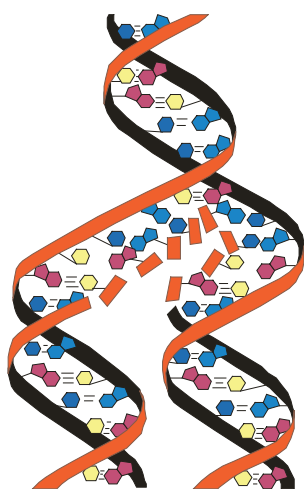


Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України
Інститут фармакології та токсикології НАМН України

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine
Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine*

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

1(103) TOM 27
2025



Видавничий дім
«Гельветика»
2025

- ❖ *Молекулярні механізми розвитку патології*
- ❖ *Біохімія у діагностиці та лікуванні*
- ❖ *Біохімія серцево-судинних хвороб*
- ❖ *Біохімічна гепатологія та нефрологія*
- ❖ *Біохімія ендокринних хвороб*
- ❖ *Патохімія спадкових хвороб*
- ❖ *Патохімія екстремальних станів*
- ❖ *Біохімія в хірургічній клініці*
- ❖ *Нейрохімія та патохімія головного мозку*
- ❖ *Імунохімія*
- ❖ *Біохімія радіаційних уражень*
- ❖ *Біохімічні аспекти моделювання патологічних процесів*
- ❖ *Ксенобіохімія*
- ❖ *Методи біохімічних досліджень*
- ❖ *Історія біохімії*
- ❖ *Проблеми і досвід викладання біологічної та медичної хімії*
- ❖ *Інформація, хроніка, ювілеї*

- ❖ *Molecular Mechanisms of Pathology Development*
- ❖ *Biochemistry in Diagnostics and Treatment*
- ❖ *Biochemistry of Cardiovascular Diseases*
- ❖ *Biochemical Hepatology and Nephrology*
- ❖ *Biochemistry of Endocrinopathy*
- ❖ *Pathochemistry of Hereditary Diseases*
- ❖ *Pathochemistry of Extremal States*
- ❖ *Biochemistry in Surgical Clinics*
- ❖ *Neurochemistry and Pathochemistry of Cerebrum*
- ❖ *Immunochemistry*
- ❖ *Biochemistry of Radiation Injuries*
- ❖ *Biochemical Aspects of Simulation of Pathologic Processes*
- ❖ *Xenobiochemistry*
- ❖ *Methods of Biochemical Investigations*
- ❖ *History of Biochemistry*
- ❖ *Problems and Experience of Biological and Medical Chemistry Teaching*
- ❖ *Information, Chronicle, Jubilees*

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 2410-681X

Виходить щоквартально
Published 4 times per year

Заснований у січні 2011 р.
Founded in January 2011

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа:
Рішення Національної ради України
з питань телебачення № 1551 від 23.11. 2023 року.
Ідентифікатор медіа: R30-02200

Суб'єкт у сфері друкованих медіа:
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я
України (Майдан Волі, буд. 1, м. Тернопіль, 46001,
university@tdmu.edu.ua, тел. +380 352 524492;
+380 67 8802161)

Registration of Print media entity:
Decision of the National Council of Television
and Radio Broadcasting of Ukraine:
Decision No. 1551 as of 23.11.2023. Media ID: R30-02200

Media entity: Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical
University of the Ministry of Health of Ukraine (Maidan
Voli, 1, Ternopil, university@tdmu.edu.ua, phone:+380 352
524492; +380 67 8802161)

Передплатний індекс: 22869
Subscription index: 22869

Журнал включено в категорію "Б" Переліку наукових
фахових видань України, в яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт на здобуття наукових
ступенів доктора і кандидата медичних, біологічних
та фармацевтичних наук за спеціальностями Е1, Н6, І2, І8
(наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975).

Журнал включено до Міжнародної наукометричної бази
даних Index Copernicus.

Рекомендовано до видання вченою радою
Тернопільського національного медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
(протокол № 5 від 25 березня 2025 р.).

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:
Журнал "Медична та клінічна хімія"
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль
УКРАЇНА

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:
Journal "Medical and Clinical Chemistry" Maidan
Voli, 1
46001, Ternopil
UKRAINE

Tel.: + 38 (063) 822 51 44
ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC
e-mail: mcc.tdmu@gmail.com

При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу "Медична
та клінічна хімія" посилання на журнал обов'язкове.

© Науковий журнал «Медична та клінічна хімія», 2025
© Scientific Journal "Medical and Clinical Chemistry", 2025

Зміст

Contents

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCHES

- С. М. Андрейчин, І. І. Ганьбергер, У. О. Мудра*
АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ
КІСТКОВО-ХРЯЩОВОЇ ТКАНИНИ ТА ДАНИХ
ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ У ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРОЗ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ 5
- С. В. Баюрка, С. А. Карпушина*
ІЗОЛЮВАННЯ МАПРОТИЛІНУ З БІОЛОГІЧНИХ
РІДИН 12
- О. М. Олещук, Г. Я. Лой, В. А. Дацко,
А. В. Черномыдз, М. П. Кланца,
В. В. Чернышова*
СИНТЕЗ ПОЛІАМІНІВ ЗА ТОКСИЧНОГО
ГЕПАТИТУ ЯК ПРЕДИКТОР ПРОТЕКТОРНОЇ
ДІЇ L-ОРНІТИНУ L-АСПАРТАТУ 19
- Н. Р. Нечай, В. Д. Фіра, О. І. Качур, Л. С. Фіра*
ПОКАЗНИКИ ОКИСНЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ
У ЩУРІВ, ОТРУЄНИХ ПІДВИЩЕНИМИ
ДОЗАМИ БЕНЗОАТУ НАТРІЮ 25
- Х. Ю. Парцей, Т. П. Максимчук, Г. М. Ерстенюк,
Г. В. Токарик, Б. В. Валішкевич,
С. В. Шкурашівська, Л. Д. Курас*
ВПЛИВ ЕНЕРГЕТИЧНОГО НАПОЮ
НА ЕНЗИМНУ АКТИВНІСТЬ
АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ
ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ 34
- Н. Я. Кравець*
ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ
ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ
СТАФІЛОКОКОВОЇ ПЕРСИСТЕНЦІЇ
НА ЕТІОЛОГІЮ ГОСТРОГО ТОНЗИЛІТУ 42
- А. В. Охмак, М. І. Марущак*
ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОГРАМИ
У ХВОРИХ З COVID-19 АСОЦІЙОВАНОЮ
ПНЕВМОНІЄЮ ТА ОБЛІТЕРУЮЧИМ
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК 49
- С. Р. Підручна, Л. М. Палиця, А. Є. Мудра,
Н. А. Мельник, І. А. Бандас, Т. Я. Ярошенко,
І. П. Кузьмак, Н. Я. Летняк*
ОЦІНКА БІЛКОВОГО ХАРЧУВАННЯ
ДІТЕЙ ВІКОМ 1–3 РОКІВ 56
- М. М. Михалків, Д. Б. Коробко, Ю. В. Ігнацевич,
І. Б. Івануса*
ДОСЛІДЖЕННЯ ОКРЕМИХ ТОКСИКО-
КІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РЯДУ
2-(2-(7-АЛКІЛ-1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДИОКСО-
2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1H-ПУРИН-8-ІЛ)
ГІДРАЗОНО)БУРШТИНОВИХ КИСЛОТ 63
- Д. Т. Данилюк, В. Д. Фіра, Л. С. Фіра*
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
БЕЗПЕЧНОСТІ НАСТОЙОК
З ЛИЧИНОК ВОСКОВОЇ МОЛІ 72
- S. M. Andreychyn, I. I. Hanberher, U. O. Mudra*
ANALYSIS OF INDICATORS OF BONE-CARTILAGE
TISSUE METABOLISM AND DATA
OF INSTRUMENTAL EXAMINATIONS IN PATIENTS
WITH OSTEOARTHRISIS IN COMBINATION WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
- S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna*
ISOLATION OF MAPROTILYNE
FROM BIOLOGICAL FLUIDS
- O. M. Oleshchuk, H. Ya. Loi, V. A. Datsko,
A. V. Chornomydz, M. P. Klantsa,
V.V. Chernyashova*
SYNTHESIS OF POLYAMINES IN TOXIC HEPATITIS
AS A PREDICTOR OF THE PROTECTIVE EFFECT
OF L-ORNITHINE L-ASPARTATE
- N. R. Nechai, V. D. Fira, O. I. Kachur, L. S. Fira*
INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS
IN RATS POISONED BY HIGH DOSES
OF SODIUM BENZOATE
- Kh. Yu. Partsei, T. P. Maksymchuk, G. M. Ersteniuk,
G. V. Tokaryk, B. V. Valishkevych,
S. V. Shkurashivska, L. D. Kuras*
INFLUENCE OF ENERGY DRINK
ON THE ENZYMIC ACTIVITY
OF THE ANTIOXIDANT STATE
OF RAT BLOOD PLASMA
- N. Ya. Kravets*
DIAGNOSTIC APPROACHES
AND CLINICAL ASPECTS OF THE IMPACT
OF STAPHYLOCOCCAL PERSISTENCE
ON THE ETIOLOGY OF ACUTE TONSILLITIS
- A. V. Okhmak, M. I. Marushchak*
FEATURES OF LIPID PROFILE PARAMETERS
IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED
PNEUMONIA AND PERIPHERAL
ARTERY DISEASE
- S. R. Pidruchna, L. M. Palytsia, A. Ye. Mudra,
N. A. Melnyk, I. A. Bandas, T. Y. Yaroshenko,
I. P. Kuzmak, N. Y. Letniak*
PROTEINS NUTRITION ASSESSMENT
OF CHILDREN AGED 1–3 YEARS
- M. M. Mykhalkiv, D. B. Korobko, Yu. V. Ihnatsevych,
I. B. Ivanusa*
RESEARCH OF CERTAIN TOXICO-KINETIC
PARAMETERS OF THE SERIES
OF 2-(2-(7-ALKYL-1,3-DIMETHYL-2,6-DIOXO-
2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H-PURINE-8-YL)
HYDRAZONO)SUCNIC ACIDS
- D. T. Danylyuk, V. D. Fira, L. S. Fira*
EXPERIMENTAL SUBSTITUTION
OF THE SAFETY OF TINCTURE
FROM WAX MOTH LARVAE

Г. Р. Козир, О. М. Барна, Ю. Ю. Пласконіс,
А. О. Карга
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ФАКТОРІВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ЕКСТРАГУВАННЯ З РОЗХІДНИКА
ЗВИЧАЙНОГО ТРАВИ

G.R. Kozyr, O.M. Barna, Yu. Yu. Plaskonis,
A.O. Karga
STUDY OF THE INFLUENCE
OF PHARMACEUTICAL FACTORS
ON THE EFFICIENCY OF EXTRACTION
FROM A GROUND-IVY HERB

І. З. Кернична, Л. В. Вронська, М. І. Шанайда,
А. Є. Демид, С. В. Гандзюк, І. Ю. Удот
ХЕМОТАКСОНОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ПІВНІЧНОАМЕРИКАНСЬКОГО
ІНТРОДУЦЕНТА *ROBINIA PSEUDACACIA* L.

I. Z. Kernychna, L. V. Vronska, M. I. Shanaid,
A. Ye. Demyd, S. V. Gandzyuk, I. Y. Udot
CHEMOTAXONOMIC FEATURES
OF THE *ROBINIA PSEUDOACACIA* L.
85 INTRODUCED FROM THE NORTH AMERICA

В. Г. Мельник, А. М. Гринзовський
ГОТОВНІСТЬ ЛАБОРАТОРІЙ
ДО НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ:
ВПЛИВ ПРАКТИЧНОГО ДОСВІДУ,
БІОБЕЗПЕКИ ТА СИСТЕМ РЕАГУВАННЯ

V. H. Melnyk, A. M. Hrynzovskyi
READINESS OF LABORATORIES
FOR EMERGENCIES: THE IMPACT
OF PRACTICAL EXPERIENCE, BIOSAFETY,
AND RESPONSE SYSTEMS

Л. М. Галка, К. Є. Пелешок, М. М. Горин,
Л. С. Логойда
РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ
МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ
РОЗУВАСТАТИНУ КАЛЬЦІЮ
В ТАБЛЕТКАХ З ПОЗИЦІЙ
ПРИНЦИПІВ «ЗЕЛЕНОЇ» ХІМІЇ

L. M. Halka, K. Ye. Peleshok, M. M. Horyn,
L. S. Lohoyda
DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC
METHOD FOR THE DETERMINATION
OF ROSUVASTATIN CALCIUM IN TABLETS
FROM THE POSITION OF THE PRINCIPLES
OF «GREEN» CHEMISTRY

ОГЛЯДИ

REVIEWS

Н. В. Горлачук
ПРЕГАБАЛІН ЯК ОБ'ЄКТ
ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

N. V. Horlachuk
PREGABALIN AS AN OBJECT
OF CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS
(LITERATURE REVIEW)

О. Є. Оксенюк, О. П. Мялюк
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ
ЛІКАРСЬКО-РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ
ВИДІВ CANNABIS

O. Ye. Oksenyuk, O. P. Mialiuk
PROSPECTS OF CREATING MEDICINAL
PRODUCTS BASED ON MEDICINAL
PLANT RAW MATERIALS
OF CANNABIS SPECIES

ДО 95-РІЧЧЯ ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК,
ПРОФЕСОРА ГОНСЬКОГО
ЯРОСЛАВА ІВАНОВИЧА (1930–2017)

ON THE 95TH ANNIVERSARY OF DOCTOR
OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR
YAROSLAV IVANOVYCH HONSKYI (1930–2017)

С. М. Андрейчин, І. І. Ганьбергер, У. О. Мудра

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВО-ХРЯЦОВОЇ
ТКАНИНИ ТА ДАНИХ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ ОБСТЕЖЕНЬ У ХВОРИХ
НА ОСТЕОАРТРОЗ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

Вступ. Остеоартроз (ОА) залишається досить поширеною патологією, ним хворіє близько 20% населення Земної кулі. Досить часто він поєднується з різними захворюваннями, зокрема інколи з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Мета дослідження – дослідити особливості метаболізму кістково-хрящової тканини та даних інструментальних обстежень у хворих на ОА у поєднанні з ХОЗЛ.

Методи дослідження. Обстежено 48 хворих на ОА (I група) й 25 хворих з ОА у поєднанні з ХОЗЛ (II група). Контрольна група складалась із 20 здорових людей. Діагноз ОА встановлювали відповідно до критеріїв, розроблених Американською колегією ревматологів і схвалених Асоціацією ревматологів України. Діагноз ХОЗЛ верифікували на основі даних згідно з Наказом МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555.

Метаболізм кісткової тканини оцінювали за концентрацією оксипроліну, румалонових антитіл і активності лужної фосфатази. Імунологічне дослідження включало визначення у сироватці крові С-РБ та ФНП-α. Крім того, проводили рентгенографію та УЗД уражених суглобів.

Результати й обговорення. У пацієнтів, в яких ОА поєднувався з ХОЗЛ, статистично достовірно зростає рівень оксипроліну, румалонових антитіл порівняно з хворими на ОА без супутньої патології ($p < 0,05$), активність лужної фосфатази не змінювалась ($p > 0,05$). Ці показники зростали зі збільшенням рентгенологічної стадії патологічного процесу. Більш виражені ознаки внутрішньосуглобового запалення, за даними УЗД, були у пацієнтів на ОА із ХОЗЛ з II рентгенологічною стадією, ніж у пацієнтів з I стадією. В осіб із синовіітом концентрація С-РБ достовірно перевищувала такий показник у хворих без випоту у суглобі ($p < 0,001$). Рівень ФНП-α не відрізнявся у цих групах ($p > 0,05$).

Висновки. У хворих на ОА із супутньою патологією посилюється утворення оксипроліну та зростає антигеноспецифічна активація крові в присутності румалону, що свідчить про високу інтенсивність процесів дегградації хрящової тканини.

При II рентгенологічній стадії ОА рівень маркерів хрящового метаболізму вищий, ніж при I. Більш виражені ознаки внутрішньосуглобового запалення, за даними УЗД, були у пацієнтів, хворих на ОА із ХОЗЛ з II рентгенологічною стадією, ніж у пацієнтів з I стадією.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз; хронічне обструктивне захворювання легень; оксипролін; румалонові антитіла; рентгенографія.

ВСТУП. Остеоартрит (ОА) – дегенеративне захворювання суглобів, що характеризується порушенням рівноваги між катаболічними та анаболічними процесами в гіаліновому хрящі, синовіальній оболонці, суглобовій капсулі та субхондральній кістці, що в майбутньому призводить до дегенерації хряща зі зменшення його об'єму, супроводжується ремоделюванням кісток, утворенням остеофітів, м'язовою слабкістю та пошкодженням зв'язок [1]. ОА також є широко поширеною причиною інвалідності, яка є причиною хронічного болю та

зниження толерантності до фізичних навантажень.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це хронічне запальне захворювання легень, яке пов'язане зі значною захворюваністю та смертністю в усьому світі. ХОЗЛ пов'язаний з різними супутніми захворюваннями [2].

Оскільки і ХОЗЛ, і ОА зменшують фізичну активність, одночасне виникнення цих двох станів значно погіршує якість життя [3; 4; 5].

Останніми роками дослідники ведуть інтенсивний пошук можливих біологічних маркерів дегградації та репарації суглобових структур, за допомогою яких можна

діагностувати ОА на ранніх етапах, коли ще немає клінічних проявів і рентгенологічних ознак, а також оцінити ефективність патогенетичного лікування, прогнозувати подальший перебіг хвороби [6].

У біологічних рідинах організму (кров, сеча, синовіальна рідина) визначають біологічні маркери, які чутливі до дегенеративних процесів хрящової тканини і є специфічними. До таких біологічних маркерів можна віднести оксипролін, румалонові антитіла, лужну фосфатазу [7; 8].

Мета дослідження – дослідити особливості метаболізму кістково-хрящової тканини та даних інструментальних обстежень у хворих на ОА у поєднанні з ХОЗЛ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проаналізовано дані біохімічного та інструментального дослідження у 48 хворих на ОА (I група) віком від 30 до 79 років, середній вік ($55,92 \pm 1,41$) року й 25 хворих з ОА у поєднанні з ХОЗЛ (II група) віком від 30 до 75 років, середній вік обстежених ($53,04 \pm 2,72$) року. Контрольна група складалась із 20 здорових людей аналогічного віку. Діагноз ОА встановлювали згідно з даними клінічного та інструментального методів обстеження (рентгенографія суглобів, ультразвукове дослідження суглобового апарату) відповідно до критеріїв, розроблених Американською колегією ревматологів і схвалених Асоціацією ревматологів України [9]. Діагноз ХОЗЛ верифікували на основі клінічної картини та інструментальних даних (рентгенографія органів грудної порожнини, дослідження функції зовнішнього дихання та проби на зворотність бронхіальної обструкції) згідно з Наказом МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 [10].

Метаболізм хрящової тканини оцінювали за концентрацією оксипроліну, румалонових антитіл і активністю лужної фосфатази у сироватці крові. Кількість оксипроліну розраховували за калібрувальною шкалою, отриманою на підставі фотометрування розведеного стандартного розчину оксипроліну. Користувались фотоелектроколориметром КФК-2 при довжині хвилі 560 нм, вміст оксипроліну виражали в мкмоль/л. Румалонові антитіла є показниками антигеноспецифічної активації сироватки крові в присутності румалону. Рівень цих антитіл визначали за допомогою спектрофотометра СФ-26 при довжині хвилі 450 нм і виражали в одиницях оптичної щільності. Активність лужної фосфатази у сироватці крові досліджували за допомогою набору реактивів для визначення лужної

фосфатази з фенілфосфатом (АТ «Реагент», Україна) і виражали в нмоль/(схл).

Імунологічне дослідження включало визначення у сироватці крові С-РБ та ФНП-а на фотометрі – аналізаторі імуноферментному “Sunrise” (Австрія).

Усім хворим з ОА на рентгенапараті РУМ 20М проводили рентгенографію колінних суглобів у стандартній прямій та боковій проєкціях. А у разі додаткового ураження інших суглобів проводили рентгенологічне дослідження відповідних суглобів у прямій проєкції.

УЗД суглобів виконували на апараті “Aloka-SSD 1400” з лінійним датчиком (частота 7,5 МГц) у режимі “ortho”. Оцінювали стан суглобової поверхні кістки, синовіальної оболонки, суглобової щілини, навколо-суглобових м'яких тканин, наявність випоту, зміни зв'язково-сухожилкового апарату та інші параметри.

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням пакета статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) із визначенням критерію Стюдента (t) і статистичної достовірності (p). Результат вважався достовірним у разі значень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідили показники маркерів кісткового і хрящового метаболізму у хворих на ОА і ОА в поєднанні з ХОЗЛ. Згідно з даними досліджень, в усіх пацієнтів спостерігалось підвищення рівня оксипроліну, румалонових антитіл і активності лужної фосфатази порівняно зі здоровими людьми ($p < 0,05-0,001$) (табл. 1).

У пацієнтів, в яких ОА поєднується з ХОЗЛ, статистично достовірно зростав рівень оксипроліну, румалонових антитіл порівняно з хворими на ОА без супутньої патології ($p < 0,05$), активність лужної фосфатази не змінювалась ($p > 0,05$) (табл. 1). Так, у хворих з мікст-патологією рівень оксипроліну зріс на 33,3%, румалонових антитіл – на 51,2%.

З таблиці 2 видно, що при ОА без супутньої патології достовірно вищий рівень оксипроліну у хворих з II рентгенологічною стадією порівняно з I ($p < 0,05$). Інші показники не відрізнялися між собою ($p > 0,05$). У хворих на ОА в поєднанні з ХОЗЛ при II рентгенологічній стадії порівняно з I стадією виявлена гіперпродукція оксипроліну і румалонових антитіл ($p < 0,01$). Вони зросли відповідно на 78,4%, і 43,2%. Активність лужної фосфатази не змінювалась ($p > 0,05$).

Таблиця 1 – Показники метаболізму кістково-хрящової тканини у хворих на ОА і ОА в поєднанні з ХОЗЛ (M±m)

Групи обстежених	Оксипролін, мкмоль/л	Румалонові антитіла, од. оптич. щільн.	Лужна фосфатаза, нмоль/(схл)
ОА (n=48)	58,17±6,12	28,86±6,40	2483,47±202,72
p1	<0,05	<0,05	>0,05
p2	<0,001	<0,05	<0,01
ОА+ХОЗЛ (n=25)	77,54±7,66	43,65±2,94	2558,24±212,39
p3	<0,001	<0,001	<0,01
Здорові люди (контрольна група) (n=20)	31,21±1,97	12,34±1,70	1808,94±109,01

Примітки: p1 – достовірність різниці між показниками хворих на ОА і хворих на ОА в поєднанні з ХОЗЛ;

p2 – достовірність різниці між показниками хворих на ОА і здорових осіб;

p3 – достовірність різниці між показниками хворих на ОА в поєднанні з ХОЗЛ і здорових осіб.

Таблиця 2 – Показники метаболізму кістково-хрящової тканини у хворих на ОА і ОА у поєднанні з ХОЗЛ залежно від рентгенологічної стадії (M±m)

Група обстежених		Оксипролін, мкмоль/л	Румалонові антитіла, од. оптич. щільн.	Лужна фосфатаза, нмоль/(схл)
ОА (n=48)	I стадія (n=24)	47,80±4,81	27,70±13,08	2409,41±181,54
	p	<0,01	>0,05	<0,01
	II стадія (n=24)	68,55±9,22	30,03±8,45	2557,49±302,62
	p	<0,001	<0,05	<0,05
ОА+ХОЗЛ (n=25)	p1	<0,05	>0,05	>0,05
	I стадія (n=10)	52,72±7,84	34,66±3,43	2206,60±321,25
	p	<0,05	<0,001	>0,05
	II стадія (n=15)	94,06±9,63	49,64±3,64	2792,70±273,57
Здорові люди (контрольна група) (n=20)	p	<0,001	<0,001	<0,001
	p2	<0,01	<0,01	>0,05
Здорові люди (контрольна група) (n=20)		31,21±1,97	12,34±1,70	1808,94±109,01

Примітки: p – достовірність різниці між показниками у хворих і здорових людей.

p1 – достовірність різниці між показниками у пацієнтів, хворих на ОА з I та II рентгенологічними стадіями.

p2 – достовірність різниці між показниками у пацієнтів, хворих на ОА у поєднанні з ХОЗЛ із I та II рентгенологічними стадіями.

Оксипролін є однією з найважливіших амінокислот колагену, який входить до позаклітинного матриксу хрящової тканини і становить приблизно 50% сухого органічного залишку хряща. У хрящовій тканині безперервно проходять процеси біосинтезу і катаболізму її компонентів. Оксипролін є продуктом метаболізму колагену і може вважатись біологічним маркером, який відображає катаболізм такого білка [11]

Отже, інтенсивність процесів хрящового метаболізму при ОА залежить від наявності супутнього ХОЗЛ та рентгенологічної стадії ОА.

Велике значення у діагностиці та встановленні стадії ОА належить рентгенографії.

Тому всім нашим пацієнтам проводилось рентгенологічне дослідження уражених суглобів.

У пацієнтів лише з ОА його I рентгенологічна стадія була у 50,9% осіб, II – у 49,1%. У 40% хворих з мікст-патологією діагностовано I рентгенологічну стадію ОА, в 60% – II (p>0,05).

На рисунку 1 представлено частоту рентгенологічних симптомів, притаманних ОА. У 98,1% хворих лише з ОА та в усіх обстежених із мікст-патологією виявили звуження суглобової щілини. Остеофіти мали 30,2% осіб без супутнього ХОЗЛ і 32,0% – із супутнім ураженням бронхо-легеневої системи. Субхондральний остеосклероз виявлено

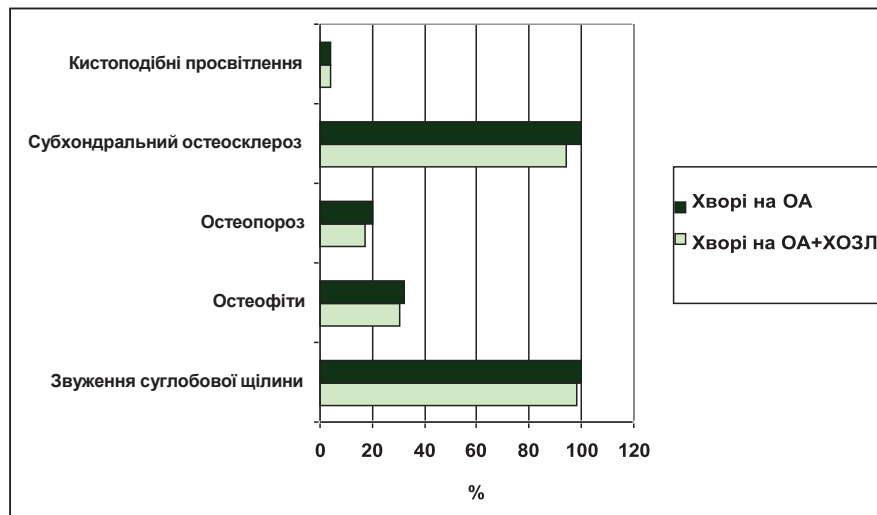


Рис. 1. Частота рентгенологічних симптомів у хворих на ОА і ОА в поєднанні з ХОЗЛ

у 94,3% хворих на ОА і у 100,0% пацієнтів із комбінованою патологією. Рентгенологічно остеопороз діагностовано у 17,0% хворих на ОА і 20,0% пацієнтів у поєднанні з ХОЗЛ; кистоподібні просвітлення відповідно у 3,8% та 4,0% обстежених. Статистично достовірної різниці частоти цих показників у порівнювальних групах не встановлено.

З метою детальнішого аналізу стану суглобів хворих на ОА і ОА в поєднанні з ХОЗЛ було проведено їх ультразвукове дослідження. Як видно з даних таблиці 3, при I рентгенологічній стадії ОА у 60% пацієнтів із супутнім ХОЗЛ суглобовий хрящ був тонше 2 мм, а у хворих без супутньої патології – лише у 9,1% ($p < 0,05$). У 45,5% обстежених I групи виявлено остеофіти, в II групі – у 60% випадків, причому у 20% – великих розмірів. Зміни зв'язкового апарату встановлено у 9,1% обстежених I групи та у 60% II ($p < 0,05$). Підвищена кількість внутрішньосуглобової рідини була у 27,3% і 70% пацієнтів відповідно ($p > 0,05$). Змінені меніски мали 9,1% хворих без супутнього ураження бронхо-легеневої патології та 70% осіб з мікст-патологією ($p < 0,01$). У 27,3% хворих лише на ОА і половини осіб із поєднаною патологією синовіальна оболонка була потовщена ($p > 0,05$). Кіста Бейкера діагностована лише у хворих із супутнім ХОЗЛ (20%) ($p > 0,05$).

При II рентгенологічній стадії ОА УЗД картина проявлялася яскравіше. Так, у 80% обстежених I групи товщина хряща була понад 2 мм, у II групі у 92,9% випадків хрящ був тонше 2 мм ($p < 0,001$); в обох групах діагностовано остеофіти, причому у пацієнтів

без супутньої патології переважали остеофіти малих розмірів (50%), а у хворих із супутнім ХОЗЛ – великих розмірів (42,9%) ($p < 0,05$). У 40,0% осіб лише з ОА зв'язки були змінені, а в іншій групі – в 64,3% пацієнтів ($p > 0,05$). Наявний випіт у суглобі, потовщену синовіальну оболонку виявлено відповідно у 40,0 і 85,7% ($p < 0,05$), 50 і 78,6% осіб ($p > 0,05$). Тільки пацієнти із мікст-патологією мали дефекти суглобової поверхні кістки (14,3%). Кісту Бейкера діагностовано у 20 і 42,9% хворих відповідно ($p > 0,05$).

Проаналізували рівень С-РБ і ФНП- α у пацієнтів із синовіїтом і без нього згідно з даними УЗД. Виявили, що у пацієнтів із синовіїтом концентрація С-РБ достовірно перевищувала такий показник у хворих без випоту у суглобі ($p < 0,001$). Рівень ФНП- α не відрізнявся у цих групах ($p > 0,05$) (табл. 4).

