. A. F. (2025). Tourniquet-related complications in extremity injuries: A scoping review of the literature. *World Journal of Emergency Surgery*, 20(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s13017-025-00625-3>
  18. Lukiianchuk, V., Linchevskyy, O., Dorlac, W. C., Rachel, M. R., Pamela, B. A., Shahram, A., Sahil, P., Frank, K. B., Travis, M. P., & John, B. H. (2025). Morbidity and mortality associated with ischemia-reperfusion injury after prolonged tourniquet use: A wartime single-center treatment algorithm. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 99(3S), 79–85. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004677>
  19. Pascoe, B., & Weinrauch, P. (2024). Timeline effects of tourniquets used in trauma care. *Journal of High Threat & Austere Medicine*, 6(2), 26–32. <https://doi.org/10.33235/JHTAM.6.2.26-32>
  20. Montgomery, H. R., Hammesfahr, R., Fisher, A. D., Cain, J. S., Greydanus, D. J., Butler Jr, F. K., Goolsby, C., & Eastman, A. L. (2019). 2019 recommended limb tourniquets in Tactical Combat Casualty Care. *Journal of Special Operations Medicine*, 19(4), 27–50. <https://doi.org/10.55460/HQDV-7SXX>
  21. Bennett, B. L., & Christensen, R. (2019). Committee on Tactical Combat Casualty Care updates and expands recommended tourniquet list. *Wilderness Medical Society Magazine*, 36(3). <https://wms.org/magazine/magazine/1245/tourniquet/Default.aspx>
  22. *Medical Devices*. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/medical-devices>
  23. Racolța, A. (2020). Life Cycle Cost (LCC) For Military Systems. In *Defense resources management in the 21st century* (p. 205–213). [https://codrm.eu/wp-content/uploads/2024/12/25\\_RACOLTA.pdf](https://codrm.eu/wp-content/uploads/2024/12/25_RACOLTA.pdf)

---

**Відомості про авторів:**

**Т. М. Коба**, кандидат фармацевтичних наук (PhD), експертка аналітичного центру StateWatch і програми підтримки від Спеціального радника з питань оборони посольства Великої Британії в Україні. E-mail: [koba@statewatch.org.ua](mailto:koba@statewatch.org.ua). ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5557-8430>

**В. М. Назаркіна**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [victory.nazarkina@gmail.com](mailto:victory.nazarkina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0767-6180>

**Information about the authors:**

**T. M. Koba**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), expert of the StateWatch analytical center and support program from the Special Advisor on Defense at the British Embassy in Ukraine. E-mail: [koba@statewatch.org.ua](mailto:koba@statewatch.org.ua). ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5557-8430>

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

Дата першого надходження: 17.02.2026 р.

Дата прийняття до друку: 05.03.2026 р.

Дата публікації: 31.03.2026 р.

## Оновлені вимоги оформлення рукописів до наукового журналу «ВІСНИК ФАРМАЦІЇ»

Журнал «Вісник фармації» публікує оригінальні та оглядові статті, що містять результати досліджень із синтезу та аналізу біологічно активних речовин; досліджень лікарських рослин як джерел лікарських сполук визначеної хімічної природи з доведеною терапевтичною дією; досліджень з обґрунтування складу, розробки технології, контролю якості природних, синтетичних і комбінованих лікарських засобів; формування асортименту, реалізації, зберігання, обігу та споживання лікарських засобів; з оптимізації фармацевтичного забезпечення населення, контингентів хворих за окремими нозологічними формами; фармацевтичного ціноутворення; удосконалення форм і методів організації та управління фармацією.

Оригінальні (фундаментальні) дослідження мають містити детальний опис результатів нового, раніше не опублікованого наукового дослідження, що надає дані, показує нові підходи або шляхи вирішення завдань, які раніше не розглядалися; дослідження виконано із застосуванням сучасних методів та методик, має статистичне опрацювання кількісних даних.

Огляд (описові статті) з дослідницьких тем розкриває сутність проблеми, містить систематизацію наявних знань, визначає невирішені аспекти проблеми та відображає перспективні шляхи вирішення певної проблеми; рекомендована кількість літературних джерел – понад 30 (не менше 60 % за останні 5 років).

До розгляду приймаються статті, які не були опубліковані раніше і не перебувають на розгляді з метою публікації в інших видавництвах.

Мова статей: українська, англійська.

Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори. Редакція залишає за собою право редакційного виправлення статті.