Отже, у хворих на ОА із ХОЗЛ з II рентгенологічною стадією ураження суглобів УЗД-ознаки ОА дещо більш виражені, ніж у пацієнтів з I стадією.

ВИСНОВКИ. У хворих на ОА із супутньою патологією посилюється утворення оксипроліну та зростає антигеноспецифічна активація крові в присутності румалону, що свідчить про високу інтенсивність процесів деградації хрящової тканини.

При II рентгенологічній стадії ОА рівень маркерів хрящового метаболізму вищий, ніж при I. Більш виражені ознаки внутрішньосуглобового запалення, за даними УЗД, були у пацієнтів, хворих на ОА із ХОЗЛ з II рентгенологічною стадією, ніж у пацієнтів з I стадією.

Таблиця 3 – Розподіл хворих на ОА і ОА в поєднанні з ХОЗЛ залежно від рентгенологічної стадії за сонографічними змінами в колінному суглобі

УЗД-ознака	Хворі на ОА(n=21)				Хворі на ОА+ХОЗЛ(n=24)			
	I стадія(n=11)		II стадія(n=10)		I стадія(n=10)		II стадія(n=14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Суглобовий хрящ:								
більше 3 мм	5	45,4	4	40	2	20	1	7,1
від 3 до 2 мм	5	45,4	4	40*	2	20	–	–
менше 2 мм	1	9,1	2	20	6	60*	13	92,9***
Остеофіти: до 1 мм	3	27,3	5	50	1	10	1	7,1*
від 1 до 3 мм	2	18,2	2	20	3	30	5	35,7
понад 3 мм	–	–	1	10	2	20	6	42,9
Зв'язки: не змінені	10	90,9	6	60	4	40*	5	35,7
змінені	1	9,1	4	40	6	60*	9	64,3
Випіт: є	3	27,3	4	40	7	70	12	85,7*
нема	8	72,7	6	60	3	30	2	14,3*
Меніски: не змінені	10	90,9	7	70	3	30**	4	28,6
змінені	1	9,1	3	30	7	70**	10	71,4
Синовіальна оболонка:								
не потовщена	8	72,7	5	50	5	50	3	21,4
потовщена	3	27,3	5	50	5	50	11	78,6
Дефекти суглобових поверхонь кісток	–	–	–	–	–	–	2	14,3
Кіста Бейкера	–	–	2	20	2	20	6	42,9

Примітки: * – p<0,05 – достовірність різниці між показниками у хворих на ОА й ОА у поєднанні з ХОЗЛ;

** – p<0,01 – достовірність різниці між показниками у хворих на ОА й ОА у поєднанні з ХОЗЛ;

*** – p<0,001 – достовірність різниці між показниками у хворих на ОА й ОА у поєднанні з ХОЗЛ.

Таблиця 4 – Запальні зміни у хворих на ОА і ОА в поєднанні з ХОЗЛ залежно від наявності синовіїту (M±m)

Показник	Хворі без синовіїту (n=19)	Хворі із синовіїтом (n=26)	p
С-РБ, мг/л	4,45±0,54	6,85±0,42	<0,001
ФНП-α, нг/л	124,94±20,71	158,30±11,88	>0,05

Примітка: p – достовірність різниці між показниками у хворих із синовіїтом і хворими без синовіїту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Zheng L. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis / L. Zheng, Z. Zhang, P. Sheng et al. *Ageing research reviews*. 2021. 66. 101249.
- Sarkar M. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / M. Sarkar, R. Bhardwaj, I. Madabhavi et al. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*. 2015. 9. CCRPM-S22803.
- Wshah A. Prevalence of osteoarthritis in individuals with COPD: a systematic review / A. Wshah, S. J. Guilcher, R. Goldstein et al. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018. 1207–1216.
- HajGhanbari B. Pain and physical performance in people with COPD / B. HajGhanbari, S. J. Garland, J. D. Road et al. *Respiratory medicine*. 2013. 107(11). 1692–1699.

- Swain S. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies / S. Swain, A. Sarmanova, C. Coupland, et al. *Arthritis care & research*. 2020. 72(7). 991–1000.
- Маколінець К. В. Активність маркерних ферментів у сироватці крові та порушення метаболізму сполучної тканини у хворих на ранніх стадіях гонартрозу / К. В. Маколінець, В. І. Маколінець, Д. В. Морозенко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017. (3). 88–93.
- Піонтковський В.К. Рівень екскреції метаболітів сполучної тканини у пацієнтів різного віку із остеохондрозом поперекового відділу хребта. / В. К. Піонтковський, Д. В. Морозенко, В. О. Туляков. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. 3(5). 143–147.
- Бондаренко С. Є. Біохімічні маркери сироватки крові у хворих на різних стадіях остеоартрозу

кульшового і колінного суглобів / С. Є. Бондаренко, Ф. С. Леонтьєва, О. В. Висоцький та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. 5(3). 173–178.

9. Kolasinski Sh. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / Sh. Kolasinski, T. Neogi, M. Hochberg et al. *Arthr. Rheum.* 2020. No. 72(2). P. 220–233. DOI: 10.1002/art.41142.

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 «Уніфікований клінічний про-

токол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легені». URL: www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555hozl_ukpmd.pdf.

11. Хухліна О. С. Особливості метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними гіпертонічною хворобою та ожирінням / О. С. Хухліна, О. В. Танас. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. 2. 92–94.

REFERENCES

1. Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasher, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing research reviews*, 66, 101249. doi.org/10.1016/j.arr.2020.101249.

2. Sarkar, M., Bhardwaj, R., Madabhavi, I., & Khatana, J. (2015). Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 9, CCRPM-S22803. doi.org/10.4137/CCRP.M.S2280.

3. Wshah, A., Guilcher, S.J., Goldstein, R., & Brooks, D. (2018). Prevalence of osteoarthritis in individuals with COPD: a systematic review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 1207-1216.

4. HajGhanbari, B., Garland, S.J., Road, J.D., & Reid, W.D. (2013). Pain and physical performance in people with COPD. *Respiratory medicine*, 107(11), 1692-1699. doi.org/10.1016/j.rmed.2013.06.010.

5. Swain, S., Sarmanova, A., Coupland, C., Doherty, M., & Zhang, W. (2020). Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis care & research*, 72(7), 991-1000. DOI: 10.1002/acr.24008.

6. Makolinet, K.V., Makolinet, V.I., Morozenko, D.V., & Glebova, K.V. (2017). Aktyvnist markernykh fermentiv u syrovatsi krovi ta porushennia metabolizmu spoluchnoi tkanyny u khvorykh na rannikh stadiakh honartrozu [Activity of marker enzymes in blood serum and disorders of connective tissue metabolism in patients with early stages of gonarthrosis]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, (3), 88-93 [in Ukrainian].

7. Piontkovsky, V.K., Morozenko, D.V., & Tulyakov, V.O. (2018). Riven ekskretsii metabolitiv spoluchnoi tkanyny u patsientiv riznoho viku iz osteokhondrozom poperekovoho viddilu khrebtu [The level of excretion of

connective tissue metabolites in patients of different ages with osteochondrosis of the lumbar spine]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 3, No. 5, 143-147 [in Ukrainian].

8. Bondarenko, S.E., Leontieva, F.S., Vysotsky, O.V., Morozenko, D.V., Glebova, K.V., Geiderich, O.G., ... & Kotyk, A.V. (2020). Biokhimichni markery syrovatky krovi u khvorykh na riznykh stadiakh osteoartrozu kulshovoho i kolinnoho suhlobiv [Biochemical markers of blood serum in patients with different stages of osteoarthritis of the hip and knee joints]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 5, No. 3, 173-178 [in Ukrainian].

9. Kolasinski, S.L., Neogi, T., Hochberg, M.C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., & Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis & rheumatology*, 72(2), 220-233.

10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 27 chervnia 2013 roku № 555 «Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtrynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii «Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia leheni» [Order of the Ministry of Health No. 555 of June 27, 2013. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized), tertiary medical care and medical rehabilitation "Chronic obstructive pulmonary disease"]. Retrieved from: www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2019/11/2013_555hozl_ukpmd.pdf [in Ukrainian].

11. Khukhlina, O.S., & Tanas, O.V. (2016). Osoblyvosti metabolizmu spoluchnoi tkanyny ta prozapalnykh tsytokiniv u patsientiv z osteoartrozom ta komorbidnymy hipertoničnoiu khvoroboiu ta ozhyrinniam [Peculiarities of connective tissue metabolism and pro-inflammatory cytokines in patients with osteoarthritis and comorbid hypertension and obesity]. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, (2), 92-94 [in Ukrainian].

Адреса для листування: mudra_uo@tdmu.edu.ua

ANALYSIS OF INDICATORS OF BONE-CARTILAGE TISSUE METABOLISM AND DATA OF INSTRUMENTAL EXAMINATIONS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Summary

Introduction. Osteoarthritis (OA) remains a fairly common pathology, affecting about 20% of the world's population. It is often combined with various diseases, including sometimes with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The Aim of the Study is to investigate the features of bone and cartilage tissue metabolism and instrumental examination data in patients with OA combined with COPD.

Research Methods. 48 patients with OA (group I) and 25 patients with OA combined with COPD (group II) were examined. The control group consisted of 20 healthy people. The diagnosis of OA was established according to the criteria developed by the American College of Rheumatology and approved by the Ukrainian Rheumatology Association. The diagnosis of COPD was verified based on data according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 27, 2013 No. 555.

Bone metabolism was assessed by the concentration of oxyproline, rumalon antibodies and alkaline phosphatase activity. Immunological studies included the determination of C-reactive protein and TNF- α in serum. In addition, radiography and ultrasound of the affected joints were performed.

Results and Discussion. In patients with OA combined with COPD, the level of oxyproline and rumalon antibodies increased statistically significantly compared to patients with OA without concomitant pathology ($p < 0.05$), alkaline phosphatase activity did not change ($p > 0.05$). These indicators increased with increasing radiological stage of the pathological process. According to ultrasound, signs of intra-articular inflammation were more pronounced in patients with OA with COPD with radiological stage II than in patients with stage I. In patients with synovitis, the concentration of C-reactive protein significantly exceeded this indicator in patients without joint effusion ($p < 0.001$). The level of TNF- α did not differ in these groups ($p > 0.05$).

Conclusions. In patients with OA with concomitant pathology, the formation of oxyproline is enhanced and antigen-specific blood activation increases in the presence of rumalone, which indicates a high intensity of cartilage tissue degradation processes.

In the II radiological stage of OA, the level of cartilage metabolism markers is higher than in I. According to ultrasound, more pronounced signs of intra-articular inflammation were found in patients with OA with COPD with the II radiological stage than in patients with the I stage.

KEY WORDS: osteoarthritis; chronic obstructive pulmonary disease; oxyproline; rumalon antibodies; radiography.

С. В. Баюрка¹, С. А. Карпушина²¹НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ²УМАНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ САДІВНИЦТВА

ІЗОЛЮВАННЯ МАПРОТИЛІНУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН

Вступ. Останнім часом захворюваність на депресію має стійку тенденцію до збільшення, отже, кількість отруєнь препаратами антидепресивної дії зростає. Аналітичні аспекти токсикології антидепресанту мапротиліну розроблені не досить.

Мета дослідження – розробка умов ізолювання мапротиліну з крові та сечі за допомогою методу рідинно-рідинної екстракції.

Методи дослідження. Дослідження проводили з модельними пробами біологічних рідин людини, до яких було додано мапротилін. Зазначений антидепресант виділяли з крові та сечі методом рідинно-рідинної екстракції метиленхлоридом з лужного водного середовища при рН 9 у присутності амоній сульфату як висолювача. Біогенні співекстрактивні домішки з біологічних рідин видаляли екстракцією гексаном із кислого середовища при рН 1. Еритроцитарну масу крові попередньо осаджували додаванням 10% розчину кислоти трихлорацетатної. Кількісний вміст препарату в екстрактах встановлювали за допомогою методу УФ-спектрофотометрії після додаткової ТШХ-очистки.

Результати й обговорення. Виявлення мапротиліну в екстрактах з біологічних рідин здійснювали за УФ-спектрами, які співпадали зі стандартним розчином досліджуваного антидепресанту в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мали максимуми світлопоглинання при довжині хвиль 265 ± 2 та 272 ± 2 нм. Кількісне визначення препарату в екстрактах проводили за рівнянням калібрувального графіка $y = (0,00320 \pm 5 \times 10^{-5}) \cdot x + (0,03 \pm 0,01)$, який був лінійним у діапазоні концентрації аналіту 20,0–360,0 мкг/мл. Ступінь ізолювання мапротиліну становив $49,3 \pm 3,5\%$ для крові та $82,6 \pm 2,2\%$ для сечі.

Висновки. Розроблено ефективні методи ізолювання мапротиліну з крові та сечі за допомогою рідинно-рідинної екстракції у присутності амоній сульфату як висолювача. Доведено придатність методу УФ-спектрофотометрії для визначення мапротиліну в біологічних рідинах, що було підтверджено рядом валідаційних параметрів відповідно до очікуваного вмісту досліджуваного антидепресанту в біологічних рідинах у разі летальних отруєнь. Одержані результати можуть бути використані для проведення судово-токсикологічних експертиз у разі гострих та смертельних отруєнь лікарськими препаратами антидепресивної дії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мапротилін; біологічні рідини; ізолювання; ТШХ; УФ-спектрофотометрія.

ВСТУП. Мапротилін – (N-Метил-9,10-етанантрацен-9(10H)-пропанаміну гідрохлорид) є тетрациклічним антидепресантом, що належить до групи неселективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення моноамінів. Препарат має добре збалансований спектр фармакологічної дії, підвищує настрій, знімає неспокій, усуває збудливість та психомоторну загальмованість [1; 2]. У випадку прихованої депресії препарат позитивно впливає на симптоми соматичного характеру [3]. Мапротилін суттєво відрізняється за фармакологічними властивостями від трициклічних антидепресантів. Препарат чинить виражену та селективну інгібуючу дію на зворотне захоплення норадреналіну пресинаптичними нейронами кори головного мозку, але майже не проявляє інгібуючого впливу на повторне захоплення серотоніну. Мапротилін має помірно

виражену спорідненість з центральними α -адренорецепторами, але чинить виражену антихолінергічну та інгібуючу дію на гістамінові H_1 -рецептори [4]. Зазвичай його терапевтична доза перебуває в діапазоні від 25 до 75 мг на добу, але максимальна добова доза може становити 225 мг.

У певних умовах мапротилін проявляє побічну дію. Повідомлялося про випадок розвитку «серотонінового» синдрому внаслідок супутньої терапії пацієнта мапротиліном та міртазапіном [3]. Зареєстровано летальне отруєння мапротиліном у разі надходження 4,5–6 г препарату; за даними аналітичної діагностики концентрації мапротиліну в крові та сечі в різних випадках смертельних інтоксикацій перебували у межах 2,0–44,5 мг/л та 12,6 мг/л відповідно [5].

Більшість біоаналітичних методів визначення мапротиліну, розроблених останнім часом, стосуються біологічних рідин.

© С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, 2025

Запропоновано методику визначення ряду трициклічних антидепресантів та мапротиліну методом газорідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (ГХ-МС) після пробопідготовки із застосуванням електромембранної твердофазної мікроекстракції на чипі (EM-SPME) [6]. Метод твердофазної екстракції (ТФЕ) застосовано для ізолювання мапротиліну зі скловидного тіла, яке може бути важливою альтернативою біологічним рідинам як об'єктам дослідження у судово-токсикологічній експертизі у розслідуванні випадків, пов'язаних зі зловживанням окремими групами лікарських засобів [7]. Біоаналітичні методи визначення мапротиліну у цільній крові розроблено із застосуванням високоефективної рідинної хроматографії з подвійним мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС) після попередньої рідинної мікроекстракції (РМЕ) [8; 9], у тому числі з використанням іонних рідин як екстрагентів [9].

У вітчизняній практиці судово-токсикологічних досліджень для ізолювання лікарських речовин з біологічних рідин переважно застосовується метод рідинно-рідинної екстракції [10], оскільки методи ТФЕ та РМЕ пов'язані з використанням спеціального обладнання та матеріалів, а також попереднім трудомістким етапом оптимізації умов ізолювання з урахуванням гідрофільноліпофільних властивостей досліджуваного токсиканту. Дані щодо ефективних умов екстракції мапротиліну з біологічних рідин органічними розчинниками в літературі відсутні.

Метою дослідження була розробка умов ізолювання мапротиліну з крові та сечі за допомогою методу рідинно-рідинної екстракції.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Реактиви та обладнання. Мапротилін екстрагували з комерційно доступних таблеток «Людиоміл» (50 мг) (Pliva, Croatia). 20 таблеток внесли до фарфорової ступки та ретельно розтирали, потім додавали 80 мл хлороформу. Суміш фільтрували у порцелянову чашку, залишок на фільтрі промивали 10 мл хлороформу та об'єднували з попередньо отриманим фільтратом. Органічний розчинник упарювали на водяній бані за температури, не вищої ніж 40°C. Сухий залишок висушували та зважували. Чистоту отриманої субстанції підтверджували методами ТШХ, УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ. Всі використані в дослідженні реактиви та розчинники відповідали кваліфікації не нижче «ч.д.а.».

Світлопоглинання розчинів препарату в УФ-ділянці спектра вимірювали на спектрофотометрі (СФ-46), спектральний діапазон вимірювань становив 190–1100 нм. Значення рН середовища контролювали за допомогою рН-метра 5123 (Elvro, Вроцлав, Польща). Водяна баня LW-4 (Битом, Польща). Хроматографічні пластини Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10x20 см, Німеччина). Мірні колби 10,00 мл, 25,00 мл, 100,00 мл; мірні піпетки, клас А (Simax, Чехія).

Методика ізолювання мапротиліну з крові. Дослідження проводили з модельними зразками крові, що містили досліджуваний антидепресант. Для цього до 10 мл донорської крові додавали по 1 мл водних розчинів досліджуваного антидепресанту, що містили від 100 до 500 мкг мапротиліну гідрохлориду, та залишали суміші на 24 год. Після закінчення зазначеного часу до модельних зразків додавали по 10 мл 10% розчину кислоти трихлорацетатної, об'єкти залишали на 2 год, а потім центрифугували 10 хв при 3500 об/хв. Отриманий центрифугат відокремлювали, до осаду, що залишився в центрифужному стакані, повторно додавали 5 мл 10% кислоти трихлорацетатної. Вміст склянки перемішували та знову центрифугували в умовах, вказаних вище. Отримані центрифугати об'єднували, переносили до ділильної лійки та екстрагували біогенні домішки 10 мл гексану. Органічний шар відокремлювали та відкидали, водний шар, що залишився, підлугували 25% розчином амоній гідроксиду до рН 9 та додавали 5 мл насиченого розчину амоній сульфату. Проводили триразову екстракцію мапротиліну 10 мл хлороформу кожного разу. Отримані екстракти об'єднували, фільтрували через фільтр, що містив 0,5 г безводного натрій сульфату, до мірної колби на 25 мл та доводили до мітки хлороформом. За тих же умов паралельно отримували «холостий» екстракт. Хлороформні екстракти піддавали додатковій очистці від співекстрактивних домішок методом ТШХ, як наведено нижче.

Методика ізолювання мапротиліну із сечі. Дослідження проводили з модельними зразками сечі, що містили досліджуваний антидепресант. Для цього до 50 мл сечі додавали по 1 мл водних розчинів мапротиліну гідрохлориду, що містили від 200 до 1000 мкг препарату, та залишали суміші на 24 год. Після закінчення зазначеного часу до отриманих модельних зразків додавали 10% розчин кислоти хлоридної до рН 1 та суміші струшували з 20 мл діетилового етеру, шар

органічного розчинника відокремлювали й відкидали. Отриману водну фазу підлугувували 25% розчином амоній гідроксиду до рН 9, додавали 5 мл насиченого розчину амоній сульфату та тричі екстрагували мапротилін хлороформом по 15 мл кожного разу. Емульсії, що утворювались, руйнували центрифугуванням. Отримані екстракти фільтрували через паперовий фільтр, що містив 0,5 г безводного натрій сульфату, до мірної колби на 50 мл та доводили об'єми до мітки хлороформом. «Холостий» екстракт нами було отримано паралельно за тих же умов. Хлороформні екстракти піддавали додатковій очистці від співекстрактивних домішок методом ТШХ, як наведено нижче.

Методика ТШХ-очистки екстрактів. На лінію старту хроматографічної пластини за допомогою мікрошприца наносили 10 мкл стандартного розчину мапротиліну в хлороформі (1,0 мг/мл) та поруч – від 0,5 до 2,0 мл відповідної хлороформної витяжки, отриманої з крові та сечі, що попередньо була випарена до мінімального об'єму (~0,05 мл). У третю точку наносили 10 мл випареної до мінімального об'єму витяжки, одержаної у «холостому» досліді. Решту досліджуваного екстракту з біологічних рідин та екстракту, отриманого у «холостому» досліді, випаровували до мінімального об'єму (~0,05 мл) і наносили смугами на лінію старту хроматографічної пластини. Хроматограми розвивали послідовно в двох рухомих фазах: хлороформі та толуен–ацетон–етанол–25% розчин амоній гідроксиду (45:45:7,5:2,5) з використанням скляної хроматографічної камери об'ємом 2000 см³. Хроматограми проявляли в УФ-променях та реактивом Драгендорфа в модифікації за Мун'є. Ділянки хроматографічної пластини, що відповідали біологічним екстрактам, які було нанесено смугою, реактивом Драгендорфа не обробляли. Досліджувану речовину елюювали з хроматографічної пластини на рівні, що відповідав знаходженню плями мапротиліну-стандарту, 4 мл метанолу (ступінь елюювання становив 97,1%), елюат фільтрували через паперовий фільтр. Паралельно отримували елюат у «холостому» досліді.

Кількісне визначення мапротиліну в екстрактах з біологічних рідин методом УФ-спектрофотометрії. Світлопоглинання елюатів з хроматограм вимірювали при $\lambda_{\max}=272$ нм (кювета з товщиною поглинаючого шару рідини 10 мм). Як розчин порівняння використовували елюат, отриманий

у «холостому» досліді. Для побудови калібрувального графіка готували стандартний розчин препарату (СР), для чого 0,02265 г мапротиліну гідрохлориду, що в перерахунок відповідає 0,02000 г мапротиліну-основи, розчиняли у 0,1 М розчині кислоти хлоридної в мірній колбі місткістю 50,00 мл (отримано СР з концентрацією 400,0 мкг/мл мапротиліну-основи). Для приготування робочих стандартних розчинів (РСР) до мірних колб місткістю 10,00 мл вносили по 0,50; 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 6,00; 7,00; 8,00 та 9,00 мл СР та доводили об'єми розчинів до мітки 0,1 М розчином кислоти хлоридної (концентрації РСР становили відповідно 20,0; 40,0; 80,0; 120,0; 160,0; 200,0; 240,0; 280,0; 320,0 та 360,0 мкг/мл). Величини світлопоглинання СР і десяти РСР було оброблено методом лінійної регресії та отримано рівняння калібрувального графіка.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Оптимізацію умов ізолювання мапротиліну з крові та сечі було проведено на основі попереднього вивчення ефективності екстракції досліджуваного антидепресанту з водних розчинів залежно від рН середовища, природи органічного розчинника та висолювача. Як органічні розчинники було апробовано хлороформ, діетиловий етер, гексан та метиленхлорид. Як висолювачі досліджували натрій хлорид та амоній сульфат. Максимальний ступінь разової екстракції (61,5%) було отримано у разі використання метиленхлориду у присутності амоній сульфату при рН 8. У найменшій кількості (близько 13%) мапротилін екстрагувався гексаном з кислото середовища при рН 1, що було підставою для вибору умов додаткової екстракційної очистки.

У біологічних екстрактах мапротилін ідентифікували методом ТШХ за величиною R_f , яка у рухомій фазі толуен–ацетон–етанол–25% розчин амоній гідроксиду (45:45:7,5:2,5) становила $0,31\pm 0,03$. УФ-спектри елюатів з хроматограм, отримані після ТШХ-очистки, за характером світлопоглинання співпадали з відповідним УФ-спектром стандартного розчину мапротиліну в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мали максимуми світлопоглинання при довжинах хвиль 265 ± 2 та 272 ± 2 нм (рис. 1). УФ-спектр елюату, отриманого у «холостому» досліді, не мав максимумів світлопоглинання при зазначених довжинах хвиль.

Кількісне визначення мапротиліну в елюатах проводили за рівнянням калібрувального

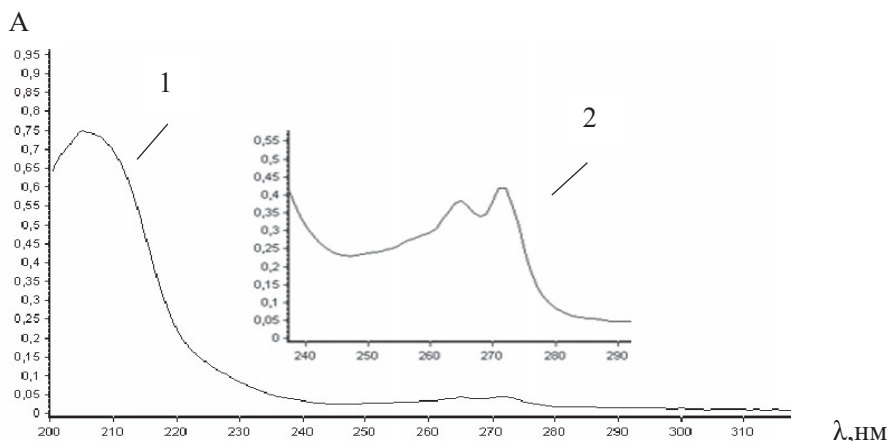


Рис. 1. УФ-спектр світлопоглинання мапротиліну в 0,1 М розчині кислоти хлоридної
Примітка: 1 – концентрація $3 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 – концентрація $4 \cdot 10^{-4}$ моль/л

графіка $y=(0,00320 \pm 5 \cdot 10^{-5}) \cdot x+(0,03 \pm 0,01)$, ($r=0,999$; $S_o^2=2,0 \cdot 10^{-4}$; $S_a=0,00521$). Калібрувальний графік був лінійним у діапазоні 20,0–360 мкг/мл. Межа виявлення (LOD) та межа кількісного визначення (LOQ) були розраховані на основі стандартного відхилення вільного члена калібрувального графіка та його кутового коефіцієнта [11]; вони становили відповідно 5,4 мкг/мл та 16,3 мкг/мл.

Результати кількісного визначення мапротиліну, виділеного з крові та сечі, наведено в табл. 1 та 2.

Таким чином, за допомогою розроблених методик з крові можна виділити $49,3 \pm 3,5\%$ мапротиліну, із сечі – $82,6 \pm 2,2\%$ вказаного антидепресанту.

Було оцінено вплив розроблених умов пробопідготовки на нижні межі робочого діапазону УФ-спектрофотометричної методики, що була застосована у дослідженні як інструментальний метод. Значення LOD та LOQ було розраховано на основі даних щодо флуктуацій «холостого» дослідження та кутового коефіцієнта калібрувального графіка b [11]: $LOD = 3,3 \cdot S/b$ та $LOQ = 10 \cdot S/b$, де S – стандартне відхилення величини світлопоглинання елюатів, отриманих у «холостих» дослідженнях (A_{min}) (табл. 3).

Як видно з даних, що наведені в табл. 3, значення LOD та LOQ , які розраховані з величин світлопоглинання «холостих» дослідів, не перевищують відповідні валідаційні характеристики,

Таблиця 1 – Результати кількісного визначення мапротиліну, виділеного з крові, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано мапротиліну до 10 мл крові, мкг	Виділено мапротиліну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	48,4	48,4	$\bar{X}=49,3$ $S=3,7$ $S_x=1,7$ $\Delta\bar{X}=3,5$ $\varepsilon=7,2\%$
200	104,4	52,2	
300	139,5	46,5	
400	181,2	45,3	
500	271,0	54,2	

Таблиця 2 – Результати кількісного визначення мапротиліну, виділеного із сечі, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано мапротиліну до 50 мл сечі, мкг	Виділено мапротиліну		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	168,6	84,3	$\bar{X}=82,6$ $S=2,3$ $S_x=1,1$ $\Delta\bar{X}=2,2$ $\varepsilon=2,7\%$
400	326,0	81,5	
600	510,6	85,1	
800	633,6	79,2	
1000	827,0	82,7	

Таблиця 3 – Межі виявлення та кількісного визначення УФ-спектрофотометричної методики, що розраховані за даними величини світлопоглинання «холостих» дослідів (середнє з десяти визначень)

Біологічна рідина	A_{\min}	S	RSD, %	ΔA_{\min} (n=10; P=0,95)	ε , %	LOD, мкг/мл	LOQ, мкг/мл
Кров	0,0069	0,0008	12,9	0,0006	8,2	0,8	2,4
Сеча	0,010	0,0014	14,0	0,001	10,0	1,4	4,4

отримані з параметрів калібрувальної прямої, побудованої за допомогою серії РСР. Останнє свідчить про відсутність впливу біогенних домішок на величину аналітичного сигналу застосованого інструментального методу.

Таким чином, розроблені методики ізолювання мапротиліну з крові та сечі з наступним УФ-спектрофотометричним визначенням аналіту є досить ефективними щодо очікуваного вмісту досліджуваного антидепресанту в зазначених біологічних рідинах у разі летальних отруєнь.