### *ВИМОГИ ДО РУКОПISУ СТАТТІ*

Текст статті друкується кеглем № 14 через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см).

Автори мають дотримуватись загального плану побудови статті й виділяти обов'язкові структурні елементи:

УДК

Ініціали та прізвища автора (-ів)

Назва установи, де виконано роботу, країна (якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою нарядкового знака)

Електронна адреса для листування

НАЗВА СТАТТІ

*АНОТАЦІЯ* (подається українською та англійською мовами; без посилань на джерела літератури; без скорочень; загальний обсяг анотації – 250-300 слів).

Передмова (1-2 речення актуальності дослідження)

**Мета**

**Матеріали та методи**

**Результати та їхнє обговорення**

**Висновки**

**Ключові слова** (3-8 ключових слів, специфічних для статті, але досить поширених у предметній дисципліні; без скорочень, аббревіатур; в алфавітному порядку через ; ).

### *ТЕКСТ СТАТТІ*

**Вступ** (до 10 % обсягу статті). Постановка проблеми, визначення актуальності дослідження, досліджених та не вирішених раніше питань проблеми з посиланням на праці дослідників певної проблеми.

**Мета дослідження.** Визначення мети дослідження відповідно до назви статті, отриманих результатів та висновків.

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріали та методи мають бути описані з достатньою кількістю деталей, щоб дозволити іншим повторити та розвинути опубліковані результати. Слід описати об'єкти дослідження, умови експерименту, вказати використані бази даних, протоколи тощо, пов'язані з публікацією.

Стандартні методи та методики зазначаються із посиланням на відповідні джерела. Під час статистичного опрацювання даних зазначається посилання на ліцензійний пакет використаного програмного забезпечення.

**Результати дослідження та їхнє обговорення** (до 80 % обсягу статті). Розкриття проблеми, яка обговорюється. Опис експериментальних результатів, їхньої інтерпретації. Автори мають обговорити результати і те, як їх можна інтерпретувати з погляду попередніх досліджень і робочих гіпотез.

Результати ілюструються рисунками (графіки, діаграми, фотографії) і таблицями, які описуються в тексті. Слід уникати прямого дублювання інформації, наведеної на рисунках і в таблицях.

**Висновки та перспективи подальших розробок.** Висновки мають бути обґрунтовані наведеними результатами дослідження і наводяться у пронумерованому форматі.

Рекомендовано виділити майбутні напрями досліджень або їхнє практичне застосування.

**Список використаних джерел інформації.** Перелік використаних джерел інформації повинен містити публікації за останні 5 років. Більш ранні публікації допускаються лише в особливих випадках. Слід уникати цитування підручників, довідників, науково-популярних інтернет-сайтів тощо.

Не менше 60 % використаної літератури мають представляти дослідження зарубіжних авторів. Відсоткове співвідношення самоцитування – не більше 20 %.

Використані джерела інформації зазначаються у списку в міру посилання на них у тексті статті. У тексті статті посилання на літературні джерела вказуються у квадратних дужках, наприклад [1], [2, 3].

Джерела інформації позначаються індексом DOI. Усі джерела мають бути надані мовою оригіналу.

Оформлюється список використаних джерел інформації згідно з вимогами міжнародного *стилю АРА* (American Psychological Association). Підготувати правильний список літератури за вимогами АРА можна з допомогою інтернет-ресурсу <https://www.grafiati.com/uk>.

**Внесок авторів.** Зазначається внесок кожного автора. Наприклад: концепція дослідження; аналіз літератури; методологія дослідження; збір даних; аналіз та інтерпретація даних; статистична обробка даних; залучення фінансування; написання статті – оригінальний проєкт (чернетка), перегляд та редагування статті.

Для визначення внеску авторів рекомендовано користуватись системою *CrediT* (Contributor Roles Taxonomy). Не всі ролі стосуватимуться кожного рукопису; автори можуть брати участь у кількох ролях.

**Фінансування** (за наявності). Автори мають розкрити будь-які джерела фінансування, які надали фінансову підтримку для проведення дослідження та/або підготовки статті. Роль спонсорів має бути задекларована стосовно використаних матеріалів та методів, дизайну дослідження, збору, аналізу та інтерпретації даних, написання звіту та ухвалення рішення про подання статті до публікації.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що у них немає відомих конкурентних фінансових інтересів або особистих стосунків, які могли б вплинути на дослідження та його результати, про які йдеться в статті.