ВИСНОВКИ. Розроблено ефективні методи ізолювання мапротиліну з крові

та сечі за допомогою рідинно-рідинної екстракції у присутності амоній сульфату як висолювача. Доведено придатність методу УФ-спектрофотометрії для визначення мапротиліну в біологічних рідинах, що було підтверджено рядом валідаційних параметрів відповідно до очікуваного вмісту досліджуваного антидепресанту в біологічних рідинах у разі летальних отруєнь. Одержані результати можуть бути використані для проведення судово-токсикологічних експертиз у разі гострих та смертельних отруєнь лікарськими препаратами антидепресивної дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Pisani F., Rosa P. L., Barbieri M. A., de Leon J., Spina E. Optimization of Therapy in Patients with Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Key Points. *Current Neuropharmacology*. 2023. Vol. 21, No. 8. P. 1755–1766. DOI: 10.2174/1570159X20666220526144314.
- Jørgensen C. K., Juul S., Siddiqui F., Barbateskovic M., Munkholm K., Hengartner M. P., ... Jakobsen J. Tricyclic antidepressants versus “active placebo”, placebo or no intervention for adults with major depressive disorder: a protocol for a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Cochrane System Review*. 2021. Vol. 10, No. 1. P. 227. DOI: 10.1186/s13643-021-01789-0.
- Alotaibi M. S., Yousuf A. Z., Khan A., Alshammari N. S. Late Presentation of Linezolid-Induced Serotonin Syndrome After Maprotiline and Mirtazapine Therapy: A Case Report. *Clinical Neuropharmacology*. 2021. Vol. 44, No. 2, P. 71–74. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000431.
- Chen W., Liu P., Liu D., Huang H., Feng X., Fang F., ... Hu Y. Maprotiline restores ER homeostasis and rescues neurodegeneration via Histamine Receptor H1 inhibition in retinal ganglion cells. *Nature Communications*. 2022. Vol. 13, No. 1. P. 6796. DOI: 10.1038/s41467-022-34682-y.
- Clarke's analysis of drugs and poisons: In pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / ed. by C. Moffat, M. D. Osselson, B. Widop. 4th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. 2736 p.
- 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 (Base)*. 2023. Vol. 13, No. 1. P. 139. DOI: 10.3390/bios13010139.
- Ntoupa P. A., Armaos K. P., Athanaselis S. A., Spiliopoulou C. A., Papoutsis I. I. Study of the distribution of antidepressant drugs in vitreous humor using a validated GC/MS method. *Forensic Science International*. 2020. Vol. 317. P. 110547. DOI: 10.1016/j.forsciint.2020.110547.
- Ma W., Gao X., Guo H., Chen W. Determination of 13 antidepressants in blood by UPLC-MS/MS with supported liquid extraction pretreatment. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Science*. 2021. Vol. 1171. P. 122608. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122608.
- De Boeck M., Dubrulle L., Dehaen W., Tytgat J., Cuypers E. Fast and easy extraction of antidepressants from whole blood using ionic liquids as extraction solvent. *Talanta*. 2018. Vol. 180. P. 292–299. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.12.044
- Настанова щодо проведення судово-токсикологічних досліджень / уклад. М. А. Савченко, В. О. Чубенко. Київ, 2024. 58 с.
- ICH Harmonised Guideline. Validation of Analytical Procedures Q2(R2) 2022. 39 p. URL: ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf.

REFERENCES

1. Pisani, F., Rosa, P.L., Barbieri, M.A., de Leon, J., Spina, E. (2023). Optimization of Therapy in Patients with Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Key Points. *Current Neuropharmacology*, 21(8), 1755-1766. DOI: 10.2174/1570159X20666220526144314.
2. Jwrgensen, C.K., Juul, S., Siddiqui, F., Barbateskovic, M., Munkholm, K., Hengartner, M.P., ... Jakobsen, J. (2021). Tricyclic antidepressants versus 'active placebo', placebo or no intervention for adults with major depressive disorder: a protocol for a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Cochrane System Review*, 10(1), 227. DOI: 10.1186/s13643-021-01789-0.
3. Alotaibi, M.S., Yousuf, A.Z., Khan, A., Alshamari, N.S. (2021). Late Presentation of Linezolid-Induced Serotonin Syndrome After Maprotiline and Mirtazapine Therapy: A Case Report. *Clinical Neuropharmacology*, 44(2), 71-74. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000431.
4. Chen, W., Liu, P., Liu, D., Huang, H., Feng, X., Fang, F., ... Hu, Y. (2022). Maprotiline restores ER homeostasis and rescues neurodegeneration via Histamine Receptor H1 inhibition in retinal ganglion cells. *Nature Communications*. 13(1), 6796. DOI: 10.1038/s41467-022-34682-y.
5. Moffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B. (2011). Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press.
6. 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 (Basel)*. 13(1), 139. DOI: 10.3390/bios13010139.
7. Ntoupa, P.A., Armaos, K.P., Athanaselis, S.A., Spiliopoulou, C.A., Papoutsis, I.I. (2020). Study of the distribution of antidepressant drugs in vitreous humor using a validated GC/MS method. *Forensic Science International*. 317, 110547. DOI: 10.1016/j.forsciint.2020.110547.
8. 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: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Science*. 1171, 122608. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122608.
9. De Boeck, M., Dubrulle, L., Dehaen, W., Tytgat, J., Cuypers, E. (2018). Fast and easy extraction of antidepressants from whole blood using ionic liquids as extraction solvent. *Talanta*, 180, 292-299. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.12.044.
10. Savchenko, M.A., Chubenko, V.O. (2024). *Nas-tanova shchodo provedennia sudovo-toksykologichnykh doslidzhen [Guidelines for conducting forensic toxicological studies]*. Kyiv [in Ukrainian].
11. ICH Harmonised Guideline. Validation of Analytical Procedures Q2(R2) [Electronic resource]. (2022). P. 39. Retrieved from: [ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf](#).

Адреса для листування: svitkrp@gmail.com

S. V. Baiurka¹, S. A. Karpushyna²

¹NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

²UMAN NATIONAL UNIVERSITY OF HORTICULTURE

ISOLATION OF MAPROTILYNE FROM BIOLOGICAL FLUIDS

Summary

Introduction. Recently, the incident depression morbidity has shown a steady increasing trend thus the number of poisonings with antidepressant drugs is growing. Analytical aspects of the toxicology of Maprotilyne, an antidepressant medication, are not sufficiently developed.

The aim of this study was to develop the conditions for Maprotilyne isolation from blood and urine by liquid-liquid extraction technique.

Research Methods. Model samples of human biological fluids spiked with Maprotilyne were studied in the research. The antidepressant was isolated from blood and urine by the method of liquid-liquid extraction with methylene chloride from an alkaline aqueous medium at pH 9 in the presence of ammonium sulphate as a salting-out agent. Biogenic co-extractive impurities from biological fluids were removed by extraction with hexane from an acidic medium at pH 1. The red blood cell mass was pre-precipitated by adding 10% trichloroacetic acid solution. The quantitative content of the drug in the extracts was determined using the UV spectrophotometry method after additional TLC purification.

Results and Discussion. Detection of Maprotilyne in the extracts from biological fluids was carried out by UV spectra, which coincided with the standard solution of the antidepressant being studied in 0.1 M hydrochloric acid solution and had light absorption maxima at wavelengths of 265±2 and 272±2 nm. Quantitative determination of the drug in the extracts was performed using the equation of the calibration curve $y=(0.00320\pm 5 \cdot 10^{-5}) \cdot x+(0.03\pm 0.01)$, which was linear in the range of analyte concentrations of 20.0–360.0 µg/mL. The recovery of Maprotilyne from blood was 49.3±3.5% and from urine it was equal to 82.6±2.2%.

Conclusions. Effective methods for Maprotilyne isolation from blood and urine using liquid-liquid extraction in the presence of ammonium sulphate as a salting-out agent have been developed. The suitability of the UV spectrophotometry method for Maprotilyne determination in the biological fluids has been proven, which was

confirmed by a number of the validation parameters relating to the expected content of the antidepressant being studied in the biological fluids in fatal poisonings. The results obtained can be used for forensic toxicological examinations in acute and fatal poisonings with antidepressant drugs.

KEY WORDS: Maprotilyne, biological fluids, isolation, TLC, UV spectrophotometry.

О. М. Олещук¹, Г. Я. Лой¹, В. А. Дацко², А. В. Черноמידз¹, М. П. Кланца¹, В. В. Черняшова¹
¹ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
² ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ІНСТИТУТ СЕРЦЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

СИНТЕЗ ПОЛІАМІНІВ ЗА ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ЯК ПРЕДИКТОР ПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ L-ОРНІТИНУ L-АСПАРТАТУ

Вступ. Поліаміни беруть участь у багатьох фундаментальних процесах клітинного росту і виживання. Внутрішньоклітинні рівні поліамінів залежать від активності біосинтетичних та катаболічних ензимів і статусу транспортерів. Їх синтез порушується за умов ураження печінки. L-орнітину L-аспартат (LOLA) – це суміш ендogenous амінокислот із доведеною гепатопротекторною дією. Після декарбоксилування L-орнітин бере участь у синтезі поліамінів і виступає як регулятор цього процесу.

Мета дослідження – встановити роль синтезу поліамінів у механізмі протекторної дії L-орнітину L-аспартату за гострого гепатиту.

Методи дослідження. Дослідження проведено на 48 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях із вихідною масою 170–180 г. Гострий токсичний гепатит моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням тетрахлорметану у розрахунок 2 г/кг маси тіла у вигляді 50%-го олійного розчину. Препарат LOLA вводили в дозі 200 мг/кг, а D, L - α диформетилорнітин (DFMO) – по 25 мг/кг протягом 2 діб інтраперитонеально, один раз на добу. Дослідження проводили на 3-тю добу після моделювання гепатиту. Матеріалом для дослідження були печінка, сироватка крові.

Результати й обговорення. У тварин із гострим токсичним гепатитом спостерігалися такі зміни: зменшення вмісту путресцину в гомогенатах печінки, виражене збільшення маси печінки, зростання активності амінотрансфераз, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, зростання вмісту загального білірубіну та загального холестеролу в сироватці та зниження концентрацій сечовини й загального білка в крові та в печінці. Корекція препаратом LOLA сприяла попередженню розвитку процесів цитолізу та холестази, покращувала синтезуючу функцію печінки. Застосування DFMO реверсувало всі перелічені ефекти LOLA.

Висновки. За гострого токсичного гепатиту в щурів пригнічується синтез поліамінів, проте корекція за допомогою LOLA покращує поліаміносинтезуючу функцію печінки. Застосування блокатора синтезу поліамінів DFMO реверсувало більшість ефектів LOLA у попередженні розвитку патологічних змін, зокрема процесів цитолізу та холестази, та сприяло погіршенню синтезуючої функції печінки, що свідчить про поліамінзалежний механізм протекторної дії L-орнітину L-аспартату за гострого гепатиту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліаміни; L-орнітину L-аспартат; гепатопротектор; гепатит; цитоліз; холестази.

ВСТУП. Поліаміни (путресцин, спермідин і спермін) – це багатфункціональні полікатиони, що є похідними амінокислот і беруть участь у багатьох фундаментальних процесах клітинного росту та виживання. Вони опосередковують низку біологічних процесів: синтез і стабільність ДНК, реплікацію, транскрипцію та трансляцію, біогенез рибосом, модуляцію іонних каналів і рецепторів та фосфорилування протеїнів. Ба більше, путресцин, спермідин і спермін володіють протизапальними й антиоксидантними властивостями, а отже, можуть бути залучені до захисту клітин організму під час старіння та в разі захворювання [1].

Внутрішньоклітинні рівні поліамінів залежать від активності їх біосинтетичних і катаболічних ензимів, а також від статусу поліамінних транспортерів [2; 3]. Виснаження пулу поліамінів призводить до цитостази [2; 4]. Різноманітні порушення метаболізму поліамінів відіграють важливу роль у таких патологічних процесах, як дисдиференціація та малігнізація, ріст і прогресія пухлин, запалення, імунологічна реактивність тощо [5; 6; 7]. Тому вони розглядаються як внутрішньоклітинні маркери росту та проліферації [3; 8]. Дані літератури свідчать про порушення синтезу поліамінів за умов ураження печінки [9; 10].

Лікарські препарати на основі амінокислот проявили себе як ефективні гепатопротектори, адже вони можуть покращувати

метаболичну й синтезуючу функції печінки, сприяти регенерації гепатоцитів та активізувати процеси детоксикації [11]. L-орнітину L-аспартат (LOLA) – це суміш ендогенних амінокислот із доведеною здатністю посилювати виведення аміаку [12; 13]. У наших попередніх роботах було продемонстровано ефективність LOLA за гострого токсичного ураження печінки [14–15].

Введення L-орнітину L-аспартату призводить до достовірного збільшення глутатіону, що є наслідком двохетапної реакції трансамінування L-орнітину до глутамату, обов'язкового субстрату глутамінсинтетази [16]. Таким чином реалізується антиоксидантний ефект препарату. Ще один можливий механізм дії препарату пов'язаний із підвищенням рівня L-аргініну – субстрату для синтезу нітроген оксиду (NO) [15], що є основним маркером функціональної спроможності стану системи кровообігу. Після декарбоксилування L-орнітин приймає участь у синтезі поліамінів. З'ясування зв'язку між ефектами L-орнітину L-аспартату та синтезом поліамінів за ураження печінки є надзвичайно актуальним, оскільки L-орнітин виступає як субстрат і регулятор цього процесу.

Мета дослідження – встановити роль синтезу поліамінів у механізмі протекторної дії L-орнітину L-аспартату за гострого гепатиту.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проведено на 48 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях із вихідною масою 170–180 г. Усі піддослідні тварини були поділені на 4 групи: контроль, гепатит, LOLA, LOLA + DFMO.

Гострий токсичний гепатит моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням тетрахлорметану в розрахунку 2 г/кг маси тіла у вигляді 50%-го олійного розчину на оливковій олії [196]. Контрольна група тварин отримувала ідентичний об'єм оливкової олії. Препарат «ГЕПА-МЕРЦ» (LOLA, 0,5%-й розчин 10 мл, «Мерц Фарма ГмбХ і Ко.») вводили в дозі 200 мг/кг, а D, L- α дифторметилорнітин (Difluoromethylornithine, DFMO, Sigma, США) – по 25 мг/кг. LOLA та DFMO застосовували протягом 2 діб інтраперитонеально, один раз на добу. Дослідження проводили на 3-тю добу після моделювання гепатиту.

Декапітацію тварин проводили під кетаміновим наркозом (внутрішньоочеревинне введення з розрахунку 75 мг/кг маси тіла тварини). Матеріалом для дослідження були печінка, сироватка крові.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. З метою вивчення впливу LOLA на синтез поліамінів за умов токсичного гепатиту піддослідним тваринам разом із LOLA вводили α -DFMO, який є незворотним інгібітором орнітин декарбоксилази (ОДЛ), першого і лімітуючого швидкість біосинтезу поліамінів ферменту.

Ефективність пригнічення синтезу поліамінів за введення DFMO оцінювали за концентрацією путресцину. Путресцин є попередником поліамінів спермідину та сперміну, який синтезується в печінці з амінокислоти L-орнітину за участі ферменту орнітиндекарбоксилази [6]. Згідно з даними Huang M. et al. [17], у разі гепатиту їх синтез вірогідно знижується.

Ми спостерігали виражене (на 22 %) зменшення вмісту путресцину в гомогенатах печінки після застосування CCl₄, однак застосування LOLA ефективно попередило втрату путресцинсинтезуючого потенціалу печінки.

Дані літератури свідчать, що з введенням амінокислот-попередників синтезу поліамінів, як-от аргінін, адеметіонін та орнітин, спостерігається не тільки підвищення синтезу спермідину та сперміну [18], а й покращення морфофункціонального стану печінки [19], що вказує на те, що гепатопротекторний ефект цих амінокислот може мати поліаміназалежний механізм.

За застосування DFMO вміст путресцину в печінці тварин із гепатитом, пролікованих LOLA, знизився майже на 64 % порівняно з такими ж тваринами без застосування DFMO та був майже на 40 % меншим, ніж у тварин із гепатитом без корекції, що свідчить про достовірне пригнічення синтезу поліамінів.

Через 3 доби після моделювання токсичного гепатиту спостерігалось виражене збільшення маси печінки в щурів, що було попереджене за допомогою LOLA. Введення DFMO інгібувало здатність LOLA попереджувати зростання маси печінки за наявності гепатиту, і її показник був на 28 % вищим, ніж у разі лікування LOLA за нормального синтезу поліамінів.

У тварин із гепатитом спостерігалось значне зростання активності амінотрансфераз, однак із застосуванням LOLA вона було достовірно нижчою. У разі ушкодження печінки збільшується гепатоцелюлярна проникивість, через що АЛТ і АСТ вивільняються і проникають у плазму [20], тому LOLA, вірогідно, має потенціал у попередженні

синдрому цитолізу, що вже було описано раніше в наших попередніх публікаціях [14; 15]. Одночасне введення DFMO інгібувало здатність LOLA пригнічувати активність амінотрансфераз, що свідчить про поліамінзалежний механізм дії препарату в попередженні цитолізу.

Запалення, спричинене токсичним ураженням печінки, сприяє набряку гепатоцитів, що призводить до оклюзії жовчних протоків і накопичення в клітинах речовин, екскреція яких стає неможливою, через що вони потрапляють у системний кровотік. Унаслідок цих патологічних змін розвивається внутрішньопечінковий холестаза [21].

Введення тетрахлорметану щурам провокувало розвиток вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестаза, про що свідчило значне підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ). Холестаза, зі свого боку, сприяє зростанню концентрації всіх складових жовчі, у тому числі холестеролу й білірубину [21], що узгоджується з нашими результатами, адже спостерігалось виражене зростання вмісту загального білірубину (ЗБ) та загального холестеролу (ЗХ) у сироватці щурів. Лікування за допомогою LOLA сприяло зниженню активності ЛФ та ГГТ, пригнітивши їх на 64,2 і 41,2 %, та зменшенню концентрації ЗБ більш ніж удвічі, однак не вплинуло достовірно на вміст ЗБ. Зменшення проявів холестаза може бути обумовлено здатністю препарату покращувати процеси жовчовиділення [21]. Водночас застосування DFMO заблокувало здатність LOLA зменшувати активність ферментів та знижувати вміст ЗБ.

Отже, у разі блокування синтезу поліамінів втрачається здатність препарату LOLA попереджувати більшість симптомів, характерних для синдромів цитолізу та внутрішньопечінкового холестаза за гострого токсичного гепатиту.

Детоксикація потенційно шкідливих сполук, що потрапляють в організм або утворюються внаслідок біотрансформації як нутрієнтів, так і ксенобіотиків, є однією з найважливіших функцій печінки [21]. За гострого ураження печінки її детоксикаційна функція різко пригнічується внаслідок масивного некрозу гепатоцитів, що робить неможливою елімінацію токсичних іонів амонію з подальшим розвитком гіперамоніємії та енцефалопатії [12].

На 3-тю добу після моделювання токсичного гепатиту рівень сечовини в щурів був зменшений майже вдвічі порівняно з контролем, однак лікування LOLA сприяло більш ніж двократному зростанню її вмісту. Таке зниження рівня сечовини може бути пояснене пригніченням синтезуючої функції печінки на фоні збереженої видільної функції нирок. Оскільки LOLA посилює синтез сечовини в печінці, він може слугувати потужним засобом у попередженні печінкової енцефалопатії [23]. Одночасне застосування DFMO пригнітило здатність LOLA підтримувати здатність печінки синтезувати сечовину, що знову підтверджує критичну роль поліамінів у реалізації протективних властивостей лікарського засобу.

Печінка є місцем метаболізму вуглеводів, жирів і білків, де відбуваються їх синтез і розпад. Майже всі білки сироватки крові синтезуються гепатоцитами у фізіологічних умовах. У разі пошкодження печінки цей процес може бути порушений [21]. Індукування токсичного гепатиту викликало пригнічення білковосинтезуючої функції печінки, сприяючи зниженню концентрації загального білка у крові на 24 % та в печінці – на 25 %. Лікування препаратом LOLA призвело до достовірного збільшення концентрації загального білка на 26 % у крові та на 17 % у печінці, однак цей ефект нівелювався з введенням DFMO, що підтверджує роль поліамінів у регуляції білкового синтезу [24].

ВИСНОВКИ. Результати наших досліджень свідчать, що в гострий період після індукування токсичного гепатиту в щурів синтез путресцину, який є попередником поліамінів, пригнічується, проте корекція за допомогою LOLA покращує поліамінсинтезуючу функцію печінки. Застосування блокатора синтезу поліамінів DFMO реверсувало більшість ефектів LOLA у попередженні розвитку патологічних змін, зокрема процесів цитолізу та холестаза, і сприяло погіршенню синтезуючої функції печінки. Отримані нами результати можуть слугувати обґрунтуванням недоцільності застосування препаратів на основі орнітину й аргініну як гепатопротекторів за наявності гепатиту за умови різкого пригнічення синтезу поліамінів, наприклад у разі використання цитостатичних лікарських засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Terui Y., Yoshida T., Sakamoto A., Saito D., Oshima T., Kawazoe M., Kashiwagi K. Polyamines protect nucleic acids against depurination. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2018. Vol. 99. P. 147–153. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.04.008.
2. Amin M., Tang S., Shalamanova L., Taylor R.L., Wylie S., Abdullah B.M., Whitehead K.A. Polyamine biomarkers as indicators of human disease. *Biomarkers*. 2021. Vol. 26, No. 2. P. 77–94. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1875506.
3. Bae D.H., Lane D.J., Jansson P.J., Richardson D.R. The old and new biochemistry of polyamines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2018. Vol. 1862, No. 9. P. 2053–2068. DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.06.004.
4. Khan A., Gamble L.D., Upton D.H., Ung C., Yu D.M., Ehteda A., Ziegler D.S. Dual targeting of polyamine synthesis and uptake in diffuse intrinsic pontine gliomas. *Nature Communications*. 2021. Vol. 12, No. 1. P. 971. DOI: 10.1038/s41467-021-20896-z.
5. Gamble L.D., Purgato S., Murray J., Xiao L., Yu D.M., Hanssen K.M., Haber M. Inhibition of polyamine synthesis and uptake reduces tumor progression and prolongs survival in mouse models of neuroblastoma. *Science Translational Medicine*. 2019. Vol. 11, No. 477. P. eaau1099. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau1099.
6. Gamble L.D., Hogarty M.D., Liu X., Ziegler D.S., Marshall G., Norris M.D., & Haber M. Polyamine pathway inhibition as a novel therapeutic approach to treating neuroblastoma. *Frontiers in Oncology*. 2012. Vol. 2. P. 162. DOI: 10.3389/fonc.2012.00162.
7. Casero Jr R.A., Murray Stewart T., & Pegg A.E. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2018. Vol. 18, No. 11. P. 681–695. DOI: 10.1038/s41568-018-0050-3.
8. Li J., Meng Y., Wu X., & Sun Y. Polyamines and related signaling pathways in cancer. *Cancer Cell International*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 539. DOI: 10.1186/s12935-020-01545-9.
9. Popović D., Kocić G., Katić V., Zarubica A., Janković Veličković L., Ničković V.P., Sokolović D. Anthocyanins protect hepatocytes against CCl₄-induced acute liver injury in rats by inhibiting pro-inflammatory mediators, polyamine catabolism, lipocalin-2, and excessive proliferation of Kupffer cells. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8, No. 10. P. 451. DOI: 10.3390/antiox8100451.
10. Koike S., Kabuyama Y., Obeng K. A., Sugahara K., Sato Y., Yoshizawa F. An increase in liver polyamine concentration contributes to the tryptophan-induced acute stimulation of rat hepatic protein synthesis. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, No. 9. P. 2665. DOI: 10.3390/nu12092665.
11. Butterworth R.F., Gruengreiff K. L-ornithine L-aspartate (LOLA) for the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: evidence for novel hepatoprotective mechanisms. *Journal of Liver and Clinical Research*. 2018. Vol. 5, No. 1. P. 1044. URL: <https://www.jsccimedcentral.com/journal-article-pdf/Journal-of-Liver-and-Clinical-Research-liver-5-1044.pdf>.
12. Kircheis G., Lыth S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy. *Drugs*. 2019. Vol. 79, Suppl 1. P. 23–29. DOI: 10.1007/s40265-018-1023-2.
13. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Vol. 5. P. CD012410. DOI: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
14. Oleshchuk O.M., Datsko V.A., Loi H.Y., Datsko T.V., Mudra A.Y., Malanchuk S.L., Fedoniuk L.Y. Hepatoprotective effects of L-ornithine-L-aspartate in toxic liver injury. *Pharmacology Online*. 2021. Vol. 3. P. 146–155. URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85130765272&origin=recordpage>.
15. Datsko V., Loi H., Datsko T., Mudra A., Mykolenko A., Golovata T., Oleshchuk O. Nitric oxide-mediated effects of L-ornithine-L-aspartate in acute toxic liver injury. *Pharmacia*. 2022. Vol. 69. P. 527–534. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e83067.
16. Jain A., Sharma B.C., Mahajan B., Srivastava S., Kumar A., Sachdeva S., Dalal A. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial. *Hepatology*. 2022. Vol. 75, No. 5. P. 1194–1203. DOI: 10.1002/hep.32255.
17. Huang M., Zhang W., Chen H., Zeng J. Targeting polyamine metabolism for control of human viral diseases. *Infection and Drug Resistance*. 2020. Vol. 3. P. 4335–4346. DOI: 10.2147/IDR.S262024.
18. Sens D.A., Levine J.H., Buse M.G. Stimulation of hepatic and renal ornithine decarboxylase activity by selected amino acids. *Metabolism*. 1983. Vol. 32, No. 8. P. 787–792. DOI: 10.1016/0026-0495(83)90108-7.
19. Saigal S., Kapoor D., Roy D. S. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2019. Vol. 7, No. 6. P. 2482–2493. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550.
20. Lescot T., Karvellas C., Beaussier M., Magder S. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2012. Vol. 117, No. 4. P. 898–904. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318266c6df.
21. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2009. Vol. 39, No. 3. P. 419–437. DOI: 10.1016/j.cvsm.2009.02.007.
22. Allouche L., Hamadouche M., Touabti A., Khenouf S. Effect of long-term exposure to low or moderate lead concentrations on growth, lipid profile and liver function in albino rats. *Advances in Biological Research*. 2011. Vol. 5, No. 6. P. 339–347.
23. Ytrebush L.M., Kristiansen R.G., Mxhre H., Fuskeveg O.M., Kalstad T., Revhaug A., Rose C.F. L-ornithine phenylacetate attenuates increased arterial and extracellular brain ammonia and prevents intracranial hypertension in pigs with acute liver failure. *Hepatology*. 2009. Vol. 50, No. 1. P. 165–174. DOI: 10.1002/hep.22917.
24. Kashiwagi K., Terui Y., Igarashi K. Modulation of protein synthesis by polyamines in mammalian cells. *Polyamines: Methods and Protocols*. 2018. Vol. 1694. P. 325–336. DOI: 10.1007/978-1-4939-7398-9_27.

REFERENCES

1. Terui, Y., Yoshida, T., Sakamoto, A., Saito, D., Oshima, T., Kawazoe, M., ... & Kashiwagi, K. (2018). Polyamines protect nucleic acids against depurination. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 99, 147153. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.04.008
2. Amin, M., Tang, S., Shalamanova, L., Taylor, R.L., Wylie, S., Abdullah, B.M., & Whitehead, K.A. (2021). Polyamine biomarkers as indicators of human disease. *Biomarkers*, 26 (2), 7794. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1875506.
3. Bae, D.H., Lane, D.J., Jansson, P.J., & Richardson, D.R. (2018). The old and new biochemistry of polyamines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 1862 (9), 2053–2068. DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.06.004.
4. Khan, A., Gamble, L.D., Upton, D.H., Ung, C., Yu, D.M., Ehteda, A., ... & Ziegler, D.S. (2021). Dual targeting of polyamine synthesis and uptake in diffuse intrinsic pontine gliomas. *Nature communications*, 12 (1), 971. DOI: 10.1038/s41467-021-20896-z.
5. Gamble, L.D., Purgato, S., Murray, J., Xiao, L., Yu, D.M., Hanssen, K.M., ... & Haber, M. (2019). Inhibition of polyamine synthesis and uptake reduces tumor progression and prolongs survival in mouse models of neuroblastoma. *Science Translational Medicine*, 11 (477), eaau1099. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau1099.
6. Gamble, L.D., Hogarty, M.D., Liu, X., Ziegler, D.S., Marshall, G., Norris, M.D., & Haber, M. (2012). Polyamine pathway inhibition as a novel therapeutic approach to treating neuroblastoma. *Frontiers in oncology*, 2, 162. DOI: 10.3389/fonc.2012.00162.
7. Casero Jr, R.A., Murray Stewart, T., & Pegg, A.E. (2018). Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 18 (11), 681–695. DOI: 10.1038/s41568-018-0050-3.
8. Li, J., Meng, Y., Wu, X., & Sun, Y. (2020). Polyamines and related signaling pathways in cancer. *Cancer cell international*, 20 (1), 539. DOI: 10.1186/s12935-020-01545-9.
9. Popović, D., Kocić, G., Katić, V., Zarubica, A., Janković Veličković, L., Ničković, V. P., ... & Sokolović, D. (2019). Anthocyanins protect hepatocytes against CCl₄-induced acute liver injury in rats by inhibiting pro-inflammatory mediators, polyamine catabolism, lipocalin-2, and excessive proliferation of Kupffer cells. *Antioxidants*, 8 (10), 451. DOI: 10.3390/antiox8100451.
10. Koike, S., Kabuyama, Y., Obeng, K.A., Sugahara, K., Sato, Y., & Yoshizawa, F. (2020). An increase in liver polyamine concentration contributes to the tryptophan-induced acute stimulation of rat hepatic protein synthesis. *Nutrients*, 12 (9), 2665. DOI: 10.3390/nu12092665.
11. Butterworth, R.F., & Gruengreiff, K. (2018). L-ornithine L-aspartate (LOLA) for the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: evidence for novel hepatoprotective mechanisms. *J Liver Clin Res*, 5 (1), 1044. URL: <https://www.jscimedcentral.com/Journal-article-pdf/Journal-of-Liver-and-Clinical-Research--/liver-5-1044.pdf>.
12. Kircheis, G., & Luth, S. (2019). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy. *Drugs*, 79 (Suppl 1), 23–29. DOI: 10.1007/s40265-018-1023-2.
13. Goh, E.T., Stokes, C.S., Sidhu, S.S., Vilstrup, H., Gluud, L.L., & Morgan, M.Y. (2018). L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, 100. DOI: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
14. Oleshchuk, O.M., Datsko, V.A., Loi, H.Y., Datsko, T.V., Mudra, A.Y., Malanchuk, S.L., & Fedoniuk, L.Y. (2021). Hepatoprotective effects of L-ornithine-L-aspartate in toxic liver injury. *Pharmacology Online*, 3, 146–155. DOI: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85130765272&origin=recordpage>.
15. Datsko, V., Loi, H., Datsko, T., Mudra, A., Mykolenko, A., Golovata, T., ... & Oleshchuk, O. (2022). Nitric oxide-mediated effects of L-ornithine-L-aspartate in acute toxic liver injury. *Pharmacia*, 69, 527–534. DOI: 10.3897/pharmacia.69.e83067.
16. Jain, A., Sharma, B.C., Mahajan, B., Srivastava, S., Kumar, A., Sachdeva, S., ... & Dalal, A. (2022). L-ornithine l-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial. *Hepatology*, 75 (5), 1194–1203. DOI: 10.1002/hep.32255.
17. Huang, M., Zhang, W., Chen, H., & Zeng, J. (2020). Targeting polyamine metabolism for control of human viral diseases. *Infection and drug resistance*, 3, 4335–4346. DOI: 10.2147/IDR.S262024.
18. Sens, D.A., Levine, J.H., & Buse, M.G. (1983). Stimulation of hepatic and renal ornithine decarboxylase activity by selected amino acids. *Metabolism*, 32 (8), 787–792. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(83\)90108-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(83)90108-7).
19. Saigal, S., Kapoor, D., & Roy, D.S. (2019). Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci*, 7 (6), 2482–2493. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550.
20. Lescot, T., Karvellas, C., Beaussier, M., & Magder, S. (2012). Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology*, 117 (4), 898–904. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318266c6df.
21. Rothuizen, J. (2009). Important clinical syndromes associated with liver disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 39 (3), 419–437. DOI: 10.1016/j.cvs.2009.02.007.
22. Allouche, L., Hamadouche, M., Touabti, A., & Khennouf, S. (2011). Effect of long-term exposure to low or moderate lead concentrations on growth, lipid profile and liver function in albino rats. *Advances in biological research*, 5 (6), 339–347.
23. Ytrebush, L.M., Kristiansen, R.G., Mxhre, H., Fuskeveg, O.M., Kalstad, T., Revhaug, A., ... & Rose, C.F. (2009). L-ornithine phenylacetate attenuates increased arterial and extracellular brain ammonia and prevents intracranial hypertension in pigs with acute liver failure. *Hepatology*, 50 (1), 165–174. DOI: 10.1002/hep.22917.
24. Kashiwagi, K., Terui, Y., & Igarashi, K. (2018). Modulation of protein synthesis by polyamines in mammalian cells. *Polyamines: Methods and Protocols*, 1694, 325–336. DOI: 10.1007/978-1-4939-7398-9_27.