**Декларація генеративного ШІ в науковому письмі** (за наявності). Інструменти штучного інтелекту (ШІ) не відповідають критеріям авторства і тому не можуть бути вказані як автори в рукописах або цитовані як автори. Якщо під час підготовки рукопису були використані інструменти ШІ, це має бути належним чином задекларовано з достатніми подробицями в розділі «Матеріали та методи» рукопису.

**Подяки** (за необхідності).

**Відомості про авторів** (подаються українською та англійською мовами).

Ініціали та прізвища автора, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи (код ORCID). Електронна адреса.

#### ОФОРМЛЕННЯ ГРАФІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

Графічний матеріал розташовується в тексті суворо в межах друкованого поля сторінок. Уся текстова інформація на рисунках має бути чіткою та розбірливою і не містити зайвих деталей.

Усі рисунки і таблиці мають бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами; кожен рисунок супроводжується підписом (не поєднаний з рисунком), а таблиці – заголовками (вирівнювання по центру).

Бажано подавати кольоровий ілюстративний матеріал у графічному форматі \*.jpg, \*.tiff, \*.psx тощо у вигляді додаткових окремих файлів з назвами fig1, fig2.

Усі діаграми додатково подавати у форматі \*.xlsx (має бути доданий вихідний файл MS Excel).

Таблиці мають бути надруковані в текстовому редакторі MS Word по тексту статті й оформлені таким чином:

Таблиця 1

**НАЗВА ТАБЛИЦІ**  
з форматуванням таблиці  
«по центру» сторінки

Рисунки мають бути вставлені в текст статті (об'язково має бути доданий вихідний файл) та оформлені таким чином:

*Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру)*

Формули (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті, вони мають бути виконані у програмах, вбудованих у MS Word чи сумісних із ним редакторах.

## Updated manuscript requirements for the journal “News of Pharmacy”

“News of Pharmacy” journal publishes original and review articles containing the results of research on the synthesis and analysis of biologically active substances; studies of medicinal plants as sources of medicinal compounds of the established chemical nature with the proven therapeutic effect; research on the substantiation of the composition, technology development, quality control of natural, synthetic and combined medicines; assortment building, sale, storage, circulation and consumption of medicinal products; optimization of pharmaceutical support for the population, patient populations in certain nosological forms; pharmaceutical pricing; improvement of forms and methods of organization and management of pharmacy.

Original (fundamental) research should contain a detailed description of the results of a new, previously unpublished scientific study that provides data, new approaches or ways of solving problems that have not been previously considered; the study is carried out using modern methods and techniques and involves statistical processing of quantitative data.

A review (descriptive articles) on research topics reveals the essence of the problem, contains a systematization of existing knowledge, identifies unresolved aspects of the problem and reflects promising ways to solve a particular problem; the recommended number of literature sources is more than 30 (at least 60% for the past 5 years).

Articles that have not been previously published and are not under consideration for publication by other publishers will be accepted for consideration.

The languages of articles: Ukrainian, English (USA).

Authors are responsible for the accuracy and originality of the material. Editors reserve the right to make editorial corrections to the article.

### REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS

The text of the article should be printed in 14-point font with 1.5 spacing on A4 sheet (margins: 3 cm on the left, 1 cm on the right, 2 cm on the top and at the bottom).

Authors should follow the general outline of the article and highlight the mandatory structural elements:

UDC

Initials and surnames of the author(s)

Name of the institution where the work was performed, country (if the authors are from different institutions, number them using a superscript)

E-mail address for correspondence

TITLE OF THE ARTICLE.

**ABSTRACT** (submitted in Ukrainian and English; no references to literature sources; no abbreviations; total length of the Abstract – 250-300 words):

**Introduction** (1-2 sentences on the relevance of the study).

**Aim**

**Materials and methods**

**Results and discussion**

**Conclusions**

**Keywords** (3-8 keywords specific to the article, but quite common in the discipline; no abbreviations, acronyms; in alphabetical order with ; ).

### TEXT OF THE ARTICLE

**Introduction** (up to 10 % of the article). Statement of the problem, determination of the relevance of the study, previously studied and unsolved issues of the problem with reference to the works of researchers of this problem.

**Aim.** Determination of the aim of the study according to the title of the article, the results obtained and conclusions.

**Materials and methods.** Materials and methods should be described in sufficient detail to allow others to replicate and develop the published results. The study objects, experimental conditions, databases used, protocols, etc., related to the publication should be described.