Адреса для листування: loy@tdmu.edu.ua

SYNTHESIS OF POLYAMINES IN TOXIC HEPATITIS AS A PREDICTOR OF THE PROTECTIVE EFFECT OF L-ORNITHINE L-ASPARTATE

Summary

Introduction. Polyamines are involved in many fundamental processes of cell growth and survival. Intracellular levels of polyamines depend on the activity of biosynthetic and catabolic enzymes and the status of transporters. Their synthesis is impaired under conditions of liver damage. L-ornithine L-aspartate (LOLA) is a mixture of endogenous amino acids with proven hepatoprotective effects. After decarboxylation, L-ornithine participates in the synthesis of polyamines and acts as a regulator of this process.

The aim of the study is to establish the role of polyamine synthesis in the mechanism of the protective effect of L-ornithine L-aspartate in acute hepatitis.

Research methods. The study was conducted on 48 white sexually mature non-linear male rats with an initial weight of 170–180 g. Acute toxic hepatitis was induced by a single intraperitoneal injection of tetrachloromethane at a dose 2 g/kg as a 50% oil solution. LOLA was administered at a dose of 200 mg/kg, and D, L - α difluoromethylornithine (DFMO) – 25 mg/kg for 2 days intraperitoneally, once a day. The study was carried out on the 3rd day after hepatitis modeling. The material for the study was liver, blood serum.

Results and discussion. The following changes were observed in animals with acute toxic hepatitis: a reduction in the content of putrescine in liver homogenates, a pronounced augmentation in liver mass, an increase in the activity of aminotransferases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, a raise in the content of total bilirubin and total cholesterol in serum and a decrease in the concentrations of urea and total protein in the blood and in the liver. Correction with LOLA contributed to the prevention of the development of cytolysis and cholestasis, improved the synthetic function of the liver. The use of DFMO reversed all of the listed effects of LOLA.

Conclusions. In acute toxic hepatitis in rats, polyamine synthesis is suppressed, but correction with LOLA improves the polyamine-synthesizing function of the liver. The use of the polyamine synthesis blocker DFMO reversed most of the effects of LOLA in preventing the development of pathological changes, in particular, the processes of cytolysis and cholestasis, and contributed to the deterioration of the synthetic function of the liver, which indicates a polyamine-dependent mechanism of the protective effect of L-ornithine L-aspartate in acute hepatitis.

KEY WORDS: polyamines; L-ornithine L-aspartate; hepatoprotector; hepatitis; cytolysis; cholestasis.

Н. Р. Нечай, В. Д. Фіра, О. І. Качур, Л. С. Фіра
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ПОКАЗНИКИ ОКИСНЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ, ОТРУЄНИХ ПІДВИЩЕНИМИ ДОЗАМИ БЕНЗОАТУ НАТРІЮ

Вступ. У науковій літературі наведені результати досліджень впливу харчового консерванта натрію бензоату на структуру та функціонування біологічних об'єктів, але вони досить суперечливі. За офіційними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), застосування бензоату натрію в харчовій промисловості обмежено до 0,1 %, а допустима добова норма цього консерванта становить 5 мг/кг на добу. Проте він використовується у значно вищих концентраціях у багатьох харчових продуктах, ліках, косметичних засобах. На популяції аеробних дріжджів доведено потужну проокиснювальну дія бензоату натрію.

Мета дослідження – дослідити вплив підвищених доз бензоату натрію на активність окиснювальних процесів і показники антиоксидантної системи організму щурів.

Методи дослідження. Дослідження проведено на білих щурах-самцях із масою тіла 170–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію ТНМУ імені І. Я. Горбачевського. Піддослідних щурів розділили на 3 групи. Першу групу становили інтактні щури, щури другої групи отримували бензоат натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла. Третій групі щурів вводили бензоат натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла. Консервант щури отримували інтрагастрально щоденно у вищевказаних дозах. Дослідження проводили згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP) та біоетики відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин. Тварин піддавали евтаназії під тіопенталовим знеболенням. Виводили щурів з експерименту через 7, 14, 21 і 28 днів від початку введення натрію бензоату. У сироватці крові та в гомогенаті печінки вивчали вміст ТБК-активних продуктів, оксиної модифікації протеїнів, відновленого глутатіону та каталазу активність.

Результати й обговорення. Встановлено, що протягом 28 днів у сироватці крові та печінці тварин прогресуюче підвищується вміст ТБК-АП. До кінця експерименту вміст ТБК-АП у сироватці крові щурів (доза токсиканта – 30 мг/кг маси тіла) у 5 разів перевищив рівень інтактних щурів. Після отруєння щурів бензоатом натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла щурів у перший тиждень дослідження підвищення цього показника в печінці не було вірогідним. До кінця експерименту він підвищився на 216 %. У цей же термін за застосування дози токсиканта 30 мг/кг вміст ТБК-АП перевищував норму на 268 %. Встановлено, що вміст продуктів ОМП обох фракцій вірогідно ($p \leq 0,05$) зростав у сироватці крові та печінці токсикованих щурів у всі терміни дослідження за використання обох доз бензоату натрію.

У тварин, токсикованих бензоатом натрію, вміст відновленого глутатіону знижувався у всі терміни дослідження як у сироватці крові, так і в печінці щурів порівняно з нормою. Відмічено зниження каталазної активності як у сироватці крові, так і в печінці уражених тварин протягом усього експерименту. Доза бензоату натрію 30 мг/кг була більш токсичною, після її введення в організм щурів відмічено вірогідне зниження каталазної активності в сироватці крові вже з 14-ї доби дослідження, а в печінці – протягом усього експерименту.

Висновки. Експериментально доведено, що введення тваринам бензоату натрію у підвищених дозах (10 та 30 мг/кг маси тіла тварин) активує процеси ліпопероксидації та окиснювальної модифікації протеїнів, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Зареєстровано зниження активності показників антиоксидантної системи захисту організму, що супроводжувалося вірогідним ($p \leq 0,05$) зниженням каталазної активності та вмісту відновленого глутатіону в усі терміни експерименту. Доза бензоату натрію 30 мг/кг маси тіла викликала більш виражені зміни досліджуваних біохімічних показників протягом усього дослідження (28 днів).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бензоат натрію; щури; ліпопероксидація; окиснювальна модифікація протеїнів; окисний стрес; антиоксидантна система.

ВСТУП. Однією з найголовніших потреб людини є харчування. Продукти харчування, які ми споживаємо, постачають енергію для розвитку та життєдіяльності організму, підтримують всі метаболічні процеси

в належному стані, підвищують працездатність людини та її самопочуття. Сучасна харчова промисловість характеризується широким додаванням у продукти харчування найрізноманітніших хімічних домішок, зокрема, як консервант часто використовують Е211 або натрію бензоат [1], який

належить до похідних бензойної кислоти. Він присутній у природі в низькій концентрації у таких продуктах, як чорнослив, журавлина, кориця, гвоздика, яблука, томати та ін. Завдяки своїм властивостям добавка E211 широко використовується в харчовій промисловості як консервант. Незважаючи на твердження різних організацій про «нешкідливість» натрій бензоату, немає жодного факту його позитивного впливу на організм людини [2]. У науковій літературі наведені результати досліджень про вплив натрію бензоату на структуру та функціонування біологічних об'єктів, але вони досить суперечливі. Доведено потужну проокислювальну дію E211 на популяції аеробних дріжджів [3]. Деякі автори вказують, що ця добавка проявляє мутагенний вплив на мітохондріальну ДНК, призводить до пригнічення клітинного дихання та розвитку окисного стресу в клітинах епітелію травного тракту [4].

Натрій бензоат застосовують як консервант не лише в харчових продуктах, але й під час виробництва ліків, косметичних сумішей і шампунів [3; 5]. За офіційними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [6], застосування бензоату натрію в харчовій промисловості обмежено до 0,1 %, а допустима добова норма цього консерванта становить 5 мг/кг на добу. Проте він використовується у значно вищих концентраціях у багатьох харчових продуктах [7].

Відомо, що бензойна кислота нетоксична у своїй органічній формі, проте синтетична її форма в хронічній дозі отруйна для живих організмів. Небезпечним вважається взаємодія бензоату натрію з іншими речовинами, що містяться в продуктах харчування, зокрема з аскорбіновою кислотою. Під час їх взаємодії може утворюватися відомий канцероген – бензол [8]. Останній викликає в організмі анемію, важке пригнічення імунної системи, передракові захворювання крові, лейкемію та порушення репродуктивної функції [9; 10]. Бензоат натрію знижує в плазмі крові вміст тестостерону, гонадотропінів, гормонів щитоподібної залози [11].

В організмі метаболізм бензоату натрію відбувається переважно в клітинах печінки, проте механізми його впливу в хронічній дозі на функціональний стан гепатобілярної системи залишаються не повністю дослідженими. Будь-які зміни в печінці можуть призвести до її дисфункцій, як наслідок, до порушення біотрансформації ксенобіотиків, у тому числі лікарських препаратів. Тому розуміння механізмів метаболічних

змін у печінці за умов введення консервантів допоможе попередити не лише захворювання органів гепатобілярної системи, пов'язаних із неправильним і нераціональним харчуванням, але й знизить токсичність лікарських препаратів, які застосовують під час лікування різних патологій [6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – дослідити вплив підвищених доз бензоату натрію на активність окиснювальних процесів і показники антиоксидантної системи організму щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проведено на білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях із масою тіла 170–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Тварин рандомізували методом випадкової вибірки. Піддослідних щурів розділили на 3 групи. Першу групу становили інтактні щури (6 особин), щури другої групи отримували бензоат натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла (24 особини). Третій групі щурів (24 особини) вводили бензоат натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла. Консервант щури отримували інтрагастрально щоденно у вищевказаних дозах.

Дослідження проводили згідно з вимогами належної лабораторної практики (GLP) та біоетики відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [12].

Тварин піддавали евтаназії під тіопенталовим знеболенням (60 мг/кг). Забір крові проводився із серця тварин. Центрифугували за 3000 об/хв протягом 30 хв. Отриману сироватку крові (надосадову рідину) використовували для проведення досліджень. Печінку (250 мг) використовували для отримання гомогенату за допомогою магнітного гомогенізатора Silent Crusher S після попередньої перфузії з 2,5 мл фізіологічного розчину.

Виводили щурів з експерименту через 7, 14, 21 і 28 днів від початку введення натрію бензоату.

Вплив консерванта на прооксидантно-антиоксидантні процеси у щурів оцінювали за такими показниками: вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [13], продуктів окисної модифікації протеїнів (ОМП) [14], відновленого глутатіону (ВГ) [15] та каталазою активністю (КАТ) [16].

Отримані результати піддавали статистичній обробці за допомогою програми

STATISTICA 13. Для статистичного аналізу результатів використовували параметричні та непараметричні методи оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували середнє арифметичне вибірки (M) та похибку середнього арифметичного (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними значеннями визначали за критерієм Манна – Уїтні. Різницю між значеннями вважали ймовірною, якщо $p < 0,05$ [17].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Поняття оксидативного стресу сприймається як негативне явище, оскільки він розвивається за багатьох патологічних станів. Організм використовує кисень переважно для окисного фосфорилування (оксидазний шлях), а також бере участь у пероксидазному, оксигеназному та вільнорадикальному шляхах метаболізму. До 1–3 % кисню, що споживається легенями, перетворюється на активні форми кисню. Утворення вільних радикалів відбувається внаслідок обмінних процесів дихального ланцюга, фагоцитозу, синтезу простагландинів, цитохрому P450 та ін. Вільні радикали також утворюються під впливом зовнішніх джерел, як-от стрес, особливості харчування, куріння, рентгенівське випромінювання, забруднення повітря, пестициди та промислові хімікати [18].

За отруєнь різного генезу можуть активуватися вільнорадикальні реакції, що призводить до окиснювального стресу. Однією з таких причин можуть бути харчові отруєння, зумовлені широким використанням у продуктах консервантів, барвників і стабілізаторів.

Харчовий консервант бензоат натрію вважають відносно безпечним у допустимих дозах, але він майже не виводиться з організму. За перевищення допустимої норми споживання бензоат натрію токсично діє на печінку й нирки, провокує загострення симптомів астми.

Ми дослідили показники вільнорадикальних реакцій, зокрема продуктів

ліпопероксидації, за введення в організм щурів підвищених доз бензоату натрію (10 мг/кг та 30 мг/кг маси тіла). Встановлено, що протягом 28 днів у сироватці крові тварин прогресуюче підвищується вміст ТБК-АП (табл. 1).

Вірогідні зміни відмічено на 14-ту, 21-шу та 28-му добу дослідження після отруєння щурів натрію бензоатом в дозі 10 мг/кг маси тіла. Із застосуванням токсиканта в дозі 30 мг/кг вірогідне підвищення ($p \leq 0,05$) цього показника спостерігалось у всі терміни дослідження, починаючи із 7-ї доби. До кінця експерименту вміст ТБК-АП у сироватці крові щурів (доза токсиканта – 30 мг/кг маси тіла) у 5 разів перевищив рівень інтактних щурів.

Аналогічне підвищення вмісту продуктів ліпопероксидації спостерігалось і в печінці уражених бензоатом натрію щурів (рис. 1). Після отруєння щурів бензоатом натрію в дозі 10 мг/кг маси тіла щурів у перший тиждень дослідження підвищення цього показника не було вірогідним. До кінця експерименту він підвищився на 216 %. У цей же термін за застосування дози токсиканта 30 мг/кг вміст ТБК-АП перевищував норму на 268 %.

Негативна дія ТБК-АП полягає в тому, що вони зшивають молекули ліпідів і знижують щільність, підвищуючи проникність мембрани. Унаслідок цього порушується фагоцитоз, піноцитоз, клітинна міграція та інші процеси, що призводить до функціональної недостатності органів [19].

Ураження тварин токсичними дозами бензоату натрію супроводжувалося не тільки активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів, але й окисною модифікацією протеїнів (ОМП). Основними індукторами ОМП насамперед є АФО, збільшення вільного заліза, утворення продуктів перекисного окислення ліпідів зі зниженням антиоксидантного захисту організму.

Встановлено, що вміст продуктів ОМП обох фракцій достовірно зростав у сироватці крові та печінці токсикованих щурів у всі

Таблиця 1 – Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові (мкмоль/л) щурів, отруєних підвищеними дозами бензоату натрію, $M \pm m$; $n = 54$

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
інтактні	2,74 ± 0,14			
10 мг/кг маси тіла	3,25 ± 0,19	8,82 ± 0,20*	10,44 ± 0,19*	10,90 ± 0,21*
30 мг/кг маси тіла	3,46 ± 0,13*	11,81 ± 0,42*	13,46 ± 0,36*	14,06 ± 0,31*

Примітка: тут і в наступних таблицях * – вірогідні зміни між інтактними тваринами й ураженими бензоатом натрію.

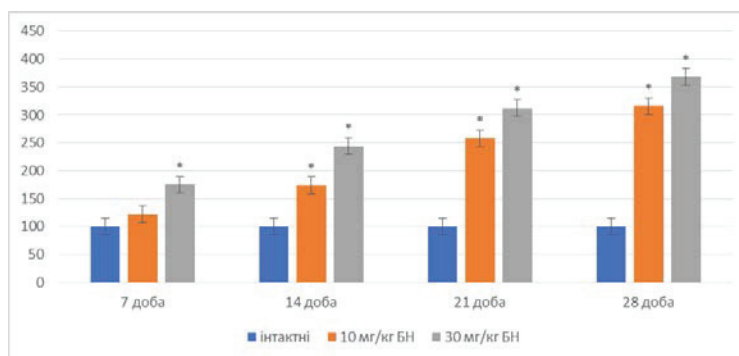


Рис. 1. Вміст ТБК-АП у печінці щурів, уражених підвищеними дозами бензоату натрію, %
Примітка: тут і в наступних рисунках * – вірогідні зміни між інтактними тваринами й ураженими бензоатом натрію.

терміни дослідження з використанням обох доз бензоату натрію. За отруєння токсикантом в дозі 10 мг/кг маси тіла щурів вірогідне підвищення ($p \leq 0,05$) продуктів ОМП нейтрального характеру (2,4-ДНФГ 370) спостерігалось на 14-ту, 21-шу та 28-му добу експерименту. Найбільше зростання цієї фракції відмічено на 28-му добу експерименту за застосування дози бензоату натрію 30 мг/кг. Так, після введення тваринам токсиканта вміст 2,4-ДНФГ 370 у кінцевий термін дослідження зріс у сироватці крові та печінці щурів у 2,3 та 1,8 раза відповідно щодо інтактних тварин (табл. 2).

Вивчення вмісту продуктів ОМП основного характеру (2,4-ДНФГ 430) за отруєння бензоатом натрію в дозі 10 мг/кг показало їх вірогідне збільшення в сироватці крові уражених щурів на 21-шу та 28-му добу дослідження в 1,4 та 1,5 раза відповідно щодо норми (табл. 3).

Доза бензоату натрію 30 мг/кг була токсичною у всі терміни дослідження. У печінці

тварин уражених токсикантом у цій дозі фіксували збільшення вмісту 2,4-ДНФГ(430 нм) у два останні терміни дослідження в 1,5 та 1,6 раза відповідно порівняно з інтактними щурами.

Отже, бензоат натрію у використаних нами дозах призвів до активації вільнорадикальних процесів, зокрема ліпопероксидації та окиснювальної модифікації протеїнів, що зумовлює розвиток оксидативного стресу в організмі щурів. При цьому доза консерванта 30 мг/кг маси тіла проявила більш токсичний вплив на окиснювальні процеси в тканинах тварин.

У нормі утворення вільних радикалів і недоокислених продуктів метаболізму відбувається під час біохімічних реакцій організму безперервно. Баланс підтримується антиоксидантними ензимами, які здатні нейтралізувати молекули з високим окисним потенціалом. Основним внутрішньоклітинним антиоксидантом із потужною детоксикаційною дією є глутатіон [20].

Таблиця 2 – Вміст ОМП (370) у сироватці крові та печінці (мкмоль/г протеїну) щурів, отруєних підвищеними дозами бензоату натрію, $M \pm m$; $n = 54$

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
Сироватка крові				
інтактні	0,118 ± 0,005			
10 мг/кг маси тіла	0,140 ± 0,009	0,151 ± 0,008*	0,211 ± 0,005*	0,232 ± 0,009*
30 мг/кг маси тіла	0,190 ± 0,005*	0,217 ± 0,007*	0,235 ± 0,006*	0,275 ± 0,008*
Печінка				
інтактні	0,193 ± 0,007			
10 мг/кг маси тіла	0,218 ± 0,008	0,261 ± 0,016*	0,287 ± 0,006*	0,313 ± 0,005*
30 мг/кг маси тіла	0,283 ± 0,007*	0,310 ± 0,007*	0,323 ± 0,007*	0,347 ± 0,005*

Таблиця 3 – Вміст ОМП (430) у сироватці крові та печінці (мкмоль/г протеїну) щурів, отруєних підвищеними дозами бензоату натрію, $M \pm m$; $n=54$

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
Сироватка крові				
інтактні	0,198 ± 0,010			
10 мг/кг маси тіла	0,212 ± 0,005	0,230 ± 0,008	0,282 ± 0,008*	0,297 ± 0,007*
30 мг/кг маси тіла	0,250 ± 0,006*	0,308 ± 0,010*	0,333 ± 0,007*	0,380 ± 0,009*
Печінка				
інтактні	0,253 ± 0,007			
10 мг/кг маси тіла	0,258 ± 0,007	0,273 ± 0,011	0,303 ± 0,007*	0,313 ± 0,004*
30 мг/кг маси тіла	0,307 ± 0,007*	0,348 ± 0,008*	0,387 ± 0,007*	0,415 ± 0,004*

Відновлений глутатіон (ВГ) та комплекс ензимів (глутатіонпероксидаза, глутатіонтрансфераза та глутатіонредуктаза) мають здатність пригнічувати процеси ВРО та інактивувати токсичні для організму речовини [21]. ВГ активно підтримує окислювально-відновний потенціал, регулює процеси детоксикації ксенобіотиків ендо- та екзогенного походження, як безпосередньо, так і як субстрат для цілої низки ензимів.

Результати дослідження вмісту ВГ у сироватці крові щурів після отруєння їх різними дозами бензоату натрію наведені в таблиці 4.

Під час визначення вмісту відновленого глутатіону встановлено, що у тварин, токсикованих бензоатом натрію, цей показник знижувався у всі терміни дослідження як у сироватці крові, так і в печінці щурів відносно інтактних щурів. Це може свідчити про ураження печінки, яка є основним місцем синтезу глутатіону, тому в разі порушення функції печінки завжди спостерігається його дефіцит.

З таблиці 4 видно, що доза бензоату натрію 30 мг/кг маси тіла протягом усього експерименту вірогідно знижувала вміст ВГ у сироватці крові щурів і наприкінці дослідження цей показник у 4,2 рази виявився

нижчим за норму. У цей термін після отруєння токсикантом у дозі 10 мг/кг вміст ВГ знизився лише в 1,4 рази.

Отруєння щурів бензоатом натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла призвело до більш вираженого зниження вмісту ВГ у печінці, ніж доза токсиканта 10 мг/кг (рис. 2).

У кінцевий термін експерименту вміст ВГ у печінці після застосування дози БН 30 мг/кг був на 42 % нижчим за такий показник в інтактних тварин, а доза 10 мг/кг маси тіла викликала зниження вмісту ВГ у цей же термін на 29 % порівняно з нормою.

Каталаза – ензим, який бере участь у знешкодженні токсичного для організму гідрогену пероксиду в термінальній стадії вільнорадикального окиснення [22].

Введення бензоату натрію в організм щурів викликало зниження каталазної активності порівняно з нормою як у сироватці крові, так і в печінці піддослідних тварин протягом усього експерименту (табл. 5).

У щурів, які отримували дозу БН 10 мг/кг маси тіла, спостерігалася тенденція до зниження цього показника в сироватці крові, і тільки наприкінці дослідження (28-ма доба) це зниження виявилось вірогідним ($p \leq 0,05$). У печінці зниження каталазної активності за отруєння БН в дозі 10 мг/кг було більш

Таблиця 4 – Вміст відновленого глутатіону в сироватці крові (мкмоль/л) щурів, отруєних підвищеними дозами бензоату натрію, $M \pm m$; $n = 54$

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
інтактні	1,48 ± 0,06			
10 мг/кг маси тіла	1,30 ± 0,07	1,30 ± 0,03	0,99 ± 0,05*	1,06 ± 0,06*
30 мг/кг маси тіла	1,05 ± 0,06*	0,82 ± 0,03*	0,54 ± 0,03*	0,35 ± 0,03*

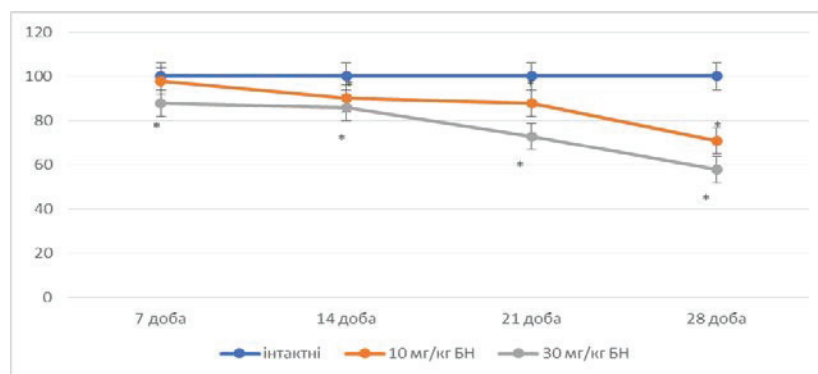


Рис. 2. Вміст відновленого глутатіону в печінці щурів, уражених підвищеними дозами бензоату натрію, %

Таблиця 5 – Каталазна активність у сироватці крові (мккат/л) та печінці (мккат/кг) щурів, отруєних підвищеними дозами бензоату натрію, $M \pm m$; $n = 54$

Групи тварин, доза токсиканта	Терміни дослідження, доби			
	7	14	21	28
Сироватка крові				
інтактні	1,59 ± 0,16			
10 мг/кг маси тіла	1,45 ± 0,09	1,24 ± 0,10	1,17 ± 0,10	1,01 ± 0,06*
30 мг/кг маси тіла	1,31 ± 0,11	1,00 ± 0,06*	0,76 ± 0,06*	0,78 ± 0,07*
Печінка				
інтактні	2,40 ± 0,14			
10 мг/кг маси тіла	1,98 ± 0,16	1,67 ± 0,14*	1,07 ± 0,09*	0,89 ± 0,06*
30 мг/кг маси тіла	1,88 ± 0,10*	1,62 ± 0,07*	0,90 ± 0,09*	0,58 ± 0,05*

вираженим – вірогідні зміни відмічались уже із 14-ї доби експерименту.

Доза БН 30 мг/кг була більш токсичною, після її введення в організм щурів відмічено вірогідне зниження каталазної активності в сироватці крові вже із 14-ї доби дослідження, а в печінці – протягом усього експерименту.

Виявлене нами зниження вмісту відновленого глутатіону та каталазної активності в органах щурів вказує на пригнічення антиоксидантної системи захисту організму та порушення протеїнсинтезувальної функції печінки під дією підвищених доз консерванта.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально доведено, що введення тваринам бензоату натрію у підвищених дозах (10 та 30 мг/кг маси тіла тварин) активує процеси ліпопероксидації та

окиснювальної модифікації протеїнів, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Це підтверджується біохімічними змінами в сироватці крові та печінці щурів: збільшенням у досліджуваних тканинах ТБК-активних продуктів і продуктів ОМП.

2. На тлі ураження щурів бензоатом натрію у підвищених дозах зареєстровано зниження активності антиоксидантної системи захисту організму, що супроводжувалося вірогідним ($p \leq 0,05$) зниженням каталазної активності та вмісту відновленого глутатіону в усі терміни експерименту.