Standard methods and procedures should be cited with reference to the relevant sources. During statistical data processing, a link to the licensed software package used should be provided.

**Results and Discussion** (up to 80 % of the article). Disclosure of the issue under discussion. Description of the experimental results and their interpretation. Authors should discuss the results and how they can be interpreted in terms of the previous studies and working hypotheses.

The results are illustrated with figures (graphs, diagrams, photographs) and tables described in the text. Direct duplication of information in figures and tables should be avoided.

**Conclusions and prospects for further research.**

Conclusions should be supported by the research findings and should be presented in a numbered format.

It is recommended to highlight future areas of research or their practical application.

**References.** The list of references should include publications for the last 5 years. Earlier publications are allowed only in special cases. Citation of textbooks, reference books, popular science websites, etc., should be avoided.

At least 60 % of the literature used should be research by foreign authors. The percentage of self-citation should not exceed 20%.

The sources used are listed in the same way as they are referred to in the text of the article. In the text of the article, references to literary sources are given in square brackets, e.g. [1], [2, 3].

Information sources are indicated by the DOI index.

All sources should be cited in the original language.

The list of references should follow the international **APA** (American Psychological Association) *style*.

To prepare a correct list of references in accordance with the APA requirements, please use the internet resource <https://www.grafiati.com/uk>.

**Authors' contribution.** The contribution of each author is indicated. For example: research design; literature review; research methodology; data collection; data analysis and interpretation; statistical data processing; fundraising; writing the article – initial draft, revision and editing of the article.

It is recommended to use the CrediT system (Contributor Roles Taxonomy, <https://credit.niso.org/>) to determine the contribution of authors. Not all roles apply to every manuscript; authors may contribute to more than one role.

**Funding** (if available). Authors should disclose all sources of funding that provided financial support for the study and/or preparation of the article. The role of the sponsors should be stated in relation to the materials and methods used, the research design, the collection, analysis and interpretation of data, the writing of the report, and the decision to submit the article for publication.

**Conflict of interests.** Authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could influence the research and its results reported in the article.

**Declaration of Generative AI in scientific writing** (if available). Artificial Intelligence (AI) tools do not meet the criteria for authorship and therefore cannot be listed as authors or cited as authors in manuscripts. If AI tools were used in the preparation of the manuscript, this should be properly declared with sufficient details in the “Materials and Methods” section of the manuscript.

**Acknowledgements** (if necessary).

**Information about authors** (submitted in Ukrainian and English).

Initials and surnames of the author, academic degree, academic title, position, place of work (ORCID code), E-mail address.

#### *DESIGN OF GRAPHIC MATERIAL*

Graphic material is placed in the text strictly within the printed page margin. All text information in figures should be clear and legible and should not contain unnecessary detail.

All figures and tables should be numbered consecutively in Arabic numerals; each figure should be accompanied by a caption (not combined with the figure), and tables should be titled (centered).

It is advisable to submit color illustrative material in graphic format \*.jpg, \*.tiff, \*.pcx, etc., as additional separate files named fig.1, fig.2.

All diagrams should also be submitted in \*.xlsx format (MS Excel source file should be attached).

*Tables* should be typed in MS Word text editor in the text of the article and designed as follows:

Table 1

#### **TABLE TITLE**

with formatting the table “center” of the page

*Figures* should be inserted in the text of the article (the source file must be attached) and formatted as follows:

*Figure 1. Figure caption (centered)*

*Formulas* (mathematical and chemical) should be presented in the text of the article and should be executed in programs built into MS Word or compatible editors.