3. Доза бензоату натрію 30 мг/кг маси тіла викликала більш виражені зміни досліджуваних біохімічних показників протягом усього дослідження (28 днів). Це вказує на те, що зі збільшенням дози консерванта та тривалості його застосування підвищується токсичний вплив цієї харчової добавки на організм.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wibbertmann A. Concise International Chemical Assessment Document 26. Benzoic acid and sodium benzoate. A. Wibbertmann, J. Kielhorn, G. Koenecker. Geneva : World Health Organization. 2010. 48 p.
2. Морозова Л. П. Харчова добавка натрій бензоат (E211): безпека застосування в харчовій промисловості та вплив на організм людини. Огляд літератури. *Продовольчі ресурси*. 2023. Т. 11, № 21. С. 103–111. <https://doi.org/10.31073/foodresources2023-21-10>.
3. Ikarashi Y. Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens. Y. Ikarashi, T. Uchino, T. Nishimura *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2010. Vol. 128. P. 85–90.
4. Asejeje F.O. Sodium benzoate induces neurobehavioral deficits and brain oxido-inflammatory stress in male Wistar rats: Ameliorative role of ascorbic acid. F.O. Asejeje, B.O. Ajayi, M.A. Abiola, O. Samuel, G.I. Asejeje, E.O. Ajiboye, A.M. Ajayi. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2022. Vol. 36(5). P. e23010. DOI: 10.1002/jbt.23010.
5. Бавикіна М. Л. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки вагінального гелю. М. Л. Бавикіна, Л. І. Вишневська, Т. П. Осолоченко, В. Л. Мегалінський. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевті*. 2016. № 1. С. 8–13. Режим доступу: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaif>.
6. Кеца О. В. Біохімічні маркери функціонального стану гепатобіліарної системи у сироватці крові щурів за умов впливу бензоату натрію й аскорбінової кислоти. О. В. Кеца, С. С. Макачук, М. М. Марченко. *Фізіол. журн*. 2022. Т. 68, № 6. С. 73–79.
7. Piper J.D. Benzoate and sorbate salts: a systematic review of the potential hazards of these invaluable preservatives and the expanding spectrum of clinical uses for sodium benzoate. J.D. Piper, P.W. Piper. *Comp. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2017. Vol. 16 (5). P. 868–80. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12284>.
8. Femi Francis Oloye. Spectroscopic investigation of the mixture of ascorbic acid and sodium benzoate. *Sci J. Chem.* 2019. Vol. 7 (3). P. 62–66.
9. Noorafshan A. Stereological studies of the effects of sodium benzoate or ascorbic acid on rats' cerebellum. A. Noorafshan, E. Mahboobeh, K. Saied. *Saudi Med. J.* 2014. Vol. 35. P. 1494–500.
10. Khasnavis S. Sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive, upregulates neuroprotective Parkinson disease protein DJ-1 in astrocytes and neurons. S. Khasnavis and K. Pahan. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2012. Vol. 7 (2). P. 424–435. DOI: 10.1007/s11481-011-9286-3.
11. Kehinde O.S. Ascorbic acid and sodium benzoate synergistically aggravates testicular dysfunction in adult Wistar rats. O.S. Kehinde, O.I. Christianah, O.A. Oyetunji *Int. J. Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2018. Vol. 10 (1). P. 39–46.
12. Gross D. Ethics in animal-based research. D. Gross, R. Tolba. *Eur. Surg. Res.* 2015. No. 55 (1–2). P. 43–57. DOI: 10.1159/000377721.
13. Луцзяк В. І. Показники оксидативного стресу. 2. Пероксиди ліпідів. В. І. Луцзяк, Т. В. Багнюкова, Л. І. Лужна. *Укр. біохім. журн*. 2006. № 78 (5). С. 113–119.
14. Дубініна Є. Є. Окиснювальна модифікація протеїнів, їх роль при патологічних станах. Є. Є. Дубініна, А. В. Пустигіна. *Укр. біохім. журн*. 2008. № 80 (6). С. 5–18.
15. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Biochem. Biophys.* 1959. Vol. 82 (1). P. 70–77.
16. Королюк М. А. Метод визначення активності каталази. М. А. Королюк, Л. І. Іванова, І. Г. Майорова. *Лаб. справа*. 1988. № 1. С. 16–19.
17. Jannot A.S. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. A.S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron. *J. Clin. Epidemiol.* 2013. Vol. 66 (3). P. 296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
18. El-Demerdash F.M. Xenobiotics, oxidative stress, and antioxidants / F.M. El-Demerdash, E.M. Tousson, J. Kurzepa, S.L. Habib. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. P. 1–2. DOI: 10.1155/2018/9758951.
19. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem. Biol. Interact.* 2014. Vol. 224. P. 164–75. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.
20. Лихацький П. Г. Дослідження показників ендогенної антиоксидантної системи у щурів, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації. *ScienceRise. Biological science*. 2017. № 5. С. 18–23. DOI: 10.15587/2519-8025.2017.113539.
21. Horvóth E. Compensation of mutation in arabidopsis glutathione transferase (AtGSTU) genes under control or salt stress conditions. E. Horvóth, K. Bela, B. Gallй, R. Riyazuddin, G. Csomor, D. Csenki. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21 (7). P. 2349. DOI: 10.3390/ijms21072349.
22. Лопушинська І. В. Зміни субциркадіанних ритмів показників системи прооксидантно-антиоксидантного захисту нирок щурів при інтоксикації тетрахлорметаном та корекція мелатоніном. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. № 17 (3). С. 63–8. DOI: 10.24061/1727-4338.

REFERENCES

1. Wibbertmann, A., Kielhorn, J., & Koennecker, G. (2010). Concise International Chemical Assessment Document 26. Benzoic acid and sodium benzoate. World Health Organization.
2. Morozova, L.P. (2023). Kharchova dobaivka natrij benzoat (E211): bezpeka zastosuvannya v kharchovij promyslovosti ta vplyv na orhanizm lyudyny. Ohljad literatury [Sodium Benzoate (E211) Food Additive: Safety in Food Industry and Impact on Human Body. Literature Review]. *Food Resources*, 11 (21), 103–111. <https://doi.org/10.31073/foodresources2023-21-10> [in Ukrainian].
3. Ikarashi, Y., Uchino, T., & Nishimura, T. (2010). Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens. *Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 128, 85–90.
4. Asejeje, F.O., Ajayi, B.O., Abiola, M.A., Samuel, O., Asejeje, G.I., Ajiboye, E.O., & Ajayi, A.M. (2022). Sodium benzoate induces neurobehavioral deficits and brain oxido-inflammatory stress in male Wistar rats: Ameliorative role of ascorbic acid. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36 (5), e23010. <https://doi.org/10.1002/jbt.23010>.
5. Bavykina, M.L., Vyshnevskaya, L.I., Osolodchenko, T.P., & Megalinsky, V.L. (2016). Doslidzhennya antymikrobnoyi aktyvnosti konservativ z metoyu rozrobky vahinalnogo hyelyu [Study of antimicrobial activity of preservatives for the purpose of developing a vaginal gel]. *Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsiyi*, 1, 8–13. Retrieved from <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezayf> [in Ukrainian].
6. Ketsa, O.V., Makarchuk, S.S., & Marchenko, M.M. (2022). Biokhimichni markery funktsional'nogo stanu heptobiliarnoyi systemy u syrovatci krvi shchuriv za umov vplyvu benzoatu natriyu i askorbinovoyi kysloty [Biochemical markers of the functional state of the hepatobiliary system in the blood serum of rats exposed to sodium benzoate and ascorbic acid]. *Fiziologichnyy zhurnal*, 68 (6), 73–79 [in Ukrainian].
7. Piper, J.D., & Piper, P.W. (2017). Benzoate and sorbate salts: A systematic review of the potential hazards of these invaluable preservatives and the expanding spectrum of clinical uses for sodium benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16 (5), 868–880. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12284>.
8. Oloye, F.F. (2019). Spectroscopic investigation of the mixture of ascorbic acid and sodium benzoate. *Scientific Journal of Chemistry*, 7 (3), 62–66.
9. Noorafshan, A., Mahboobeh, E., & Saied, K. (2014). Stereological studies of the effects of sodium benzoate or ascorbic acid on rats' cerebellum. *Saudi Medical Journal*, 35, 1494–1500.
10. Khasnavis, S., & Pahan, K. (2012). Sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive, upregulates neuroprotective Parkinson disease protein DJ-1 in astrocytes and neurons. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 7 (2), 424–435. <https://doi.org/10.1007/s11481-011-9286-3>.
11. Kehinde, O.S., Christianah, O.I., & Oyetunji, O.A. (2018). Ascorbic acid and sodium benzoate synergistically aggravates testicular dysfunction in adult Wistar rats. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 10 (1), 39–46.
12. Gross, D., & Tolba, R. (2015). Ethics in animal-based research. *European Surgical Research*, 55 (1–2), 43–57. <https://doi.org/10.1159/000377721>.
13. Lushchak, V.I., Bahniukova, T.V., & Luzhna, L.I. (2006). Pokaznyky oksynyvalnogo stresu. 2. Peroksydy lipidyv [Markers of oxidative stress. 2. Lipid peroxides]. *Ukrainskyj bikhimichnyy zhurnal*, 78 (5), 113–119 [in Ukrainian].
14. Dubynina, Y.Y., & Pustygina, A.V. (2008). Okysnyvalna modifikatsiya protejiniv, yikh rol pry patologichnykh stanakh [Oxidative modification of proteins, their role in pathological conditions]. *Ukrainskyj bikhimichnyy zhurnal*, 80 (6), 5–18 [in Ukrainian].
15. Ellman, G.L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82 (1), 70–77.
16. Korolyuk, M.A., Ivanova, L.I., & Mayorova, I.H. (1988). Metod vyznachennia aktyvnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. *Lab. sprava – Laboratory Work*, 1, 16–19 [in Ukrainian].
17. Jannot, A.S., Agoritsas, T., & Gayet-Ageron, A. (2013). Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66 (3), 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.jcline>.
18. El-Demerdash, F.M., Tousson, E.M., Kurzepa, J., & Habib, S.L. (2018). Xenobiotics, oxidative stress, and antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 9758951, 1–2. <https://doi.org/10.1155/2018/9758951>.
19. Lushchak, V.I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>.
20. Lykhatskyi, P.H. (2017). Doslidzhennia pokaznykiv endohennoi antyoksydantnoi systemy u shchuriv, urazhenykh natriiui nitrytom na tli tiutiunovoi intoksykatsii [Study of indicators of the endogenous antioxidant system in rats affected by sodium nitrite against the background of tobacco intoxication]. *ScienceRise. Biological Science*, 5, 18–23. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2017.113539> [in Ukrainian].
21. Horv6th, E., Bela, K., Gall6, B., Riyazuddin, R., Csomor, G., & Csenki, D. (2020). Compensation of mutation in arabidopsis glutathione transferase (AtGSTU) genes under control or salt stress conditions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (7), 2349. <https://doi.org/10.3390/ijms21072349>.
22. Lopushynska, I.V. (2018). Zminy subtsyrkadiannykh rytmiv pokaznykiv systemy prooksydantno-antyoksydantnoho zakhystu nyrok shchuriv pry intoksykatsii tetkhloormetanom ta korektsiia melatoninom [Changes in subcircadian rhythms of the renal prooxidant-antioxidant protection system in rats under tetrachloromethane intoxication and melatonin correction]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and Experimental Pathology*, 17 (3), 63–68. <https://doi.org/10.24061/1727-4338> [in Ukrainian].

Адреса для листування: yaroshenko@tdmu.edu.ua

INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS IN RATS POISONED BY HIGH DOSES OF SODIUM BENZOATE

Summary

Introduction. The scientific literature contains the results of studies on the effect of the food preservative sodium benzoate on the structure and functioning of biological objects, but they are quite contradictory. According to official data from the World Health Organization (WHO), the use of sodium benzoate in the food industry is limited to 0.1%, and the permissible daily intake of this preservative is 5 mg/kg per day. However, it is used in much higher concentrations in many food products, medicines, and cosmetics. The powerful pro-oxidant effect of sodium benzoate has been proven on aerobic yeast populations.

The aim of the study – to investigate the effect of increased doses of sodium benzoate on the activity of oxidative processes and indicators of the antioxidant system of the rat body.

Research methods. The study was conducted on white male rats with a body weight of 170–180 g, which were kept on a standard diet of the vivarium of the I. Ya. Gorbachevsky National Medical University. The experimental rats were divided into 3 groups. The first group consisted of intact rats, the rats of the second group received sodium benzoate at a dose of 10 mg/kg of body weight. The third group of rats was administered sodium benzoate at a dose of 30 mg/kg of body weight. The rats received the preservative intragastrically daily in the above doses. The study was conducted in accordance with the requirements of good laboratory practice (GLP) and bioethics in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals. The animals were euthanized under thiopental anesthesia. Rats were removed from the experiment 7, 14, 21 and 28 days after the start of sodium benzoate administration. The content of TBA-active products, oxine modification of proteins, reduced glutathione and catalase activity were studied in blood serum and liver homogenate.

Results and Discussion. It was found that within 28 days the content of TBK-AP progressively increases in the blood serum and liver of animals. By the end of the experiment, the content of TBK-AP in the blood serum of rats (dose of toxicant 30 mg/kg body weight) exceeded the level of intact rats by 5 times. After poisoning rats with sodium benzoate at a dose of 10 mg/kg body weight of rats in the first week of the study, an increase in this indicator in the liver was not probable. By the end of the experiment, it increased by 216%. During the same period, when using a dose of toxicant 30 mg/kg, the content of TBK-AP exceeded the norm by 268%. It was found that the content of OMP products of both fractions significantly ($p \leq 0.05$) increased in the blood serum and liver of poisoned rats at all times of the study when using both doses of sodium benzoate. In animals poisoned with sodium benzoate, the content of reduced glutathione decreased at all times of the study both in the blood serum and in the liver of rats compared to the norm. A decrease in catalase activity was noted both in the blood serum and in the liver of affected animals throughout the experiment. The dose of sodium benzoate 30 mg/kg was more toxic, after its administration to the rat body, a significant decrease in catalase activity was noted in the blood serum from the 14th day of the study, and in the liver throughout the experiment.

Conclusions. It has been experimentally proven that administration of sodium benzoate to animals in increased doses (10 and 30 mg/kg of body weight of animals) activates the processes of lipoperoxidation and oxidative modification of proteins, which leads to the development of oxidative stress. A decrease in the activity of the body's antioxidant defense system was registered, which was accompanied by a significant ($p \leq 0.05$) decrease in catalase activity and the content of reduced glutathione at all times of the experiment. A dose of sodium benzoate of 30 mg/kg of body weight caused more pronounced changes in the studied biochemical parameters throughout the study (28 days).

KEY WORDS: sodium benzoate; rats; lipoperoxidation; oxidative modification of proteins; oxidative stress; antioxidant system.

Х. Ю. Парцей, Т. П. Максимчук, Г. М. Ерстенюк, Г. В. Токарик, Б. В. Валішкевич,
С. В. Шурашівська, Л. Д. Курас
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВПЛИВ ЕНЕРГЕТИЧНОГО НАПОЮ НА ЕНЗИМНУ АКТИВНІСТЬ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ

Вступ. Сучасний ринок енергетичних напоїв стрімко зростає, пропонуючи споживачам швидкий спосіб підвищення фізичної та розумової працездатності. Проте, незважаючи на їхню популярність, залишається відкритим питання щодо впливу цих напоїв на біохімічні процеси в організмі, зокрема на систему антиоксидантного захисту.

Мета дослідження – дослідити вплив енергетичного напою на ензимну активність антиоксидантного захисту плазми крові щурів.

Методи дослідження. Експериментальне дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар з масою тіла 150–220 г, які утримувалися у віварії ІФНМУ. Щурів розподілили на п'ять груп: контрольна група – здорові тварини, які отримували лише стандартний раціон і питну воду; друга група – щури, які споживали енергетичний напій упродовж 30 днів, із забором матеріалу на 1-шу добу після завершення експерименту; третя група – тварини, які споживали енергетичний напій упродовж 30 днів, із забором матеріалу на 10-ту добу після завершення експерименту; четверта група – щури, які споживали енергетичний напій 30 днів, із забором матеріалу на 20-ту добу після завершення експерименту; п'ята група – тварини, які отримували енергетичний напій 30 днів, із забором матеріалу на 30-ту добу після завершення експерименту. Енергетичний напій *Вип* вводили щоденно *per os* за допомогою поїлок упродовж 30 днів. Дозування напою розраховували з урахуванням маси тіла (на 1 кг) та коефіцієнта видової специфічності для щурів. Забір крові для отримання плазми здійснювали під наркозом (внутрішньом'язове введення тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг) шляхом декапітації на 1-шу, 10-ту, 20-ту та 30-ту добу після завершення введення напою. Супероксиддисмутазу (СОД) активність в плазмі крові визначали за методикою Чеварі, каталазу (КАТ) активність, активність церулоплазміну та насиченість трансферину – за методикою Бабенка.

Результати й обговорення. Отримані дані свідчать, що за умов споживання енергетичного напою спостерігається збільшення СОД та КАТ активностей у плазмі крові впродовж всіх періодів експерименту порівняно з інтактними тваринами. Водночас спостерігалось зниження насиченості трансферину на 1-шу добу на 8 % та підвищення у всі наступні періоди експерименту, зокрема на 10-ту добу – на 64 % ($p < 0,001$), на 20-ту добу – на 59 % ($p < 0,001$), на 30-ту добу – на 47 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками інтактних тварин, а також зниження активності церулоплазміну на 1-шу добу на 41 % ($p < 0,001$) та підвищення на 10-ту добу – на 20 % ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 18 % ($p < 0,05$), на 30-ту добу – на 13 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками інтактних тварин

Висновки. Вживання енергетичного напою призводить до активації процесів вільнорадикального окиснення в плазмі крові, що проявляється зниженням активності неферментативних антиоксидантів – трансферину та церулоплазміну – на першу добу після завершення споживання. Водночас підвищення активності каталази та супероксиддисмутази відразу після припинення вживання напою вказує на адаптивну реакцію організму, спрямовану на нейтралізацію оксидативного стресу шляхом посиленого синтезу антиоксидантних ферментів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: енергетичний напій; плазма крові; щури; трансферин; церулоплазмін; супероксиддисмутаза; каталаза.

ВСТУП. Сучасний світ диктує швидкий темп життя, де кожен день – це низка завдань, дедлайнів та викликів. У таких умовах втостає постійним супутником, а необхідність бути продуктивним – обов'язковою умовою для досягнення успіху. Одним із популярних «рішень» для боротьби з втостою стали енергетичні напої. Вони рекламуються як

ідеальний спосіб швидко підвищити рівень енергії, покращити концентрацію та витривалість. На полицях магазинів можна побачити різноманітні бренди, що пропонують «швидке рішення» для боротьби з виснаженням.

Споживачі – студенти під час сесій, водії під час довгих подорожей, офісні працівники перед важливими завданнями або спортсмени перед інтенсивними тренуваннями – активно користуються енергетичними

© Х. Ю. Парцей, Т. П. Максимчук, Г. М. Ерстенюк,
Г. В. Токарик, Б. В. Валішкевич, С. В. Шурашівська,
Л. Д. Курас, 2025

напоями, щоб підтримати свій темп і продуктивність. За даними Statista [1], глобальний обсяг продажів енергетичних напоїв досяг понад 60 мільярдів доларів США, а прогнозований щорічний приріст становить близько 7 %.

Попри їхню популярність, питання безпеки енергетичних напоїв залишається дуже дискусійним. Деякі дослідження вказують на короточасну користь, як-от підвищення уваги та працездатності, тоді як інші акцентують увагу на потенційних ризиках для здоров'я, зокрема для серцево-судинної та нервової систем [2].

Європейське агентство з безпеки харчових продуктів [3] повідомляє, що близько 68 % підлітків регулярно вживають енергетичні напої, майже 24 % споживачів перевищують рекомендовані дози кофеїну. Зі свого боку, Американська академія педіатрії [4] наголошує, що енергетичні напої взагалі не повинні вживатися дітьми та підлітками через їх негативний вплив на серцевий ритм і артеріальний тиск. Енергетичні напої містять кофеїн, таурин, вітаміни групи В, цукор і різноманітні стимулятори, які діють як «поштовх» для організму. Однак важливо розуміти, що цей ефект є короточасним і може супроводжуватися побічними реакціями, як-от підвищений артеріальний тиск, прискорене серцебиття, безсоння та тривожність, залежність від стимуляторів. Ба більше, вживання енергетичних напоїв у поєднанні з алкоголем або під час фізичного навантаження значно підвищує ризик для здоров'я [5]. Важливо розуміти, що проблема не обмежується лише окремими країнами – це глобальне явище. Урядові організації, а саме FDA (Управління з контролю за продуктами та ліками США), EFSA (Європейське агентство з безпеки харчових продуктів) та ВООЗ (Всесвітня організація охорони здоров'я), активно досліджують і регулюють ринок енергетичних напоїв.

Постійне зростання популярності ЕН створює серйозну необхідність у вивченні їх довготривалого впливу на організм, зокрема на антиоксидантну систему, яка є критично важливою для боротьби зі шкідливими активними формами кисню (АФК) [6].

Антиоксидантний захист організму забезпечує стабільність клітинних мембран, ДНК та протеїнів, нейтралізуючи активні форми кисню (АФК) та попереджаючи оксидативний стрес, який, зі свого боку, є одним з основних чинників старіння, запалень і розвитку хронічних захворювань, включно

із серцево-судинними захворюваннями, діабетом і нейродегенеративними змінами [7].

Енергетичні напої містять компоненти, які можуть мати як позитивний, так і негативний вплив на антиоксидантний захист, зокрема: кофеїн – сприяє утворенню активних форм кисню за метаболізму [8]; вуглеводи – надмірне споживання глюкози може призводити до оксидативного стресу й утворення кінцевих продуктів глікації (AGEs) [9]; таурин – може мати антиоксидантні властивості, але його ефективність залежить від концентрації [10]; вітаміни групи В – беруть участь у регуляції клітинного метаболізму, але їх надлишок може мати побічні ефекти.

Антиоксидантний захист організму – це багаторівнева система, що охоплює як ферментативні, так і неферментативні компоненти, які забезпечують нейтралізацію активних форм кисню (АФК) і запобігають розвитку оксидативного стресу [11]. Основними ферментами цього захисту є супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза (КАТ), тоді як важливими неферментативними компонентами – трансферин, церулоплазмін, вітаміни Е, С, каротини.

Супероксиддисмутаза (СОД) каталізує дисмутацію супероксидного аніону (O_2^-) у перекис водню (H_2O_2) та молекулярний кисень (O_2). Це перший етап антиоксидантного захисту, який запобігає пошкодженню клітинних мембран, ДНК та протеїнів активними формами кисню [12]. Далі перекис водню розкладається за допомогою каталази (КАТ), яка перетворює H_2O_2 на воду (H_2O) та кисень (O_2), запобігаючи його накопиченню й подальшому перетворенню на високотоксичні гідроксильні радикали [13].

Трансферин (Tf) є глікопротеїном, який транспортує іони Fe^{2+} у плазмі крові. Його антиоксидантна функція полягає у зв'язуванні іонів вільного заліза, що запобігає їх участі в реакції Фентона, яка призводить до утворення гідроксильних радикалів ($OH\cdot$) [14].

Церулоплазмін (ЦП) – поліфункціональний білок плазми крові що синтезується в печінці, зв'язує і транспортує іони міді, попереджуючи прооксидантну дію вільних іонів. Також ЦП бере участь в окисненні Fe^{2+} до Fe^{3+} , полегшуючи його зв'язування з трансферином [15], нейтралізує супероксидні радикали та інгібує процеси перекисного окислення ліпідів.

Вивчення впливу енергетичних напоїв на антиоксидантний захист є не лише науково важливим, а й практично значущим для

громадського здоров'я. Результати таких досліджень можуть допомогти розробити стратегії для мінімізації ризиків, пов'язаних зі споживанням цих напоїв, а також забезпечити споживачів прозорою та достовірною інформацією про потенційні наслідки для здоров'я.

Таким чином, комплексний підхід до вивчення ферментативних (СОД, каталаза) та неферментативних (трансферин, церулоплазмін) компонентів антиоксидантного захисту дає змогу краще зрозуміти механізми дії енергетичних напоїв на організм.

Мета дослідження – дослідити вплив енергетичного напою на ензимну активність антиоксидантного захисту плазми крові щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальне дослідження проводили на білих щурах лінії Вістар з масою тіла 150–220 г, які утримувалися у віварії ІФНМУ. Під час біохімічного аналізу суворо дотримувалися етичних і законодавчих стандартів, що регулюють утримання, годування та проведення маніпуляцій над тваринами. Зокрема, дослідження відповідало вимогам Європейської конвенції про гуманне поводження з лабораторними тваринами (Страсбург, 18.03.1986), наказу «Про заходи щодо вдосконалення організації роботи з експериментальними тваринами» та «Загальним принципом експериментів на тваринах», затвердженим Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), а також Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2010 р.).

Тварин утримували групами по 5 щурів у клітках за стандартних умов освітлення, температурного режиму, збалансованого раціону харчування та вільного доступу до води. Щурів розподілили на п'ять груп: контрольна група – здорові тварини, які отримували лише стандартний раціон і питну воду; друга група – щури, які споживали енергетичний напій упродовж 30 днів, із забором матеріалу на 1-шу добу після завершення експерименту; третя група – тварини, які споживали енергетичний напій упродовж 30 днів, із забором матеріалу на 10-ту добу після завершення експерименту; четверта група – щури, які споживали енергетичний напій 30 днів, із забором матеріалу на 20-ту добу після завершення експерименту; п'ята група – тварини, які отримували енергетичний напій 30 днів, із забором матеріалу на 30-ту добу після завершення експерименту.

Енергетичний напій Burn вводили щоденно per os за допомогою поїлок упродовж 30 днів. На час приймання напою тварин утримували в індивідуальних клітках. Дозування напою розраховували з урахуванням маси тіла (на 1 кг) та коефіцієнта видової специфічності для щурів. Зважування проводили перед початком дослідження та щотижня на кожному етапі експерименту.

Забір крові для отримання плазми здійснювали під наркозом (внутрішньом'язове введення тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг) шляхом декапітації на 1-шу, 10-ту, 20-ту та 30-ту добу після завершення введення напою. У плазмі крові КАТ активність визначали шляхом відношення каталазного числа до кількості еритроцитів у 1 мл крові і виражали в ум. од. за методом, який базується на вимірюванні кількості пероксиду водню, що розщеплюється в каталазній реакції [16]; СОД активність визначали за рівнем гальмування процесу відновлення нітросинього тетразолію у присутності НАДН і феназинметасульфату [17]. Визначення активності церулоплазміну та насиченість трансферину проводили за методом Бабенка Г. О. [18]. Одержані цифрові дані статистично обраховували з використанням програми STATISTICA 7 з урахуванням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Підтримання гомеостазу організму в цілому визначається станом антиоксидантного захисту. У зв'язку із цим нами проведено вивчення супероксиддисмутазної та каталазної активностей. СОД у плазмі крові як первинний антиоксидант підтримує та контролює рівень вільних радикалів і таким чином створює умови для нормального використання кисневого середовища організму. Каталаза, зі свого боку, забезпечує розщеплення перекису водню, запобігаючи його токсичному впливу на клітини. Дослідження активності цих ензимів дає змогу оцінити ефективність антиоксидантного захисту плазми крові та ступінь оксидативного стресу в організмі. Отримані дані свідчать про достовірне збільшення СОД активності в плазмі крові на всіх періодах експерименту, зокрема на 1-шу добу – на 50 % ($p < 0,001$), на 10-ту добу – на 45 % ($p < 0,001$), на 20-ту добу – на 42 % ($p < 0,001$), на 30-ту добу – на 36 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками контрольних значень (рис. 1). Після відміни споживання енергетичного напою спостерігалось незначне зниження СОД активності порівняно з показниками 1-ї доби.

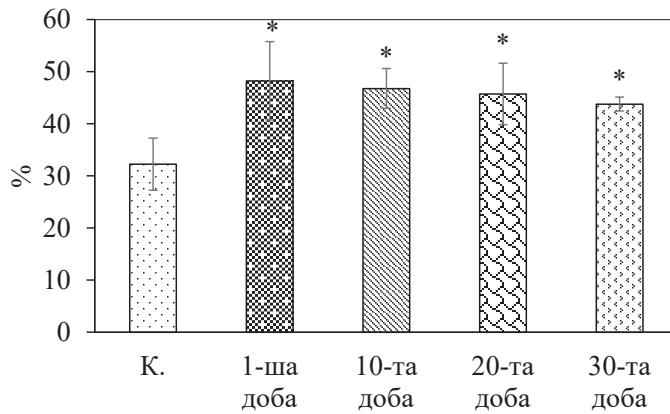


Рис. 1. Вплив енергетичного напою на супероксиддисмутазну активність плазми крові щурів
Примітка: * – $p < 0,001$ – достовірність порівняно з показниками контролю.

Каталаза є вискоєфективним ферментом, що не потребує енергетичних витрат для активації і разом із СОД та іншими антиоксидантними ферментами забезпечує захист організму від високотоксичних кисневих радикалів. Отримані результати дослідження свідчать про зміни в КАТ активності. Нами встановлено, що під дією енергонапою спостерігається збільшення КАТ активності в плазмі крові, особливо на 1-шу добу – на 26 % ($p < 0,001$), на 10-ту добу – на 16 % ($p < 0,001$), на 20-ту добу – на 13 % ($p < 0,001$), на 30-ту добу – на 4 % порівняно з контрольною групою (рис. 2). Після відміни енергетика спостерігається зниження ензимної активності на 10-ту, 20-ту та 30-ту добу спостереження – на 8, 7 та 17 % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з показниками 1-ї доби.

Окрему увагу приділено вивченню впливу енергетичного напою на ферментативну ланку антиоксидантного захисту, зокрема

щодо насиченості трансферину в плазмі крові щурів. Результати дослідження дають змогу визначити можливі зміни у транспорті заліза й оцінити потенційні ризики, пов'язані зі споживанням енергетичних напоїв. Нами встановлено, що за умов споживання енергетичного напою спостерігалось зниження насиченості трансферину на 1-шу добу на 8 % та підвищення у всі наступні періоди експерименту, зокрема: на 10-ту добу – на 64 % ($p < 0,001$), на 20-ту добу – на 59 % ($p < 0,001$), на 30-ту добу – на 47 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками інтактних тварин (рис. 3). Дефіцит або дисфункція трансферину може призвести до підвищення рівня вільного заліза, що стимулює утворення активних форм кисню та посилює оксидативний стрес.

Після завершення приймання енергетика спостерігалось поступове зростання рівня насиченості трансферину: на 10-ту добу – на

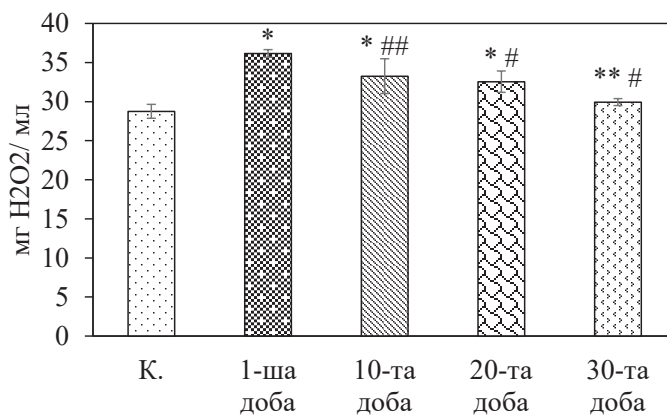


Рис. 2. Вплив енергетичного напою на каталазну активність плазми крові щурів
Примітки: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$ – достовірність порівняно з показниками контролю; # – $p < 0,001$, ## – $p < 0,05$ – достовірність порівняно з показниками 1-ї доби.

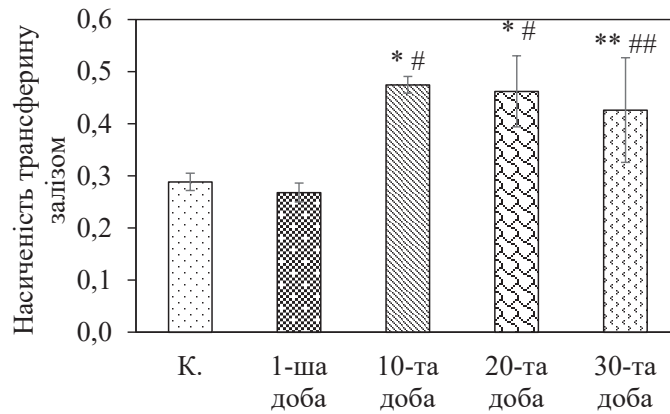


Рис. 3. Вплив енергетичного напою на насиченість трансферину в плазмі крові щурів

Примітки: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$ – достовірність порівняно з показниками контролю; # – $p < 0,001$, ## – $p < 0,05$ – достовірність порівняно з показниками 1-ї доби.