## ЗМІСТ / CONTENTS

ДО 60-РІЧЧЯ ЗАВДУВАЧКИ КАФЕДРИ АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ, ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА ЛІЛІЇ ІВАНІВНИ ВИШНЕВСЬКОЇ .....	3
О. С. Калюжная, Н. В. Хохленкова ДОСЯГНЕННЯ В ГАЛУЗІ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОНОКЛОНАЛЬНИХ АНТИТІЛ: СТРУКТУРА, СТРАТЕГІЇ РОЗРОБЛЕННЯ ТА ІННОВАЦІЙНІ ФОРМИ .....	5
O. S. Kaliuzhnaia, N. V. Khokhlenkova / Advances in therapeutic monoclonal antibodies: the structure, development strategies, and innovative forms	
Г. В. Тарасенко, А. С. Рибчич, О. О. Салій, В. В. Страшний, М. Е. Попова ДОСЛІДЖЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОСМЕТИЧНОГО КРЕМУ НА ОСНОВІ ПРЕБІОТИКА VIOLIN P .....	22
H. V. Tarasenko, A. S. Rybchych, O. O. Saliy, V. V. Strashnyi, M. E. Popova / The study of the rheological properties of a cosmetic cream based on the prebiotic Biolin P	
О. А. Струк, А. М. Дмитрів, Н. М. Посацька ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЯГІД <i>RIBES RUBRUM</i> L. СОРТУ РОВАДА.....	29
O. A. Struk, A. M. Dmytriv, N. M. Posatska / Technological and physicochemical parameters of "Rovada" <i>Ribes rubrum</i> L. berries	
V. M. Verkhovod, I. V. Kovalevska THE DEVELOPMENT OF A TABLET FORMULATION OF QUERCETIN WITH THE CARROT EXTRACT WITH IMPROVED SOLUBILITY FOR THE ATHEROSCLEROSIS PREVENTION .....	36
V. M. Verkhovod, I. V. Kovalevska / Розроблення таблетованої форми кверцетину з екстрактом моркви з поліпшеною розчинністю для профілактики атеросклерозу	
Н. М. Дев'яткіна, С. В. Ковальов, В. І. Волочай, Д. В. Карамішев, В. О. Коршенко, Н. О. Власенко, Ж. П. Кундій СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ФІТОХІМІЧНОГО СПРЯМУВАННЯ.....	43
N. M. Devyatkina, S. V. Kovalev, V. I. Volochai, D. V. Karamyshev, V. O. Korshenko, N. O. Vlasenko, J. P. Kundiy / Current trends in the standardization of the quality for phytochemical-directed medicinal products	
А. В. Руденко ОЦІНКА РИНКУ ТА ДОСТУПНОСТІ ВАГІНАЛЬНИХ ГЕЛІВ З АМІНОПЕПТИДНИМИ КОМПЛЕКСАМИ ДЛЯ ВЕДЕННЯ ВПЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	49
A. V. Rudenko / Evaluation of the market and availability of vaginal gels with aminopeptide complexes for the treatment of HPV-associated diseases	
С. С. Зуйкіна, К. В. Благовісна МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБЛЕННЯ КОМБІНОВАНОГО ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ ПАРМЕЛІЇ БОРОЗЕНЧАСТОЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН ТА ОПІКОВИХ УШКОДЖЕНЬ .....	57
S. S. Zuikina, K. V. Blahovisna / The methodology for developing a combined gel with the <i>Parmelia sulcata</i> extract for the treatment of wounds and burn injuries	
М. В. Яромій, І. В. Пестун, Л. І. Вишнеvsька ГЛОБАЛЬНИЙ РИНОК МЕДИЧНОГО КАНАБІСУ: СУЧАСНИЙ СТАН, ТЕХНОЛОГІЧНІ ІННОВАЦІЇ ТА РЕГУЛЯТОРНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ .....	67
M. V. Yaromii, I. V. Pestun, L. I. Vyshnevskya / The global medical cannabis market: current state, technological innovations, and regulatory aspects of development	