83 % ($p < 0,001$), на 20-ту добу – на 71 % ($p < 0,001$), на 30-ту добу – на 58 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками 1-ї доби.

Активність церулоплазміну, як важливого білка, що виконує антиоксиданту роль, може бути чутливою до різних фізіологічних та екологічних факторів, зокрема до впливу зовнішніх агентів, як-от енергетичні напої. Отримані результати вказують, що за умов споживання енергетичного напою спостерігається зниження активності церулоплазміну на 1-шу добу на 41 % ($p < 0,001$) та підвищення на 10-ту добу – на 20 % ($p < 0,05$), на 20-ту добу – на 18 % ($p < 0,05$), на 30-ту добу – на 13 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками інтактних тварин (рис. 4). Зниження активності церулоплазміну асоціюється зі збільшенням вільних іонів заліза та порушенням антиоксидантного балансу.

Після завершення приймання енергетика спостерігалось поступове зростання активності церулоплазміну: на 10-ту добу – на 102 % ($p < 0,001$), на 20-ту добу – на 100 % ($p < 0,001$), на 30-ту добу – на 91 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками 1-ї доби.

На сьогодні існує значна кількість досліджень, які демонструють як позитивний, так і негативний вплив енергетичних напоїв на антиоксидантний захист. Зокрема, у дослідженні Wang et al. [19] було показано, що короткотривале вживання енергетичних напоїв призводить до підвищення СОД та КАТ активностей, що може розглядатися як адаптивна реакція на оксидативний стрес. Однак тривале вживання цих напоїв призводить до виснаження СОД і КАТ активностей, а також до зниження рівня трансферину та церулоплазміну в плазмі крові. Це може вказувати на перевантаження антиоксидантної

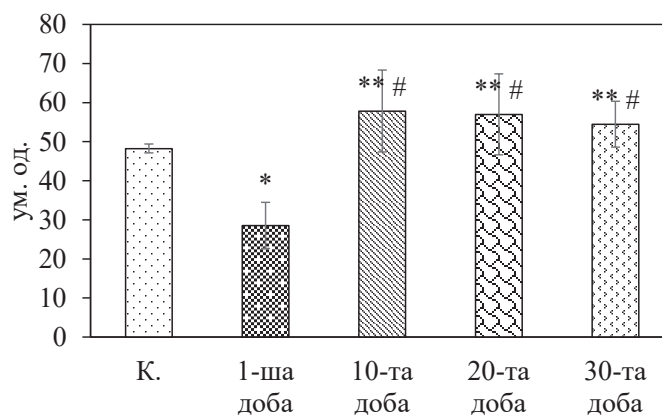


Рис. 4. Вплив енергетичного напою на активність церулоплазміну плазми крові щурів

Примітки: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$ – достовірність порівняно з показниками контролю; # – $p < 0,001$ – достовірність порівняно з показниками 1-ї доби.

системи та посилення процесів окислювального пошкодження клітин. Дослідження останніх років показують, що енергетичні напої можуть впливати на активність як ферментативних, так і неферментативних компонентів антиоксидантного захисту.

Отримані результати узгоджуються з попередніми дослідженнями [20], у яких вивчали вплив енергетичного напою на антиоксидантний захист еритроцитів, які одними з перших реагують на різні зовнішні впливи, було показано підвищення СОД та КАТ активностей, що може бути обумовлено збільшенням чисельності «ранніх» форм периферичних клітин, здатних до активного білкового синтезу. Такий процес можна

тракувати як адаптивну відповідь, що призводить до стимуляції синтезу антиоксидантних ензимів.

ВИСНОВКИ. Аналіз одержаних результатів вказує на активацію процесів вільнорадикального окиснення в плазмі крові експериментальних тварин, які споживали енергонапій, про що свідчить зниження активності неферментативної ланки захисту – трансферину та церулоплазміну на 1-шу добу після завершення приймання енергетика. Збільшення активності КАТ та СОД у плазмі крові відразу після завершення споживання можна розглядати як адаптивний синтез цих антиоксидантних ензимів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Statista. Global energy drink market size and growth forecast. Statista; 2023.
2. Wassef B, Kohansieh M, Makaryus AN. Effects of energy drinks on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*. Baishideng Publishing Group Inc. 2017;9(1):796–806. <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v9.i11.796>.
3. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015;13(5):4102.
4. American Academy of Pediatrics (AAP). Energy drinks: Health risks for children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(6):1182–1189.
5. Ugwuja EI. Biochemical Effects of Energy Drinks Alone or in Combination with Alcohol in Normal Albino Rats. *Adv Pharm Bull*. 2014;4(1):69–74.
6. Ayuob N, ElBeshbeishy R. Impact of energy drinks on the structure of stomach and pancreas of Albino rats. Can Omega -3 provide a protection? *Pub Lib Sci One*. 2016;11(2):e0149191.
7. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–67.
8. Obochi GO, Amali OE, Ochalefu DO. Effect of Melatonin and Caffeine Interaction on Caffeine Induced Oxidative Stress and Sleep Disorders. *Nig J Physiol Sci*. 2010;25:17–24.
9. Eltahir HM, Alamri G, Alamri A, Aloufi A, Nazmy M, Elbadawy H, et al. The metabolic disorders associated with chronic consumption of soft and energy drinks in rats*. *Acta Biochimica Polonica. Polskie Towarzystwo Biochemiczne (Polish Biochemical Society)*;19 березня 2020. http://dx.doi.org/10.18388/abp.2020_2914.
10. Caine JJ, Geraciotti TD. Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2016;83(12):895–904. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.15050>.
11. Sharma D, Sangha GK. Triazophos induced oxidative stress and histomorphological changes in liver

and kidney of female albino rats. *Pestic Biochem Physiol*. 2014;110:71–80.

12. Zhang Y, Wang L, Li M. Impact of antioxidant enzymes on oxidative stress regulation in energy drink consumption. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(4):e22783.

13. Nguyen K, Lee J, Park S. Catalase activity and oxidative stress levels after chronic energy drink intake in rodents. *Free Radic Res*. 2020;54(5):441–450.

14. Gkouvatso K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin in antioxidant defense. *Biochim Biophys Acta*. 2022;1869(8):140607.

15. Khan F, Ahmad N, Ahmed S. Role of ceruloplasmin in oxidative stress and energy drink-induced toxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6634792. <https://doi.org/10.1155/2021/6634792>.

16. Парцей ХЮ, Артиш МБ, Литвинюк НІ, Слободян ЗО, Ерстенюк АМ. Стан еритроцитарних мембран та гематологічні індекси щурів за умов споживання енергетичного напою. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017;5:188–191. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.05.188>.

17. Гуранич СП, Воронич-Семченко НМ. Дослідження показників антиоксидантної системи та енергетичного обміну у щурів із інсулінорезистентністю, обтяженою йододефіцитом. *Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія*. 2018;2(82):56–63.

18. Гуранич СП, Воронич-Семченко НМ, Гуранич ТВ. Прооксидантноантиоксидантний статус пульпи зубів та слизової оболонки ротової порожнини щурів із експериментальним йододефіцитом та інсулінорезистентністю. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017;2(4):16–20.

19. Wang R, Zhou Q, Li D. Long-term consumption of energy drinks alters antioxidant enzyme activity and iron metabolism in rats. *Food Chem Toxicol*. 2022;165:113094. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113094>.

20. Partsei KYu, Ersteniuk HM, Shkurashivska SV, Kindrat I.P, Senchiy VM. Status of pro- and antioxidant system of rats under conditions of energy drink consumption. *World of Medicine and Biology*. 2023;1(83):218–223. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-218-223>.

REFERENCES

1. Statista (2023). Global energy drink market size and growth forecast. Statista.
2. Wassef, B., Kohansieh, M. & Makaryus, A.N. (2017). Effects of energy drinks on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*. Baishideng Publishing Group Inc, 9 (1),796–806. <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v9.i11.796>.
3. European Food Safety Authority (EFSA) (2015). Scientific opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*, 13 (5), 4102.
4. American Academy of Pediatrics (AAP) (2011). Energy drinks: Health risks for children and adolescents. *Pediatrics*, 127 (6), 1182–1189.
5. Ugwuja, E.I. (2014). Biochemical Effects of Energy Drinks Alone or in Combination with Alcohol in Normal Albino Rats. *Adv Pharm Bull*, 4 (1), 69–74.
6. Ayuob, N., ElBeshbeishy, R. (2016). Impact of energy drinks on the structure of stomach and pancreas of Albino rats. Can Omega -3 provide a protection? *Pub Lib Sci One*, 11 (2), e0149191.
7. Mittal, M., Siddiqui, M.R., Tran, K., Reddy, S.P. & Malik, A.B. (2014). Reactive Oxygen Species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*, 20 (7),1126–67.
8. Obochi, G.O., Amali, O.E. & Ochalefu, D.O. (2010). Effect of Melatonin and Caffeine Interaction on Caffeine Induced Oxidative Stress and Sleep Disorders. *Nig J Physiol Sci*, 25,17–24.
9. Eltahir, H.M., Alamri, G., Alamri, A., Aloufi, A., Nazmy, M., Elbadawy, H., et al. (2020). The metabolic disorders associated with chronic consumption of soft and energy drinks in rats*. *Acta Biochimica Polonica*. Polskie Towarzystwo Biochemiczne (Polish Biochemical Society). http://dx.doi.org/10.18388/abp.2020_2914.
10. Caine, J.J., Geraciotti, T.D. (2016). Taurine, energy drinks, and neuroendocrine effects. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 83 (12), 895–904. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.15050>.
11. Sharma, D., Sangha, G.K. (2014). Triazophos induced oxidative stress and histomorphological changes in liver and kidney of female albino rats. *Pestic Biochem Physiol*, 110,71–80.
12. Zhang, Y., Wang, L. & Li, M. (2021). Impact of antioxidant enzymes on oxidative stress regulation in energy drink consumption. *J Biochem Mol Toxicol*, 35 (4), e22783.
13. Nguyen, K., Lee, J. & Park, S. (2020). Catalase activity and oxidative stress levels after chronic energy drink intake in rodents. *Free Radic Res*, 54 (5), 441–450.
14. Gkouvatso, K., Papanikolaou, G. & Pantopoulos, K. (2022). Regulation of iron transport and the role of transferrin in antioxidant defense. *Biochim Biophys Acta*, 1869 (8),140607.
15. Khan, F., Ahmad, N. & Ahmed, S. (2021). Role of ceruloplasmin in oxidative stress and energy drink-induced toxicity. *Oxid Med Cell Longev*, 6634792. <https://doi.org/10.1155/20/663479>.
16. Partsei, Kh. Yu., Artysh, M.B., Lytvyniuk, N.I., Slobodian, Z.O. & Ersteniuk, A.M. (2017). Stan erytrotsytnykh membran ta hematolohichni indeksy shchuriv za umov spozhyvannia enerhetychnoho napoiu [The state of erythrocyte membranes and hematological indices of rats under the conditions of energy drink consumption]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 5, 188–191. <https://doi.org/10.26693/jmbs02.05.188> [in Ukrainian].
17. Huranych, S.P., Voronych-Semchenko, N.M. (2018). Doslidzhennia pokaznykiv antyoksydantnoi systemy ta enerhetychnoho obminu u shchuriv iz insulinorezystentnistiu, obtiazhenoiu yododefitsytom [Study of antioxidant system and energy metabolism indicators in rats with insulin resistance aggravated by iodine deficiency]. *Ekspyrym. ta klinich. fiziolohiia i biokhimiia*, 2 (82), 56–63 [in Ukrainian].
18. Huranych, S.P., Voronych-Semchenko, N.M. & Huranych, T.V. (2017). Prooksydantnoantyoksydantnyi status pulpy zubiv ta slyzovoi obolonky rotovoi porozhnyny shchuriv iz eksperymentalnym yododefitsytom ta insulinorezystentnistiu [Prooxidant-antioxidant status of dental pulp and oral mucosa of rats with experimental iodine deficiency and insulin resistance]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 2 (4), 16–20 [in Ukrainian].
19. Wang, R., Zhou, Q. & Li, D. (2022). Long-term consumption of energy drinks alters antioxidant enzyme activity and iron metabolism in rats. *Food Chem Toxicol*, 165,113094. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113094>.
20. Partsei, Kh.Yu., Ersteniuk, H.M., Shkurashivska, S.V., Kindrat, I.P. & Senchiiy, V.M. (2023). Status of pro- and antioxidant system of rats under conditions of energy drink consumption. *World of Medicine and Biology*, 1 (83), 218–223. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-218-223>.

Адреса для листування: hrustuna012y@gmail.com

Kh. Yu. Partsei, T. P. Maksymchuk, G. M. Ersteniuk, G. V. Tokaryk, B. V. Valishkevych,
S. V. Shkurashivska, L. D. Kuras
IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

INFLUENCE OF ENERGY DRINK ON THE ENZYMIC ACTIVITY OF THE ANTIOXIDANT STATE OF RAT BLOOD PLASMA

Summary

Introduction. The modern market for energy drinks is growing rapidly, offering consumers a quick way to increase physical and mental performance. However, despite their popularity, the question of the impact of these drinks on biochemical processes in the body, in particular on the antioxidant defense system, remains open.

The purpose of the study was to investigate the effect of energy drink on the enzymatic activity of antioxidant defense in rat blood plasma.

Research methods. The experimental study was conducted on white Wistar rats weighing 150–220 g, which were kept in the vivarium of the IFNMU. The rats were divided into five groups: control group – healthy animals that received only a standard diet and drinking water; second group – rats that consumed an energy drink for 30 days, with sampling on day 1 after the experiment; third group – animals that consumed an energy drink for 30 days, with sampling on day 10 after the experiment; group four – rats that consumed the energy drink for 30 days, with sampling on day 20 after the end of the experiment; group five – animals that received the energy drink for 30 days, with sampling on day 30 after the end of the experiment. The energy drink “Burn” was administered daily per os using drinkers for 30 days. The dosage of the drink was calculated taking into account body weight (per 1 kg) and the coefficient of species specificity for rats. Blood samples for plasma were taken under anesthesia (intramuscular injection of sodium thiopental at a dose of 60 mg/kg) by decapitation on the 1st, 10th, 20th, and 30th day after the end of the drink administration. Superoxide dismutase (SOD) activity in blood plasma was determined by the Chevary method, catalase (CAT) activity, ceruloplasmin activity, and transferrin saturation by the Babenko method.

Conclusion. Energy drink consumption leads to the activation of free radical oxidation processes in blood plasma, which is manifested by a decrease in the activity of non-enzymatic antioxidants – transferrin and ceruloplasmin – on the first day after consumption. At the same time, an increase in the activity of catalase and superoxide dismutase immediately after cessation of the drink indicates an adaptive reaction of the body aimed at neutralizing oxidative stress through increased synthesis of antioxidant enzymes.

KEY WORDS: energy drink; blood plasma; rats; transferrin; ceruloplasmin; superoxide dismutase; catalase.

ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ СТАФІЛОКОКОВОЇ ПЕРСИСТЕНЦІЇ НА ЕТІОЛОГІЮ ГОСТРОГО ТОНЗИЛІТУ

Вступ. Запалення мигдаликів є одним із найпоширеніших захворювань верхніх дихальних шляхів серед дорослих і дітей. Бактеріологічні дослідження мазків із горла пацієнтів із гострим тонзилітом виявляють полімікробні асоціації, що включають *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тощо. Основним бактеріальним збудником залишається стрептокок групи А, проте у більшості випадків гострий тонзиліт має вірусну етіологію. Визначення збудника є важливим етапом у виборі оптимальної тактики лікування.

Мета – дослідити роль колонізації *S. aureus* в етіології запалення мигдаликів та оцінити її частоту серед пацієнтів із бактеріальними і вірусними інфекціями ротоглотки.

Методи дослідження. Обстежено 52 пацієнтів із симптомами тонзиліту, які звернулися у центр первинної медико-санітарної допомоги. Вік пацієнтів – від 18 до 57 років (медіана – 24). Діагноз встановлювали за уніфікованим клінічним протоколом. Визначення збудника проводили за допомогою експрес-тестів і бактеріологічного методу. Проведено порівняння двох груп: група 1 ($n = 37$) – без виявленого *S. aureus*, група 2 ($n = 15$) – із його наявністю.

Результати й обговорення. Позитивний результат стрептококового тесту виявлено у 9,61% пацієнтів, вірусні інфекції – у 65,38%, негативні результати – у 20,01%. Бактеріологічне дослідження підтвердило *S. aureus* у 28,8% випадків. *S. aureus* частіше траплявся у пацієнтів без визначеного збудника (ДВШ = 2,86; 95% ДІ: 0,76–10,70). Виявлено тенденцію до частішого виявлення *Strep_A* у пацієнтів із *S. aureus* (13,3% проти 8,1%), хоча статистично значущих відмінностей не зафіксовано (ДВШ = 1,74; 95% ДІ: 0,26–11,66).

Висновки. *S. aureus* частіше траплявся у пацієнтів без встановленого збудника інфекції, що може свідчити про його потенційну роль у патогенезі тонзиліту. Вірусні ко-інфекції, особливо аденовірус та RSV, асоціювалися з нижчими показниками *S. aureus*.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бактерії; віруси; зів; запалення мигдалин; імунохроматографічні тести; *Staphylococcus aureus*.

ВСТУП. Стафілококове носійство є поширеним явищем серед здорових людей, у разі якого *Staphylococcus aureus* може бути присутнім на шкірі або в носоглотці без проявів інфекції. У деяких випадках за певних умов (ослаблення імунітету, травми, операції) цей мікроорганізм може стати патогенним і спричинити захворювання, зокрема гострий тонзиліт [1; 2; 3].

Стрептококи групи А є основним бактеріальним збудником запалення мигдалин серед дорослих і дітей. Хоча це інфекційне захворювання є одним із найпоширеніших, з приводу якого консультують педіатри та лікарі первинної медичної допомоги, лише у відносно невеликого відсотка пацієнтів (20–30% дітей і 5–9% дорослих) тонзиліт викликаний бактеріями групи А стрептококів за Ленсвільдом. Мигдалики є частиною лімфатичної системи і можуть запалюватися у разі інфікування бактеріями

чи вірусами. Хоча тонзиліт, як правило, є самообмежуваним захворюванням, здебільшого можуть утворюватися абсцеси, які потребують хірургічного втручання для виведення гною, що накопичився. Кілька сотень різних видів бактерій і вірусів присутні в ротоглотці. Через складні взаємодії наявної мікробіоти немає чіткої різниці між комменсальними та потенційно патогенними мікроорганізмами. Відомо, що під час бактеріологічних досліджень мазків з горла пацієнтів з гострим тонзилітом були виявлені полімікробні асоціації, які зазвичай включали стрептококи групи А, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та бактерії родів: *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Veillonella* [4]. Етіологія повторних випадків гострого тонзиліту досі є предметом дискусій, незважаючи на численні дослідження. Тоді як один тип бактерії, а саме Стрептококи групи А, можуть спричинити гострий тонзиліт,

вважається, що повторні випадки гострого тонзиліту спричинені різними мікроорганізмами, зокрема такими як *S. aureus* та *H. influenzae*. *S. aureus* є одним із найчастіших збудників в етіології тонзиліту, а актуальність його вивчення зумовлена його антимікробною стійкістю та персистенцією у внутрішніх тканинах мигдалин [5]. F.A. Meier та інші вказують, що *Streptococcus dysgalactiae*, *Arcanobacterium haemolyticum* [6] і *Fusobacterium necrophorum* можуть бути також збудниками гострого тонзиліту [7; 8]. Однак здебільшого гострий тонзиліт спричиняють віруси, насамперед риновіруси, аденовіруси та коронавіруси, рідше – віруси грипу та парагрипу, а також вірус Епштейна-Барр (викликає мононуклеоз). Відрізнити бактеріальну інфекцію від вірусної складно, що призводить до невідповідного використання антимікробних засобів та до розвитку резистентності у бактерій щодо антимікробних засобів [9]. Швидке діагностичне тестування на патогени є привабливим рішенням, однак щодо бактерій є певні труднощі, зокрема отримання клінічного матеріалу для проведення тестування, а також неможливість відрізнити колонізаційні мікроорганізми від тих, що викликають захворювання [9; 10]. Перевагою швидких тестів на антиген є можливість проведення їх у місцях надання медичної допомоги, що робить їх невід'ємним діагностичним інструментом [11]. Що було підтверджено у дослідженні, проведеному у Скандинавських країнах у центрах надання первинної медичної допомоги, щодо чутливості і специфічності застосування швидких стрептококових тестів для виявлення стрептококового фарингитонзиліту та зручного їх використання, та продемонстровано 92% цінність таких тестів та зручність їх для пацієнтів [12]. На сьогодні кількість публікацій, що містять дані про виявлення бактеріального походження тонзиліту та використання швидких тестів для визначення етіологічного збудника гострого тонзиліту у дорослих пацієнтів, недостатня, частина з них суперечлива, що лягло в основу цього напряму досліджень.

Мета – дослідити роль колонізації *S. aureus* в етіології запалення мигдаликів та оцінити її частоту серед пацієнтів із бактеріальними і вірусними інфекціями ротоглотки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 52 пацієнтів із симптомами тонзиліту, які звернулися у центр первинної медико-санітарної допомоги. Вік пацієнтів – від 18 до 57 (MEDI-ANA – 24), серед яких було 51,9% (27 осіб) жінок та 48,1% (25 осіб) чоловіків. Діагноз

встановлювали за уніфікованим клінічним протоколом [13]. Визначення збудника інфекції проводили за допомогою експрес-тестів на виявлення стрептокока групи А (Strep_A), вірусів грипу A/B (Influenzavirus A/ B), аденовірусів (Adenoviridae), Ковід-19 (COVID-19), респіраторно-синцитіального вірусу (RSV) та бактеріологічного методу дослідження. Тести проводив лікар під час огляду пацієнта. Тестовий набір був придбаний пацієнтом. Важливим етапом у проведенні тесту є ознайомлення з інструкцією від виробника, а також здійснення забору матеріалу. Забір проводиться стерильним тампоном, який є у комплекті, із задньої стінки глотки, мигдаликів та інших запалених ділянок. Під час процедури забору важливо не торкатися інших ділянок у ротовій порожнині. Експрес імунохроматографічні тести бокового потоку для виявлення антигенів вірусів та стрептокока групи А базуються на взаємодії антигена збудника з моноклональними антитілами. Результатом позитивної реакції є забарвлена лінія у тестовій зоні мембранної служки, негативний результат – відсутність такої лінії. Матеріалом для бактеріологічного дослідження слугували мазки з ротоглотки, забір яких проводили окремим стерильним тампоном. Транспортування матеріалу здійснювали відповідно до вимог щодо доставки клінічного матеріалу [14]. Матеріал досліджували мікробіологічним методом з використанням жовтково-сольового агару, кров'яного агару для виявлення стафілококів та стрептококів. Подальшу ідентифікацію виділених мікроорганізмів (морфологічні, тинкторіальні, культуральні та біохімічні властивості) та оцінку їх клінічної значущості проводили (можливу роль у розвитку патології або бактеріоносійство) загальноприйнятими методами [15; 16; 17]. Дослідження проводилось згідно з рекомендаціями, викладеними у конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, з урахуванням етичних принципів Гельсінської конвенції Всесвітньої медичної асоціації щодо участі людей у дослідженнях та відповідно до наказу МОЗ України від 23 вересня 2009 р. № 690 та вимог Комісії з біоетики Національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Усі пацієнти підписали інформаційну згоду про участь у дослідженні. Пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від виявлення бактерій золотистого стафілококу: група 1 – 37 пацієнтів, у яких не виявлено *S. aureus*; група 2 – 15 пацієнтів, в яких виявлено *S. aureus*.

Дані були зібрані та зведені у таблиці та представлені у відсотках та пропорціях.

Нормальність розподілу отриманих даних визначали за тестом Колмогорова-Смирнова. Модель логістичної регресії використовували для оцінки діагностичного відношення шансів (ДВШ) та 95% довірчих інтервалів (ДІ). Ця модель була скоригована з урахуванням типів антигенів (аденовіруси, респіраторно-синциціальний вірус, віруси грипу А/В, COVID-19, стрептокок групи А), які спричиняють інфекцію. Пацієнти були згруповані відповідно до виявлених антигенів, а референтною групою визначено «недіагностовані» зразки. Додатково було проведено групування пацієнтів за наявністю *S. aureus* у тих, кому діагностовано тонзиліт. Математичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програмного забезпечення MS Excel 2016 (Microsoft Office, США).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У пацієнтів, що звернулися до лікаря із симптомами гострого тонзиліту, після проведених імунохроматографічних тестів було виявлено 9,61% позитивних результатів стрептокового тесту, 65,38% – вірусних та 20,01% були негативними. Дослідження отриманих мазків з ротоглотки бактеріологічним методом підтвердили позитивний результат стреп-тесту, також у 28,8% пацієнтів було виявлено бактерії *S. aureus* (рис. 1).

У пацієнтів 1 групи частіше були виявлені антигени Adenoviridae (аденовірусів) – 30,0% та значна частка позитивних тестів припала на результати з виявлення RSV(респіраторно-сенсивіального) вірусів – 19%, та майже в рівній кількості Influenzavirus A/B (вірусів

грипу А/В) – 13% та COVID-19 (Ковід-19) – 11%. Серед позитивних результатів тестів вірусної етіології найбільше було виявлено антигенів Adenoviridae (аденовірусів) – 44,44%, RSV (респіраторно-сенсивіального) вірусів та Influenzavirus A/B (вірусів грипу А/В) по 25,0% кожного та 5,55% – COVID-19 (Ковід-19). Аналіз результатів тестів у другій групі продемонстрував незначне переважання позитивних результатів на виявлення антигенів Influenzavirus A/B – 20% порівняно з іншими вірусними збудниками, зокрема антигенів вірусів Adenoviridae (13%) та у рівних частках RSV, COVID-19 по 7% відповідно. Щодо недіагностованого перебігу захворювання у групі 2 частка становила 40%, а у групі 1 – 19% від усіх досліджуваних зразків.

Проведено оцінку частоти виявлення *S. aureus* у пацієнтів із тонзилітом на основі результатів імунохроматографічних тестів та бактеріологічного дослідження мазків із глотки. Для оцінки зв'язку між наявністю *S. aureus* та різними інфекційними агентами було проведено аналіз двох груп пацієнтів: група 1 – пацієнти, у яких *S. aureus* не було виявлено (n=37); група 2 – пацієнти, у яких *S. aureus* було виявлено (n=15). Використовуючи модель логістичної регресії, розраховано діагностичне відношення шансів (ДВШ) із 95% довірчими інтервалами (ДІ) для кожної групи, з референтною групою «недіагностовано» (табл. 1).

Отримані результати свідчать, що в пацієнтів із *S. aureus* частка інфікування *Strep_A* була вищою (13,3% у групі 2 проти 8,1% у групі 1), що відображається у ДВШ = 1,74 (95% ДІ:

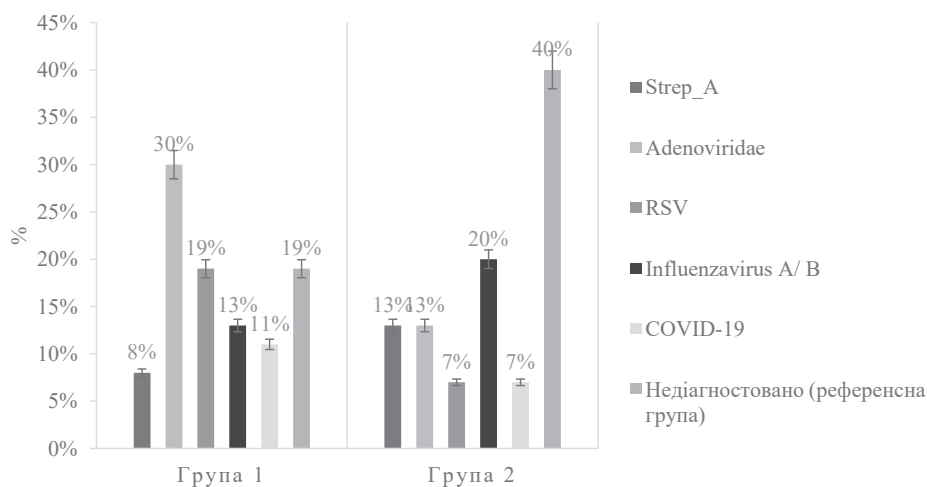


Рис. 1. Результати імунохроматографічних тестів на визначення антигенів у хворих залежно від виявлення *S. aureus*

Таблиця 1 – Оцінка частоти виявлення *S. aureus* у пацієнтів із тонзилітом

	Антигени швидких тестів					
	Strep_A	Adeno- viridae	RSV	Influenza- virus A/B	COVID-19	Недіагносто- вано (референсна група)
Група 1 (n=37)	3	11	7	5	4	7
Група 2 (n=15)	2	2	1	3	1	6
ДВШ (Відн. до «Недіаг- ностован.»)	1.74	0.36	0.31	1.6	0.59	2.86
ДІ, 95 %	0,26–11,66	0,07–1,89	0,03–2,73	0,33–7,75	0,06–5,75	0,76–10,70

Примітка: 95% СІ: Якщо довірчий інтервал не включає 1, результат статистично значущий.