- S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna  
THE IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMITRIPTYLINE  
BY THE HPLC-MWD METHOD ..... 74  
С. В. Баюрка, С. А. Карпушина / Ідентифікація та кількісне визначення амітриптиліну методом ВЕРХ-MWD
- S. R. Petroschchuk, L. V. Derymedvid, O. Yu. Maslov, M. A. Komisarenko, I. O. Lebedinets,  
T. K. Yudkevych, S. V. Kolisnyk  
THE STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A THICK LINGONBERRY FRUIT EXTRACT  
IN THE CARRAGEENAN-INDUCED RAT PAW EDEMA MODEL AND MOLECULAR DOCKING ..... 80  
С. Р. Петрошчук, Л. В. Деримедвідь, О. Ю. Маслов, М. А. Комісаренко, І. О. Лебединець,  
Т. К. Юджевич, С. В. Колісник / Дослідження протизапальної активності густого екстракту плодів брусниці  
на карагенан-індукованій моделі набряку лапи щурів та молекулярний докінг
- O. M. Semenov  
ДОСЛІДЖЕННЯ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ПРОТИВІРУСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПІЇ УСКЛАДНЕНОГО ГРИПУ В УКРАЇНІ..... 89  
O. M. Semenov / The study of the domestic market of antiviral drugs for the pharmacotherapy of complicated  
influenza in Ukraine
- R. V. Sahaidak-Nikitiuk, P. A. Stibish  
THE STUDY OF THE COMPOSITION OF MEDICAL FIRST AID KITS, WHICH BUSES, MINIBUSES,  
AND ROUTE TAXIS ARE EQUIPPED WITH..... 95  
Р. В. Сагайдак-Нікітюк, П. А. Стібиш / Дослідження складу аптечок домедичної допомоги, якими укомплектовані  
автобуси, мікроавтобуси та маршрутні таксі
- O. Ya. Mishchenko, O. V. Andriianenkov  
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ГУСТИХ ЕКСТРАКТІВ ТРАВИ МАРУНИ ДІВОЧОЇ  
(*TANACETUM PARTHENIUM* L.) НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ..... 104  
O. Ya. Mishchenko, O. V. Andriianenkov / The study of the anti-inflammatory effect of thick extracts  
of *Tanacetum parthenium* L. herb on the model of acute inflammation
- N. M. Kononenko, R. T. Mirzaliiev  
АНТИДЕПРЕСИВНА АКТИВНІСТЬ ТАБЛЕТОК З ПІВОНІЇ КОРЕНІВ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ,  
L-ТРИПТОФАНОМ І ГЛІЦИНОМ НА МОДЕЛІ РЕЗЕРПІН-ІНДУКОВАНОЇ ДЕПРЕСІЇ У ЩУРІВ ..... 111  
N. M. Kononenko, R. T. Mirzaliiev / The antidepressive activity of tablets containing the dry peony root extract,  
L-tryptophan, and glycine in the model of reserpine-induced depression in rats
- N. P. Polovko, N. Yu. Bevz  
ОТРИМАННЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ВОДНОЇ ВИТЯЖКИ ШАНДРИ ЗВИЧАЙНОЇ..... 119  
N. P. Polovko, N. Yu. Bevz / Obtaining and studying the composition of the common horehound herb water extract
- T. R. Kononenko, V. V. Chikitkina  
ВИВЧЕННЯ АНТИАТЕРОГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ  
НА ОСНОВІ МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА КВЕРЦЕТИНУ  
НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ У КРОЛІВ ..... 125  
T. R. Kononenko, V. V. Chikitkina / The study of antiatherogenic properties of a new combined agent based  
on the carrot root thick extract and quercetin on the model of experimental atherosclerosis in rabbits
- I. V. Bondarjeva, V. V. Malij, O. Yu. Rohulia, N. G. Malinina, M. Yu. Hlukhomanova  
АНАЛІЗ СТРАТЕГІЙ ЦИФРОВОГО МАРКЕТИНГУ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК НА ПРИКЛАДІ  
УКРАЇНСЬКИХ ТА МІЖНАРОДНИХ БРЕНДІВ ..... 132  
I. V. Bondarjeva, V. V. Malij, O. Yu. Rohulia, N. G. Malinina, M. Yu. Hlukhomanova / The analysis of digital  
marketing strategies for dietary supplements on the example of Ukrainian and international brands
- O. V. Sevriukov  
ІНДЕКС ЛОЯЛЬНОСТІ ПЕРСОНАЛУ (eNPS) ЯК ІНСТРУМЕНТ HR GOVERNANCE В АПТЕЧНІЙ МЕРЕЖІ ..... 139  
O. V. Sevriukov / The employee Net Promoter Score (eNPS) as a tool for HR governance in a pharmacy chain

---

А. М. Дорошенко, Ж. М. Полова, А. І. Дорошенко ЗНАЧЕННЯ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ .....	151
A. M. Doroshenko, Zh. M. Polova, A. I. Doroshenko / The importance of preclinical studies for the drug safety assessment and the pharmacovigilance system	
Т. М. Коба, В. М. Назаркіна СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ МЕХАНІЧНИХ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ ДЛЯ ЗУПИНКИ КРОВОТЕЧ (ТУРНИКЕТІВ), ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У БОЙОВИХ УМОВАХ.....	167
T. M. Koba, V. M. Nazarkina / Modern approaches to the evaluation of mechanical medical devices for stopping bleeding (tourniquets) for use in combat conditions	
ОНОВЛЕНІ ВИМОГИ ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ ДО НАУКОВОГО ЖУРНАЛУ «ВІСНИК ФАРМАЦІЇ».....	176
UPDATED MANUSCRIPT REQUIREMENTS FOR THE JOURNAL “NEWS OF PHARMACY”.....	178