0,26–11,66). Однак широкий довірчий інтервал вказує на відсутність статистично значущої різниці між групами. Навпаки, у пацієнтів, у яких *S. aureus* не було виявлено, частіше траплялися аденовірусні інфекції (29,7% у групі 1 проти 13,3% у групі 2). Це відобразилося у ДВШ = 0,36 (95% ДІ: 0,07–1,89), що може вказувати на нижчу ймовірність ко-інфекції *S. aureus* при аденовірусній етіології. Подібна тенденція спостерігалася і для респіраторно-синцитіального вірусу (18,9% у групі 1 проти 6,7% у групі 2), що відобразилося у ДВШ = 0,31 (95% ДІ: 0,03–2,73). З іншого боку, у пацієнтів із *S. aureus* частіше виявляли віруси грипу A/B (20% у групі 2 проти 13,5% у групі 1), що відобразилося у ДВШ = 1,6 (95% ДІ: 0,33–7,75). Серед пацієнтів із COVID-19 також простежувалася тенденція до меншої частоти ко-інфекції *S. aureus* (6,7% у групі 2 проти 10,8% у групі 1), що відобразилося у ДВШ = 0,59 (95% ДІ: 0,06–5,75). Референтна група, що включала пацієнтів без виявленого конкретного інфекційного агента, мала вищий ризик виявлення *S. aureus* (40% у групі 2 проти 18,9% у групі 1), що відобразилося у ДВШ = 2,86 (95% ДІ: 0,76–10,70).

Аналіз показав, що у пацієнтів із підтвердженою бактеріальною етіологією (особливо *Strep_A*) ймовірність виявлення *S. aureus* була підвищеною, тоді як у пацієнтів із вірусними

інфекціями (аденовірус, RSV, COVID-19) цей показник був нижчим. Найвищий рівень виявлення *S. aureus* спостерігався серед пацієнтів, у яких не було визначено специфічного інфекційного агента, що може свідчити про особливу мікробіоту таких пацієнтів або недостатню діагностику супутніх інфекцій. Бактеріальні ко-інфекції у разі вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів є відносно рідкісними, що підтверджує наші результати щодо низької частоти ко-інфекцій *S. aureus* у разі вірусних інфекцій [18; 19]. Загалом, наші результати підкреслюють важливість точного мікробіологічного діагностування для оптимізації лікування пацієнтів із тонзилітом та пов'язаними ускладненнями.

ВИСНОВКИ. Виявлення *S. aureus* частіше трапляється у пацієнтів, у яких не встановлено конкретний вірусний або бактеріальний збудник, що може вказувати на можливу асоціацію з неідентифікованими бактеріальними інфекціями. Пацієнти з аденовірусною та респіраторно-синцитіальною інфекцією мали нижчі показники ко-інфекції *S. aureus*, хоча ці результати не є статистично значущими через широкі довірчі інтервали. Частота ко-інфекції *S. aureus* у пацієнтів із грипом A/B була дещо вищою, проте рівень достовірності результатів залишається низьким.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chmielowiec-Korzeniowska A., Tymczyna L., Wlazło Ł., Nowakowicz-Dębek B., Trawińska B. *Staphylococcus aureus* carriage state in healthy adult population and phenotypic and genotypic properties of isolated strains. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020. 37(2). 184–189. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94837>.
2. Mertz D., Frei R., Periat N., Zimmerli M., Battegay M., Fльскiger U., Widmer A.F. Exclusive *Staphylococcus aureus* Throat Carriage: At-Risk Populations. *Arch Intern Med.* 2009. 169(2). 172–178. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.536>.
3. Nilsson P., Ripa T. *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. *Journal of clinical microbiology.* 2006. 44(9). 3334–3339. <https://doi.org/10.1128/JCM.00880-06>.
4. Yeoh Y. K., Chan M. H., Chen Z., Lam E. W. H., Wong P. Y., Ngai C. M., ... Hui M. The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health.* 2019. 19(1). 275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
5. Cavalcanti V. P., Camargo L. A., Moura F. S., Fernandes E. J.M., Lamaro-Cardoso, J., Braga C. A.D. S.B., Andriй M. C. P. *Staphylococcus aureus* in tonsils of patients with recurrent tonsillitis: prevalence, susceptibility profile, and genotypic characterization. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases.* 2019. 23(1), 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.12.003>.
6. Meier F. A., Centor R. M., Graham L. Jr., Dalton H. P. Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med.* 1990. 150(4). 825–9.
7. Andersen C., Greve T., Reinholdt K. B., Kjaerulf A. M. G., Udholm, N., Khalid V., ... Klug, T. E. Bacterial findings in patients referred to hospital for the treatment of acute tonsillitis with or without peritonsillar phlegmon. *BMC infectious diseases.* 2023. 23(1). 439. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08420-8>.
8. Kјжrulf A. M., Thomsen M. K., Ovesen T., Klug T. E. Clinical and biochemical characteristics of patients with *Fusobacterium necrophorum*-positive acute tonsillitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015. 272(6). 1457–63. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3535-7>.
9. Dedeoglu B. E., Tanner A. R., Brendish N. J., Moyses H. E., Clark T. W. Comparison of two rapid host-response tests for distinguishing bacterial and viral infection in adults with acute respiratory infection. *J Infect.* 2024. 89(6). 106360. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106360>.
10. Wi D., Choi S. H. Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel).* 2021 16. 8(7). 599. <https://doi.org/10.3390/children8070599>.
11. Basile K., Kok J., Dwyer D. E. Point-of-care diagnostics for respiratory viral infections. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018. 18(1). 75–83. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1419065>.
12. Sлwlvik U. Ш., Boija E. E., Ekvall S., Jabbour A., Breivik A. C., Nordin G., Sandberg S. Performance and user-friendliness of the rapid antigen detection tests QuickVue Dipstick Strep A test and DIAQUICK Strep A blue dipstick for pharyngotonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in primary health care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021. 40(3). 549–558. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04034-z>.
13. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тонзиліт. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylyit.pdf (дата звернення: 30.11.2024).
14. Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Адаптовані для України групою експертів МОЗ України. URL: https://shdm.school/protocols/urinary_tract_infections/3594/3601 (дата звернення: 30.11.2024).
15. Boone D. R., Castenholz R. W., Garrity G. M. *Bergey's Manual of systematic bacteriology. Volume One: The Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic Bacteria.* Springer : New York, NY., 2012. P. 2083.
16. Biology. LibreTexts. 22A: Identification of *Staphylococcus* Species, 2016. URL: [tps://bio.libretexts.org/Learning_Objects/Laboratory_Experiments/Microbiology_Labs/Microbiology_Labs_I/22A%3A_Identification_of_Staphylococcus_Species](https://bio.libretexts.org/Learning_Objects/Laboratory_Experiments/Microbiology_Labs/Microbiology_Labs_I/22A%3A_Identification_of_Staphylococcus_Species) (дата звернення: 30.11.2024).
17. Климнюк С. І., Ситник І. О., Ширококов В. П. *Практична мікробіологія : навчальний посібник.* Вінниця : Нова Книга, 2018. 576 с.
18. Gowrishankar S., Thenmozhi R., Balaji K., Pandian S.K. Emergence of methicillin-resistant, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* among patients associated with group A Streptococcal pharyngitis infection in southern India. *Infect Genet Evol.* 2013. 14. 383–9. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.01.002>.
19. Danstrup C. S., Klug T. E. Low rate of co-infection in complicated infectious mononucleosis. *Dan Med J.* 2019. 66(9). A5564.

REFERENCES

- Chmielowiec-Korzeniowska, A., Tymczyna, L., Wlazlo, Ł., Nowakowicz-Dębek, B., & Trawińska, B. (2020). *Staphylococcus aureus* carriage state in healthy adult population and phenotypic and genotypic properties of isolated strains. *Postepy Dermatol Alergol*, 37(2), 184-189. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94837>.
- Mertz D., Frei R., Periat, N., Zimmerli, M., Battegay, M., Fliickiger, U., & Widmer, A.F. (2009). Exclusive *Staphylococcus aureus* Throat Carriage: At-Risk Populations. *Arch Intern Med*, 169(2), 172-178. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.536>.
- Nilsson P., & Ripa, T. (2006). *Staphylococcus aureus* throat colonization is more frequent than colonization in the anterior nares. *Journal of clinical microbiology*. 44(9). 3334-3339. <https://doi.org/10.1128/JCM.00880-06>.
- Yeoh, Y.K., Chan, M.H., Chen, Z., Lam, E.W.H., Wong, P.Y., Ngai, C.M., ... Hui, M. (2019). The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*, 19 (1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0956-5>.
- Cavalcanti, V.P., Camargo, L.A., Moura, F.S., Fernandes, E.J.M., Lamaro-Cardoso, J., Braga, C.A.D.S.B., & Andriy, M.C.P. (2019). *Staphylococcus aureus* in tonsils of patients with recurrent tonsillitis: prevalence, susceptibility profile, and genotypic characterization. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 23(1), 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.12.003>.
- Meier, F.A., Centor, R.M., Graham, L. Jr., Dalton, H.P. (1990). Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med*, 150(4), 825-9.
- Andersen C., Greve T., Reinholdt, K.B., Kjaerulff, A.M.G., Udholm, N., Khalid V., Klug, T.E. Bacterial findings in patients referred to hospital for the treatment of acute tonsillitis with or without peritonsillar phlegmon. *BMC infectious diseases*, 23(1), 439. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08420-8>.
- Kjærulff, A.M., Thomsen, M.K., Ovesen, T., & Klug, T.E. (2015). Clinical and biochemical characteristics of patients with *Fusobacterium necrophorum*-positive acute tonsillitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272(6), 1457-63. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3535-7>.
- Dedeoglu, B.E., Tanner. A.R., Brendish, N.J., Moyses, H.E., & Clark, T.W. (2024). Comparison of two rapid host-response tests for distinguishing bacterial and viral infection in adults with acute respiratory infection. *J. Infect*, 89(6), 106360. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106360>.
- Wi, D., & Choi, S.H. (2021). Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel)*. 16. 8(7). 599. <https://doi.org/10.3390/children8070599>.
- Basile K., Kok J., Dwyer D.E. (2018). Point-of-care diagnostics for respiratory viral infections. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018. 18(1). 75-83. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1419065>.
- Swlvik, U.Ш., Boija, E.E., Ekvall, S., Jabbour, A., Breivik, A.C., Nordin, G., Sandberg, S. Performance and user-friendliness of the rapid antigen detection tests QuickVue Dipstick Strep A test and DIAQUICK Strep A blue dipstick for pharyngotonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in primary health care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021. 40(3). 549-558. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04034-z>.
- Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical car]. (2021). Tonzylyt. [Tonsillitis]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylyt.pdf [in Ukrainian].
- Nastanovy na zasadakh dokazovoi medytsyny. Stvoreni DUODECIM Medical Publications, Ltd. Adaptovani dlia Ukrainy hrupoiu ekspertiv MOZ Ukrainy [Set up ambushes of evidence-based medicine. Created by DUODECIM Medical Publications, Ltd. Adapted for Ukraine by a group of experts from the Ministry of Health of Ukraine]. Retrieved from: https://shdm.school/protocols/urinary_tract_infections/3594/3601 [in Ukrainian].
- Boone, D.R., Castenholz, R.W., & Garrity, G.M. (2021) *Bergey's Manual of systematic bacteriology. Volume One: The Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic Bacteria*. Springer: New York, NY.
- Reynolds, J. (2016). Biology. LibreTexts. 22A: Identification of *Staphylococcus* Species. Retrieved from: https://bio.libretexts.org/Learning_Objects/Laboratory_Experiments/Microbiology_Labs/Microbiology_Labs_/22A%3A_Identification_of_Staphylococcus_Species.
- Klymniuk, S.I., Sytnyk, I.O., & Shyrobokov, V.P. (2018). *Praktychna mikrobiolohiia [Practical Microbiology]: First Handbook*. Vinnytsia: New Book [in Ukrainian].
- Gowrishankar, S, Thenmozhi R., Balaji, K., Pandian, S.K. (2013). Emergence of methicillin-resistant, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* among patients associated with group A Streptococcal pharyngitis infection in southern India. *Infect Genet Evol.*, 14, 383–9. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.01.002.
- Danstrup, C.S., & Klug, T.E. (2019). Low rate of co-infection in complicated infectious mononucleosis. *Dan Med J*, 66(9), A5564.

Адреса для листування: kravecni@tdmu.edu.ua

DIAGNOSTIC APPROACHES AND CLINICAL ASPECTS OF THE IMPACT OF STAPHYLOCOCCAL PERSISTENCE ON THE ETIOLOGY OF ACUTE TONSILLITIS

Summary

Introduction. Tonsillitis is one of the most common upper respiratory tract diseases in both adults and children. Bacteriological studies of throat swabs from patients with acute tonsillitis reveal polymicrobial associations, including *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. Group A streptococcus remains the primary bacterial pathogen; however, most cases of acute tonsillitis are viral in origin. Identifying the etiological agent is crucial for selecting an optimal treatment strategy.

The Aim of the Study – to investigate the role of *S. aureus* colonization in the etiology of tonsillitis and assess its prevalence among patients with bacterial and viral infections of the oropharynx.

Research Methods. A total of 52 patients with tonsillitis symptoms who visited a primary healthcare center were examined. The patients' ages ranged from 18 to 57 years (median – 24). The diagnosis was established following a standardized clinical protocol. Pathogen identification was performed using rapid antigen tests and bacteriological culture. Patients were divided into two groups: Group 1 ($n = 37$) – without *S. aureus* detection, and Group 2 ($n = 15$) – with *S. aureus* presence.

Results and Discussion. A positive streptococcal test was found in 9.61% of patients, viral infections in 65.38%, and negative results in 20.01%. Bacteriological analysis confirmed *S. aureus* in 28.8% of cases. *S. aureus* was more frequently detected in patients without an identified pathogen (OR = 2.86; 95% CI: 0.76–10.70). Strep_A was detected more frequently in patients with *S. aureus* (13.3% vs. 8.1%), though the difference was not statistically significant (OR = 1.74; 95% CI: 0.26–11.66).

Conclusions. *S. aureus* was more frequently found in patients without a confirmed bacterial or viral pathogen, suggesting a potential role in the pathogenesis of tonsillitis. Viral co-infections, particularly adenovirus and RSV, were associated with lower *S. aureus* detection rates.

KEY WORDS: bacteria; viruses; tonsillitis; inflammation; rapid tests; *Staphylococcus aureus*.

А. В. Охмак, М. І. Марущак
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДОГРАМИ У ХВОРИХ З COVID-19 АСОЦІЙОВАНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ТА ОБЛІТЕРУЮЧИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК

Вступ. Пневмонія, асоційована з COVID-19, часто супроводжується значними порушеннями ліпідної панелі. Ці зміни, ймовірно, мають багатофакторну природу і полягають у прямому впливі вірусу на клітини господаря, запальній реакції та порушенні регуляції імунної системи.

Мета роботи – проаналізувати показники ліпідної панелі у хворих з COVID-19 асоційованою пневмонією та облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок (ОАСНК) залежно від тяжкості пневмонії.

Методи та матеріали. У цьому дослідженні було проведено ретроспективний аналіз медичної документації 235 хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні. Пацієнтів поділили на три групи залежно від тяжкості пневмонії. Кожну групу поділили на дві підгрупи залежно від наявності / відсутності ОАСНК.

Результати й обговорення. У хворих на COVID-19 асоційовану пневмонію II класу ризику летального наслідку за пневмонії та облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок виявляються вірогідно вищі концентрації загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та нижчі – холестеролу ліпопротеїнів високої щільності порівняно з такою ж групою без облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Аналіз показників ліпідограми в пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією, а також з коморбідним облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок виявив статистично значущу більшість пацієнтів із нормальною концентрацією загального холестеролу в усіх досліджуваних групах, незалежно від категорії складності пневмонії. При цьому варто відмітити у більшого відсотка пацієнтів II та III груп із коморбідним перебігом COVID-19 пневмонії та ОАСНК підвищені значення загального холестеролу порівняно з хворими з пневмонією без ОАСНК.

Встановлено вірогідне зростання відсотка осіб з підвищеною концентрацією триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та зниженою концентрацією холестеролу ліпопротеїнів високої щільності з коморбідним перебігом COVID-19 асоційованої пневмонії та облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок порівняно з даними груп без атеросклерозу в міру прогресування категорії складності пневмонії.

Висновки. Поєднання COVID-19 асоційованої пневмонії та облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок поглиблює вираженість дисліпідемії, яка прогресує в міру зростання категорії складності пневмонії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: COVID-19; пневмонія; атеросклероз судин нижніх кінцівок; дисліпідемія; коморбідність.

ВСТУП. Глобально пандемія COVID-19 призвела до понад 704 млн підтверджених випадків захворювання та понад 7 млн зареєстрованих смертей станом на кінець квітня 2025 року [1]. Хоча точна частка цих випадків, що прогресують до пневмонії, варіює, вона становить значний тягар, особливо серед госпіталізованих осіб. Дослідження, проведене під час початкової хвилі в Мадриді, Іспанія, показало рівень смертності 9,86 % серед пацієнтів, госпіталізованих із пневмонією, асоційованою з COVID-19 [2]. Крім того, встановлено, що у 96 % госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 спостерігалася

пневмонія, на відміну від 18,8 % тих, хто лікувався амбулаторно [3].

Наявність супутніх захворювань відіграє критичну роль у формуванні тяжкості захворювання. До них належать серцево-судинні захворювання, як-от гіпертензія, серцева недостатність та ішемічна хвороба серця; метаболічні розлади, зокрема цукровий діабет (1-го та 2-го типів) і ожиріння; наявні раніше респіраторні захворювання, у т. ч. хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), астма та легеневий фіброз; а також захворювання нирок, печінки та порушення імунної системи, що виникають унаслідок ВІЛ / СНІДу, трансплантації органів або протиракової терапії [4]. Пневмонія,

асоційована з COVID-19, часто супроводжується значними порушеннями ліпідної панелі, що характеризуються зниженням загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), а також підвищенням триацилгліцеролів (ТАГ). Ці зміни, ймовірно, мають багатофакторну природу і полягають у прямому впливі вірусу на клітини господаря, запальній реакції та порушенні регуляції імунної системи. Потрібні подальші дослідження для повного з'ясування механізмів, що лежать в основі цих ліпідних змін, і для вивчення їхнього потенціалу як прогностичних маркерів та терапевтичних цілей у лікуванні коморбідного перебігу COVID-19 асоційованої пневмонії.

Тому **метою** нашого дослідження було проаналізувати показники ліпідної панелі у хворих з COVID-19 асоційованою пневмонією та облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок залежно від тяжкості пневмонії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У цьому дослідженні було проведено ретроспективний аналіз медичної документації 235 хворих, що перебували на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях центральної міської лікарні м. Рівного протягом січня 2021 р. – лютого 2022 р. з діагнозом негоспітальної пневмонії та негативним результатом тестування мазка на SARS-CoV-2 на момент госпіталізації. Проведення дослідження здійснювалося з дотриманням основних біоетичних принципів, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації (з відповідними поправками). Збір та обробка інформації щодо стану здоров'я пацієнтів здійснювалися з дотриманням конфіденційності відповідно до законодавства України. Усі члени дослідницької групи підписали угоду про нерозголошення конфіденційної інформації до початку дослідження.

Критеріями включення до дослідження були: верифікований анамнез інфікування SARS-CoV-2 з ідентифікацією нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі у зразках із ротоглотки або нижніх дихальних шляхів не пізніше ніж за один місяць до госпіталізації; наявність ознак пневмонії, підтверджених даними комп'ютерної томографії високої роздільної здатності; встановлений діагноз есенціальної облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Діагноз негоспітальної пневмонії, а також ступені її тяжкості базувалися на вітчизняній адаптації клінічної настанови NICE Clinical Guideline (CG 191). Pneumonia in adults: diagnosis and management [5; 6]. Класифікація ризику летального наслідку за негоспітальної пневмонії проводилася з використанням шкали PORT (Pneumonia Patient Outcomes Research Team). Згідно із цією шкалою, сумарний бал у межах 0–50 відповідає I класу ризику, 51–70 балів – II класу, 71–90 балів – III класу, а 91–130 балів – IV класу ризику.

Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок (ОАСНК), II–III стадії за Фонтейном діагностували згідно з наказом МОЗ України № 826 від 08.08.2014 «Про затвердження клінічних настанов з діагностики та лікування хворих з облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок» та Європейськими рекомендаціями 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases, опублікованими Європейським товариством кардіологів у співпраці з Європейським товариством судинної хірургії [7].

Пацієнтів поділили на три групи залежно від тяжкості пневмонії: 2-га (n = 124) – пацієнти II класу ризику летального наслідку за пневмонії; 3-тя (n = 68) – пацієнти III класу ризику летального наслідку за пневмонії, 4-та (n = 16) – пацієнти IV класу ризику летального наслідку за пневмонії. Першу групу порівняння становили пацієнти (n = 27), які поступили в пульмонологічне відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні в цей же період із негативним результатом дослідження мазка на вірус SARS-CoV-2 (на момент надходження), проте які мали достовірний епідеміологічний анамнез інфекції SARS-CoV2 з ідентифікацією нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 у мазках із зіву або нижніх дихальних шляхів методом ПЛР зі зворотною транскрипцією в реальному часі не пізніше ніж за 1 місяць перед стаціонарним лікуванням; гострі респіраторні симптоми; відсутність пневмонії за комп'ютерної томографії високої роздільної здатності. Кожну групу поділили на дві підгрупи залежно від наявності / відсутності ОАСНК (табл. 1). Середній вік пацієнтів становив (58,66 ± 13,18) року та вірогідно не відрізнявся між групами дослідження ($\chi^2 = 6,25$, p = 0,26). Під час поділу пацієнтів за статтю встановлено, що в дослідження включено 120 чоловіків і 115 жінок, їх розподіл по групах вірогідно не відрізнявся ($\chi^2 = 10,95$, p = 0,14).

Таблиця 1 – Поділ хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19, залежно від наявності / відсутності облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок

Група хворих	ОАСНК, n (%)	
	відсутній (n = 172)	наявний (n = 63)
1-ша (n = 27)	17 (7,23)	10 (4,26)
2-га (n = 124)	90 (38,30)	34 (14,47)
3-тя (n = 60)	52 (22,13)	16 (6,81)
4-та (n = 16)	13 (5,53)	3 (1,28)

Показники ліпідограми сироватки крові (концентрація ЗХС, ТАГ, ХС ЛПВЩ) визначали за допомогою комерційно доступних наборів на аналізаторі в лабораторії центральної міської лікарні м. Рівного. ХС ЛПНЩ розраховували за допомогою формули Фрідвальда.

Статистичний аналіз даних здійснено з використанням програмного забезпечення STATISTICA 7.0. Частотні характеристики досліджуваних показників описували як абсолютне значення (n) і відсоткову кількість (%). Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням χ^2 -квадрата Пірсона (Pearson Chi-Square, χ^2). Оскільки вибірка не відповідала нормальному розподілу, абсолютні дані вибірки представлено у вигляді медіани (Me) та нижнього і верхнього квантилів (25 %; 75 %). Різниця вважалася статистично достовірною, якщо $p < 0,05$. Порівняльний аналіз кількісних показників у трьох групах проводили із застосуванням критерію Краскела – Уолліса, який вважали статистично значущим за його значень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз показників ліпідограми у хворих на COVID-19 асоційовану пневмонію показав вірогідне зростання відсотка пацієнтів з дисліпідемією в міру прогресування тяжкості пневмонії як у групі без ОАСНК, так і з коморбідним перебігом з ОАСНК (табл. 2). При цьому серед пацієнтів II і III груп відсоток осіб з дисліпідемією за коморбідності з ОАСНК був вірогідно більший порівняно з відсотком осіб з дисліпідемією без діагностованого ОАСНК.

У хворих на COVID-19 асоційовану пневмонію встановлено найнижчу концентрацію ЗХС у II групі незалежно від коморбідності ОАСНК (табл. 3). Так, у хворих II групи на COVID-19 ПН без ОАСНК концентрація ЗХС була вірогідно нижча порівняно з даними III (на 28,94 %) і IV (на 61,09 %) груп, тоді як з коморбідним перебігом ОАСНК лише порівняно з даними III (на 35,59 %) групи. Водночас встановлено вірогідно вищу концентрацію ЗХС у хворих II групи на COVID-19 ПН з ОАСНК порівняно з такою ж групою без ОАСНК.

У хворих на COVID-19 асоційовану пневмонію встановлено найнижчу концентрацію ТАГ у II групі незалежно від коморбідності ОАСНК (табл. 3). Так, у хворих II групи на COVID-19 ПН без ОАСНК концентрація ТАГ була вірогідно нижча порівняно з III (на 27,05 %) і IV (на 49,18 %) групами, тоді як з коморбідним перебігом ОАСНК відповідно на 33,58 % та 35,82 %. Водночас встановлено вірогідно вищу концентрацію ТАГ у хворих II та III груп на COVID-19 ПН з ОАСНК порівняно з такою ж групою без ОАСНК.

У хворих на COVID-19 асоційовану пневмонію встановлено найвищу концентрацію ХС ЛПВЩ у II групі незалежно від коморбідності ОАСНК (табл. 3). Так, у хворих II групи на COVID-19 ПН без ОАСНК концентрація ХС ЛПВЩ була вірогідно вища на 10,62 % порівняно з IV групою, тоді як з коморбідним перебігом ОАСНК – на 19,80 % порівняно з даними III групи. Водночас встановлено вірогідно нижчу концентрацію ХС ЛПВЩ у хворих III групи на COVID-19 ПН з ОАСНК порівняно з такою ж групою без ОАСНК на 20,79 %.

Таблиця 2 – Частота дисліпідемій серед хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з COVID-19, залежно від тяжкості пневмонії та наявності / відсутності облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок

Дисліпідемія	II група		III група		IV група		χ^2, p
	ОАСНК –	ОАСНК +	ОАСНК –	ОАСНК +	ОАСНК –	ОАСНК +	
Наявна	6 (6,67)	9 (26,47)	13 (25,00)	11 (68,75)	8 (61,54)	2 (66,67)	$\chi^2=46,13; p=0,0001^*$
Відсутня	84 (93,33)	25 (73,53)	39 (75,00)	5 (31,25)	5 (38,46)	1 (33,33)	

Примітка: * – статистично вірогідна відмінність.

У хворих на COVID-19 асоційовану пневмонію встановлено найнижчу концентрацію ХС ЛПНЩ у II групі незалежно від коморбідності ОАСНК (табл. 3). Так, у хворих II групи на COVID-19 ПН без ОАСНК концентрація ХС ЛПНЩ була вірогідно нижча порівняно з III (на 21,76 %) і IV (на 48,19 %) групами, тоді як з коморбідним перебігом ОАСНК лише порівняно з даними III (на 17,09 %) групи. Водночас встановлено вірогідно вищу концентрацію ХС ЛПНЩ у хворих II групи на COVID-19 ПН з ОАСНК порівняно з такою ж групою без ОАСНК.

Аналіз показників ліпідограми у пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією, а також з коморбідним облітеруючим атеросклерозом судин нижніх кінцівок виявив статистично значущу більшість пацієнтів із нормальною концентрацією ЗХС в усіх досліджуваних групах, незалежно від категорії складності пневмонії (табл. 4). При цьому варто відмітити у більшого відсотка пацієнтів II та III груп із коморбідним перебігом COVID-19 НП та ОАСНК підвищені значення ЗХС порівняно з хворими з COVID-19 НП без ОАСНК.

Встановлено вірогідне зростання відсотка осіб з підвищеною концентрацією ТАГ

з коморбідним перебігом ОАСНК порівняно з даними груп без ОАСНК в міру прогресування категорії складності пневмонії. Така ж тенденція відмічалася стосовно зростання відсотка осіб зі зниженою концентрацією ХС ЛПВЩ та підвищеною ХС ЛПНЩ із коморбідним перебігом ОАСНК порівняно з даними груп без ОАСНК в міру прогресування категорії складності пневмонії.

Серед механізмів, які лежать в основі дисліпідемії за коморбідності COVID-19 пневмонії та ОАСНК, варто виділити посилене системне запалення й ендотеліальну дисфункцію [8]. При цьому гостре запалення, спричинене пневмонією, асоційованою з COVID-19, може синергічно діяти із хронічним запаленням та ендотеліальною дисфункцією, пов'язаними з наявною раніше дисліпідемією та ОАСНК. Це може призвести до прогресування пошкодження ендотелію, підвищення судинної проникності та протромботичного стану [9]. Інфекція SARS-CoV-2 може безпосередньо впливати на ліпідний метаболізм. Дослідження повідомляли про зміни ліпідних профілів під час COVID-19, включно зі зниженням ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ, а також підвищенням ТАГ [10].

Таблиця 3 – Показники ліпідограми у хворих з COVID-19 асоційованою негоспітальною пневмонією залежно від наявності облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок Me (Q₂₅; Q₇₅)

Показники		II група	III група	IV група	H; p	P < 0,05
ЗХС, ммоль/л	ОАСНК –	3,11 (2,67; 3,59)	4,01 (3,44; 4,56)	5,01 (4,67; 5,12)	H = 57,21; p < 0,001*	p _{II-III} ; p _{II-IV}
	ОАСНК+	3,40 (3,08; 4,30)	4,61 (4,37; 5,23)	4,92 (4,64; 5,88)		p _{II-III}
	p	p = 0,049*	p = 0,425	p = 1,000		
ТАГ, ммоль/л	ОАСНК –	1,22 (1,03; 1,45)	1,55 (1,25; 1,65)	1,82 (1,64; 2,03)	H = 64,98; p < 0,001*	p _{II-III} ; p _{II-IV}
	ОАСНК+	1,34 (1,22; 1,68)	1,79 (1,68; 1,96)	1,82 (1,66; 1,89)		p _{II-III} ; p _{II-IV}
	p	p = 0,050*	p = 0,037*	p = 1,000		
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ОАСНК –	1,25 (1,17; 1,420)	1,22 (1,08; 1,35)	1,13 (0,98; 1,21)	H = 22,05; p < 0,001*	p _{II-IV}
	ОАСНК+	1,21 (1,08; 1,31)	1,01 (0,90; 1,14)	0,99 (0,92; 1,02)		p _{II-III}
	p	p = 0,411	p = 0,008*	p = 1,000		
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ОАСНК –	1,93 (1,54; 1,93)	2,35 (2,04; 2,59)	2,86 (2,36; 3,01)	H = 22,05; p < 0,001*	p _{II-III} ; p _{II-IV}
	ОАСНК+	2,34 (2,02; 2,65)	2,74 (2,54; 2,96)	3,01 (2,86; 3,43)		p _{II-III}
	p	p = 0,01*	p = 0,01*	p = 1,000		

Примітка: * – статистично вірогідна відмінність; H – критерій Краскела – Уолліса; p – рівень його статистичної вірогідності.

Таблиця 4 – Поділ пацієнтів з COVID-19 негоспітальною пневмонією за рівнем показників ліпідограми залежно від наявності облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок, n (%)

Показники		II група		III група		IV група		χ^2 , p
		ОАСНК –	ОАСНК +	ОАСНК –	ОАСНК +	ОАСНК –	ОАСНК +	
ЗХС, ммоль/л	N	87 (96,67)	30 (88,24)	43 (82,69)	10 (62,50)	7 (53,85)	2 (66,67)	$\chi^2 = 33,65$; p = 0,0001*
	↑	3 (3,33)	4 (11,76)	9 (17,31)	6 (37,50)	6 (46,15)	1 (33,33)	
ТАГ, ммоль/л	N	87 (96,67)	27 (79,41)	44 (84,62)	6 (37,50)	6 (46,15)	1 (33,33)	$\chi^2 = 51,58$; p = 0,0001*
	↑	3 (3,33)	7 (20,59)	8 (15,38)	10 (62,50)	7 (53,85)	2 (66,67)	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	N	83 (92,22)	28 (82,35)	45 (86,54)	8 (50,00)	5 (38,46)	1 (33,33)	$\chi^2 = 39,24$; p = 0,0001*
	↓	7 (7,78)	6 (17,65)	7 (13,46)	8 (50,00)	8 (61,54)	2 (66,67)	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	N	88 (97,78)	31 (91,18)	50 (96,15)	12 (75,00)	9 (69,23)	2 (66,67)	$\chi^2 = 24,22$; p = 0,0001*
	↑	2 (2,22)	3 (8,82)	2 (3,85)	4 (25,00)	4 (30,77)	1 (33,33)	

Примітка: ГП – група порівняння; * – статистично вірогідна відмінність.

Вірус може маніпулювати ліпідним метаболізмом клітини-господаря для своєї реплікації. COVID-19 може змінювати склад і функцію ЛПВЩ, порушуючи їхні протизапальні й антиоксидантні властивості. Запальне середовище за наявності COVID-19 та дисліпідемії сприяє окиснювальному стресу. Окиснені ліпіди є високоатерогенними та сприяють пошкодженню ендотелію, ключовому фактору прогресування ОАСНК [11]. Поєднання коагулопатії, індукованої COVID-19, і протромботичних тенденцій, пов'язаних із дисліпідемією, може значно підвищити ризик гострих тромботичних подій у пацієнтів із ОАСНК, потенційно призводячи до критичної ішемії кінцівок або інших судинних ускладнень. Розуміння цих складних механізмів є вирішальним для розробки цілеспрямованих терапевтичних стратегій для лікування коморбідності COVID-19 пневмонії та ОАСНК.

ВИСНОВКИ. У хворих на COVID-19 асоційовану пневмонію II класу ризику летального наслідку за пневмонії та облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок виявляються вірогідно вищі концентрації загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та нижчі – холестеролу ліпопротеїнів високої щільності порівняно з такою ж групи без облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок.

Встановлено вірогідне зростання відсотка осіб з підвищеною концентрацією триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та зниженою концентрацією холестеролу ліпопротеїнів високої щільності з коморбідним перебігом COVID-19 асоційованої пневмонії та облітеруючого атеросклерозу судин нижніх кінцівок порівняно з групами без атеросклерозу в міру прогресування категорії складності пневмонії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. 2025. URL: <https://covid19.who.int/>.
2. Rodriguez-Fernández A., Pérez-Gymez J.M., Olivares-Gazquez D. et al. Incidence and mortality of COVID-19 pneumonia during the state of alarm in Madrid, Spain: a population-based study. *BMC Pulm. Med.* 2021. № 21 (1). P. 1–9.
3. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. № 323 (11). P. 1061–1069.

4. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the US – Case Surveillance System. *Cent. Dis. Control Prev.* 2020.
5. Pneumonia in adults: diagnosis and management [Pneumonia in adults: diagnosis and management. *NICE Clinical Guideline (CG 191)* (accessed Mar 2024). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
6. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections–full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011. № 17 (Suppl 6). P. E1–E59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.

7. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal*. 2019. № 40 (5). P. 475. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy686.
8. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020. № 395 (10234). P. 1417–1418.
9. Husen T.F., Nathania I., Kohar K. et al. COVID-19 Patients With Peripheral Artery Diseases and

Comorbidities: Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J. Health Sci.* 2024. № 12 (3). P. 155–176.

10. Khoshgoeian A., Bahar A., Kashi Z. et al. Association of Lipid Profile and Inflammatory Markers With COVID-19 Severity and Outcome. *Res. Mol. Med. (RMM)*. 2022. № 10 (4). P. 245–254. URL: <http://rmm.mazums.ac.ir/article-1-507-en.html>.

11. Batty M., Bennett M.R., Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells*. 2022. № 11 (23). P. 3843. <https://doi.org/10.3390/cells11233843>.

REFERENCES

1. World Health Organization. (2025). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/>.
2. Rodríguez-Fernández, A., Pérez-Gymez, J.M., Olivares-Gazquez, D., Lypez-Jiménez, A., de-Miguel-Yanes, J.M., & Group Author. (2021). Incidence and mortality of COVID-19 pneumonia during the state of alarm in Madrid, Spain: A population-based study. *BMC Pulmonary Medicine*, 21 (1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01459-x>.
3. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323 (11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
4. CDC COVID-19 Response Team. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the US – Case Surveillance System. *Centers for Disease Control and Prevention*.
5. National Institute for Health and Care Excellence. (2014). *Pneumonia in adults: Diagnosis and management (Clinical guideline CG191)*. Retrieved March 2024, from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
6. Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., ... & Torres, A. (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Full version. *Clinical Microbiology and*

Infection, 17 (Suppl 6), E1–E59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.

7. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39 (33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

8. Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., ... & Ruschitzka, F. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395 (10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

9. Husen, T.F., Nathania, I., Kohar, K., Angelica, R., & Nathanael, N. (2024). COVID-19 patients with peripheral artery diseases and comorbidities: Systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Health Sciences*, 12 (3), 155–176. <http://ijhs.mazums.ac.ir/article-1-944-en.html>.

10. Khoshgoeian, A., Bahar, A., Kashi, Z., Khasayesi, M., Yahoo Torghabe, S., Moosazadeh, M., et al. (2022). Association of lipid profile and inflammatory markers with COVID-19 severity and outcome. *Research in Molecular Medicine*, 10 (4), 245–254. <http://rmm.mazums.ac.ir/article-1-507-en.html>.

11. Batty, M., Bennett, M.R., & Yu, E. (2022). The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Cells*, 11 (23), 3843. <https://doi.org/10.3390/cells11233843>.

Адреса для листування: marushchak@tdmu.edu.ua

A. V. Okhmak, M. I. Marushchak

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

FEATURES OF LIPID PROFILE PARAMETERS IN PATIENTS WITH COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA AND PERIPHERAL ARTERY DISEASE

Summary

Introduction. *Pneumonia associated with COVID-19 is frequently accompanied by significant disturbances in the lipid panel. These alterations are likely multifactorial, encompassing the direct impact of the virus on host cells, the inflammatory response, and dysregulation of the immune system.*

The aim of the study – to analyze lipid profile parameters in patients with COVID-19-associated pneumonia and peripheral artery disease, depending on the severity of pneumonia.

Research methods. *A retrospective analysis of medical records of 235 patients who were under inpatient treatment was conducted in this study. Patients were divided into three groups based on the severity of pneumonia. Each group was further subdivided into two subgroups depending on the presence/absence of peripheral artery disease (PAD).*

Results. In patients with Class II risk of lethal outcome in pneumonia associated with COVID-19 and obliterating atherosclerosis of lower limb vessels, significantly higher concentrations of total cholesterol, triacylglycerols, and low-density lipoprotein cholesterol, and lower high-density lipoprotein cholesterol were observed in comparison to the same risk class group without obliterating atherosclerosis of lower limb vessels.

The analysis of lipid profile parameters in patients with COVID-19-associated pneumonia, as well as with comorbid obliterating atherosclerosis of lower limb vessels, revealed a statistically significant majority of patients with normal total cholesterol concentrations in all studied groups, regardless of the pneumonia severity category. However, it is noteworthy that a higher percentage of patients in Groups II and III with comorbid COVID-19 pneumonia and PAD exhibited elevated total cholesterol levels compared to patients with COVID-19 pneumonia without PAD.

A significant increase in the percentage of individuals with elevated triacylglycerol concentrations, elevated low-density lipoprotein cholesterol concentrations, and decreased high-density lipoprotein cholesterol concentrations was established in the groups with comorbid COVID-19-associated pneumonia and obliterating atherosclerosis of lower limb vessels compared to the corresponding groups without atherosclerosis, as the pneumonia severity category progressed.

Conclusions. The combination of COVID-19-associated pneumonia and obliterating atherosclerosis of lower limb vessels exacerbates the severity of dyslipidemia, which progresses with increasing pneumonia severity category.

KEY WORDS: **COVID-19, pneumonia, peripheral artery disease, dyslipidemia, comorbidity.**

С. Р. Підручна, Л. М. Палиця, А. Є. Мудра, Н. А. Мельник, І. А. Бандас, Т. Я. Ярошенко,
І. П. Кузьмак, Н. Я. Летняк

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОЦІНКА БІЛКОВОГО ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ ВІКОМ 1–3 РОКІВ

Вступ. Раціональне харчування є одним із ключових факторів, що забезпечують здоров'я та гармонійний розвиток дитини не тільки в ранньому дитинстві, а й у подальшому періоді її життя. Недостатньо збалансоване харчування може призвести до відхилень у рості й розвитку дитини, стійких змін метаболізму, які зберігаються в дорослому віці, а також до підвищеного ризику таких захворювань, як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу та гіпертонічна хвороба та ін.

Мета дослідження – визначити особливості раціону та фізичного розвитку дітей віком 1–3 років з метою оптимізації їхнього харчування.

Методи дослідження. У дослідженні взяли участь здорові діти віком від 1 до 3 років, які проживали в Тернополі та в Тернопільському районі. Було обстежено 72 здорові дитини раннього віку. Для отримання фактичного матеріалу використовувався анкетно-опитувальний метод лікарів-педіатрів / сімейних лікарів та батьків.

Результати й обговорення. У харчуванні дітей спостерігалось значне перевищення рекомендованих норм у споживанні твердого сиру – в 1,5–2,5 рази, а фруктових соків – в 1,3–3 рази. Спеціалізовані молочні суміші («треті формули») не отримувала переважна кількість дітей як у місті (63,3 %), так і в районі 1 та районі 2 відповідно – 80,9 % та 76,1 %. Добові об'єми їжі відповідали рекомендованим віковим нормам тільки у 31,9 % обстежених дітей (23 дитини), недостатній об'єм їжі було виявлено в 16,7 %, а більше половини дітей (51,8 %) щодня переїдали, що було характерним для дітей другого року життя і виявлено в 50,0 % випадків.

Висновки. Харчування дітей віком 1–3 років характеризується незбалансованістю білкового компонента через порушення режиму харчування, переїдання та споживання великої кількості білка порівняно з рекомендованими віковими нормами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: раціональне харчування; ожиріння; білково-енергетична недостатність.

ВСТУП. Раціональне харчування є одним із ключових факторів, що забезпечують здоров'я та гармонійний розвиток дитини не тільки в ранньому дитинстві, а й у подальшому періоді її життя. Впливаючи на молекулярні та метаболічні процеси, воно забезпечує організм енергією та необхідними будівельними матеріалами для формування органів і систем, сприяє фізичному, нервово-психічному розвитку, зміцнює імунітет і зберігає стійкість до зовнішніх впливів. Недостатньо збалансоване харчування може призвести до відхилень у рості й розвитку дитини, стійких змін метаболізму, які зберігаються в дорослому віці, а також до підвищеного ризику таких захворювань, як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу та гіпертонічна хвороба та ін. [1].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) приділяє значну увагу формуванню сучасних підходів до організації харчування

дітей раннього віку, а також профілактиці та лікуванню аліментарнозалежних станів, як-от білково-енергетична недостатність, ожиріння, дефіцит заліза, цинку та йоду. Ці стани іноді залежать від якісного та кількісного складу продуктів, які споживає дитина.

В Україні традиційно велика увага приділяється харчуванню немовлят першого року життя, тоді як питання раціону дітей від 1 до 3 років нерідко залишаються поза належним контролем [2]. У цьому віці часто спостерігаються вибірковість у їжі та відмова від певних продуктів, що може лише посилити проблему харчових дефіцитів [3; 6].

Порушення режиму харчування, споживання молочного білка за недостатньої кількості м'ясних продуктів, овочів і фруктів, раннє введення в раціон дитини типу «фаст-фуд» призводять до невиправданого підвищення калорійності харчування за одночасного дефіциту вітамінів і мінералів [4; 5]. Підвищена поширеність аліментарнозалежних патологій серед дітей, наявні проблеми в організації харчування дітей раннього віку стали актуальними питаннями. У зв'язку із

цим потрібно провести комплексний аналіз реального харчування дітей віком 1–3 років для його оптимізації та запобігання можливим негативним наслідкам.

Мета дослідження – визначити особливості раціону та фізичного розвитку дітей віком 1–3 років із метою оптимізації їхнього харчування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Для оцінки рівня знань лікарів-педіатрів / сімейних лікарів та батьків з питань організації раціонального харчування дітей раннього віку було проведено анкетування лікарів-педіатрів / сімейних лікарів та батьків дітей раннього віку. Для отримання фактичного матеріалу використовувався анкетно-опитувальний метод.

Анкета складалася з двох розділів. Перший розділ був представлений опитувальником, де фіксувалися дані сімейного анамнезу, відомості про вигодовування дитини на 1-му році життя, враховувалися її фактичне харчування на момент обстеження, особливості харчової поведінки, а також відомості про перенесені захворювання, у тому числі частоту гострих респіраторно-вірусних і гострих кишкових інфекцій.

Другий розділ містив щоденник харчування дитини, що заповнювався батьками, з якого отримували відомості про режим харчування, смакові уподобання дітей, на підставі яких досліджувалася поширеність різних проявів порушення харчування. Під час дослідження було застосовано метод 24-годинного (добового) відтворення раціону харчування протягом 3 днів (2 будні дні та 1 вихідний день) і метод щоденникової реєстрації споживаної їжі (розроблений опитувальник містив із відповідними назвами продуктів, страв або груп продуктів).

У дослідженні взяли участь здорові діти віком від 1 до 3 років, які проживали в Тернополі та в Тернопільському районі.

Було обстежено 72 здорові дитини раннього віку (1-ша група здоров'я, тобто такі діти хворіли гострими захворюваннями не більше ніж два рази на рік, без наявності супутньої хронічної патології). Критеріями включення були: здорові діти віком від 1 до 3 років, згода батьків (матері чи батька) дитини виконувати вимоги дослідження, підписання батьками поінформованої згоди на участь дитини в дослідженні, маса тіла дитини при народженні понад 2500 г (тобто діти із нормальною масою тіла при народженні), оцінка при народженні за шкалою

Аргар 7 і більше балів (із добрим станом дитини при народженні).

Залежно від місця проживання діти було розподілено на 2 групи: I групу становили 30 дітей, які проживали у місті Тернопіль, II групу – 42 дитини, що проживали в Тернопільському районі (район 1 – 21 дитина із смт Вишнівець, район 2 – 21 дитина з м. Кременець). Кожну групу залежно від віку була поділено на дві підгрупи:

– до підгрупи «а» ввійшли діти віком від 1 до 2 років – 15 дітей I групи та 21 дитина II групи;

– до підгрупи «б» ввійшли діти віком від 2 до 3 років – 15 дітей I групи та 21 дитина II групи відповідно.

Сформовані групи дітей суттєво не відрізнялися за віком, антропометричними показниками, соціальним статусом батьків. Хлопчиків було 35 (48,6 %), дівчаток – 37 (51,4 %). Дані розподілу обстежених дітей за групами та підгрупами представлені в таблиці 1.

АНТРОПОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вимірювання довжини тіла у дітей від 1 до 2 років життя проводилося в положенні лежачи за допомогою ростоміра. Зріст у дітей старших 2 років вимірювався за допомогою вертикального ростоміра. Маса тіла дітей віком до 2 років визначали на дитячих вагах з максимально допустимим навантаженням до 25 кг і точністю вимірювання до 10 г. Вимір маси тіла дітей віком від 2 років проводився стоячи вранці натщесерце на медичних вагах із точністю вимірювання до 50 г.

Аналіз антропометричних даних проводили за допомогою програми WHO AnthroPlus (2020), зокрема використовували вкладку Anthropometric calculator (рис. 1).

Для визначення відповідності маси тіла, довжини / зросту, а також індексу маси тіла до віку та поширеності порушень нутритивного статусу – надлишкового або недостатнього харчування був використаний показник Z-score (відхилення значень індивідуального показника (маса тіла, зріст) від стандартного значення для цієї популяції). При цьому враховували величини Z-scores: маса тіла певного віку (WAZ), довжина тіла (зріст) для певного віку (HAZ), індекс маси тіла для певного віку (BAZ) – рис. 2. Для виявлення відхилень величин антропометричних показників медіани стандартної популяції були визначені відрізняючі точки Z-scores. Дефіцит маси тіла (WAZ) або недостатня довжина (HAZ) тіла дитини встановлювалися за величиною

Таблиця 1 – Розподіл обстежених дітей віком від 1 до 3 років

Показники	I група (n = 30)				II група (n = 32)			
	Ia		Iб		IIa		IIб	
Підгрупа	Ia		Iб		IIa		IIб	
Вік (роки)	від 1 до 2		від 2 до 3		від 1 до 2		від 2 до 3	
Кількість дітей у підгрупах	15		15		21		21	
Середній вік (міс.)	16,9±0,4		29,4±0,5		17,2±0,3		29,2±0,3	
Стать дітей*	х	д	х	д	х	д	х	д
n	7	8	8	7	10	11	10	11
%	46,7	53,3	53,3	46,7	47,6	52,4	47,6	52,4

Примітки: * – стать дітей: х – хлопчики, д – дівчатка (відсоткове співвідношення дітей за статтю розраховано відповідно до загальної кількості дітей у підгрупах).

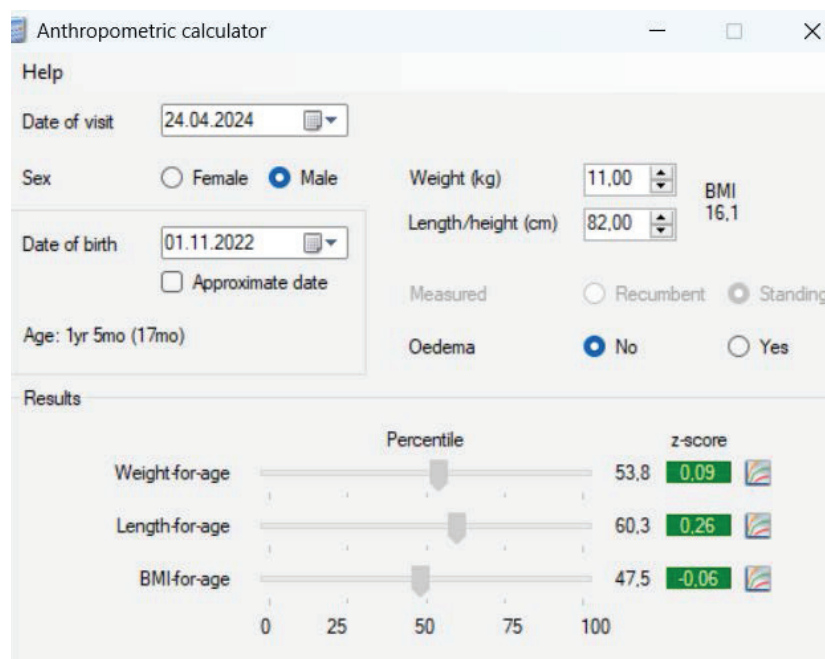


Рис. 1. Аналіз антропометричних даних за допомогою програми WHO AnthroPlus

відповідного Z-score < -2 SD. Високий показник зріст / довжина тіла характеризувався величиною HAZ > +2 SD. Надмірна маса тіла характеризувалася WAZ > 1 SD, а також індексом маси тіла для віку BAZ > 1 SD.

ДІЄТОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для оцінки фактичного харчування визначали: об'єм порцій і добове споживання їжі; добову енергетичну цінність харчування; рівні добового споживання білків.

Харчову цінність раціону визначали за допомогою програми Dietplan 6 (Forestfield Software Ltd.), яка дала змогу розрахувати добове споживання основних харчових речовин і нутрієнтів з урахуванням різних факторів (віку, статі, маси тіла, фізичної активності

дитини) та містила нормативні значення споживання нутрієнтів та енергетичної цінності їжі. Програма була адаптована з урахуванням нормативів та стандартів харчування, прийнятих в Україні (відповідно до «Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії», наказ МОЗ України № 1073 від 03.09.2017).

Отримані дані для кожного з досліджуваних макро-або мікронутрієнтів інтерпретувалися відповідно до «Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» від 02.10.2017.

СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ. Статистична обробка отриманих даних була проведена з використанням пакета програм Office Excel

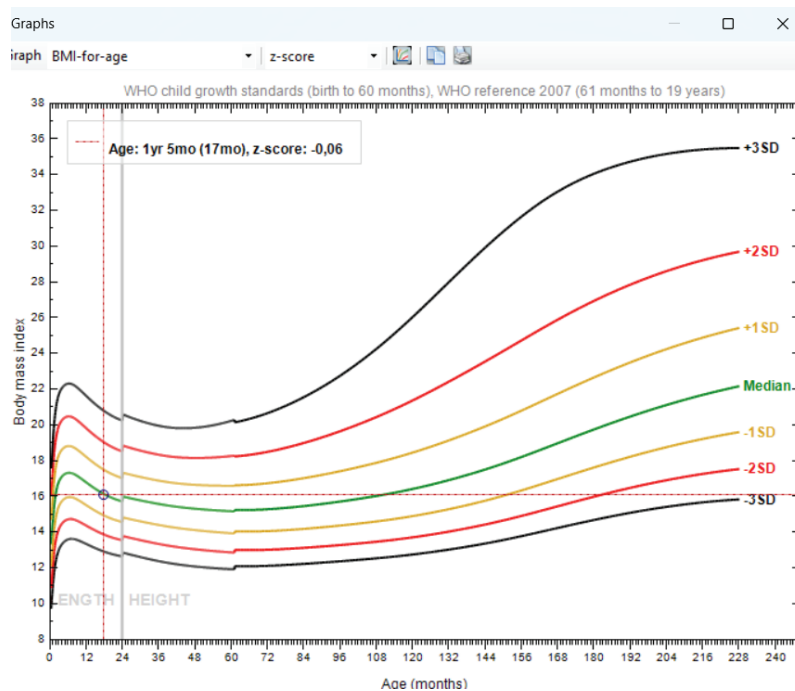


Рис. 2. Визначення антропометричних показників за допомогою програми WHO AnthroPlus

(2010) та Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для порівняння незалежних змінних, які не мають нормального розподілу, використовувався критерій Манна – Уїтні. Для порівняння дискретних величин, представлених у вигляді частот, використали точний критерій Фішера. Відмінності вважалися статистично значущими за значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Оцінка раціонального харчування обстежених дітей показала, що більшість із них отримували всі основні продукти в необхідних кількостях, зокрема молоко та його похідні, фрукти, овочі, каші, м'ясо та рибу. Водночас спостерігалось значне перевищення рекомендованих норм у споживанні деяких продуктів. Таким чином, кількість сиру в раціоні перевищувала нормативні показники в 1,5–2 рази, твердого сиру – в 1,5–2,5 рази, а фруктових соків — в 1,3–3 рази. За словами батьків, вони вважали, що сир потрібно споживати в такій великій кількості, адже це джерело кальцію та фосфору. Соки батьки вважали є необхідними в такій кількості, адже там міститься дуже велика кількість вітамінів та мікроелементів, однак батьки не взяли до уваги відсутність клітковини.

У раціон усіх обстежених дітей, крім традиційних продуктів домашнього приготування, поступово додавали продукти, не призначені їм за віком: напівфабрикати, морепродукти,

кетчуп, майонез, гастрономічні вироби, шоколад, газовані напої, випічку, обсяг яких у міру зростання дітей істотно збільшувався.

Було виявлено також, що функціональні продукти харчування, збагачені есенціальними нутрієнтами, отримували не всі обстежені діти: збагачені каші промислового випуску ніколи не використовували в харчуванні 30,0 % дітей, що проживали в місті, та 33,3 % та 38,1 % дітей, які проживали в районі 1 та районі 2 відповідно. Спеціалізовані молочні суміші («треті формули») не отримувала переважна кількість дітей як у місті (63,3 %), так і в районі 1 і районі 2 відповідно – 80,9 % та 76,1 %.

Оцінка режиму харчування показала, що його порушення (нефіксований час, часті або рідкісні годування, перекуси, нічні прийоми їжі) спостерігалися в більшості дітей: у 90,0 % дітей, які проживали в місті, і в 93,5 % – з районів 1 та 2, причому для близько половини дітей вони були регулярними. Це ще раз підтверджує велику зайнятість батьків і неспроможність належного організування режиму дня включно з режимом харчування та сну.

Добові об'єми їжі відповідали рекомендованим віковим нормам тільки у 31,9 % обстежених дітей (23 дитини), недостатній об'єм їжі було виявлено в 16,7 %, а більше половини дітей (51,8 %) щодня переїдали, що було характерним для дітей другого

року життя і виявлено в 50,0 % випадків в Ia підгрупі (18 дітей) та 52,7 % у IIa підгрупі (19 дітей). У дітей третього року життя перевищення рекомендованих об'ємів їжі виявляли дещо рідше, воно становило 40,0 % – у 6 дітей (в Ia групі) і 41,6 % – у 10 дітей (у IIb групі) залежно від місця проживання. При цьому серед дітей від 2 до 3 років порівняно з групою дітей від 1 до 2 років істотно зростала кількість дітей, які отримують недостатні об'єми їжі: серед жителів міста – у 3,3 раза ($p < 0,05$), а серед жителів району 1 і району 2 – у 2,9 раза ($p < 0,05$), що може бути пов'язано зі зниженням апетиту, що є частим явищем у цей період життя та зумовленим віковими особливостями нерво-психічного розвитку дитини, її непосидючістю, перезбудженням під час ігор (зокрема, переглядом мультфільмів) та неможливістю вчасно перемкнутися на приймання їжі.

Оцінка фактичного харчування дітей раннього віку разом з аналізом споживання харчових речовин виявила істотну розбалансованість їхнього харчування як за макро-, так і за мікронутрієнтами. Так, 44,4 % (32 дитини) усіх обстежених дітей отримували надлишкову кількість білка і жиру, а 75,0 % (54 дитини) – не отримували достатньо вуглеводів.

З огляду на відсутність значущих відмінностей у споживанні нутрієнтів у місті, районі 1 і районі 2 всіх обстежених дітей було об'єднано незалежно від місця проживання на дві вікові групи: від 1 до 2 років ($n = 36$) і від 2 до 3 років ($n = 36$).

Аналіз споживання білка засвідчив (рис. 3), що рекомендовану його кількість отримували тільки 30,6 % дітей віком від 1

до 2 років ($36,4 \pm 2,6$ г/добу) і 25,0 % дітей віком від 2 до 3 років ($42,4 \pm 2,1$ г/добу).

Більшість дітей (50,0 % – 2-го року життя і 52,7 % – 3-го року життя) одержували надлишкову кількість білка ($52,1 \pm 9,1$ г/добу і $59,7 \pm 12,8$ г/добу відповідно); решта дітей розглянутих вікових груп (19,4 % і 22,3 %) – знижену його кількість ($27,3 \pm 4,1$ г/добу і $52,1 \pm 9,1$ г/добу відповідно) – рис. 4. При цьому раціони хлопчиків містили більшу кількість білка, ніж раціони дівчаток.

ВИСНОВКИ. Таким чином, надмірне споживання білка в ранньому віці погіршує прискорення темпів росту та збільшення маси тіла, що в майбутньому може підвищити ризик розвитку ожиріння, серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го року.

Отже, підсумовуючи вищезгадане, можна встановити:

– харчування дітей віком 1–3 років характеризується незбалансованістю білкового компонента, що пов'язано з порушеннями режиму годування, переїданням;

– діти раннього віку споживають велику кількість білка порівняно з рекомендованими віковими нормами;

– більшість дітей віком 1–3 років, незалежно від регіону проживання, мають фізичний розвиток, що відповідає середнім віковим стандартам, що володіє про їхній гармонійний ріст і розвиток;

– у дітей із підвищеною масою тіла порівняно з однолітками з нормальними масо-ростовими показниками відзначається суттєве підвищення добового обсягу тіла та зниження споживання білка.

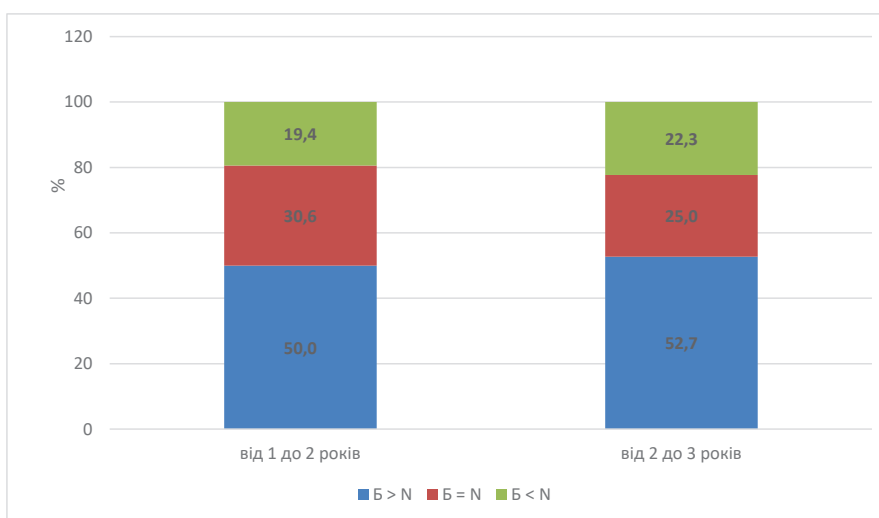


Рис. 3. Структура споживання (%) білка дітьми віком від 1 до 3 років

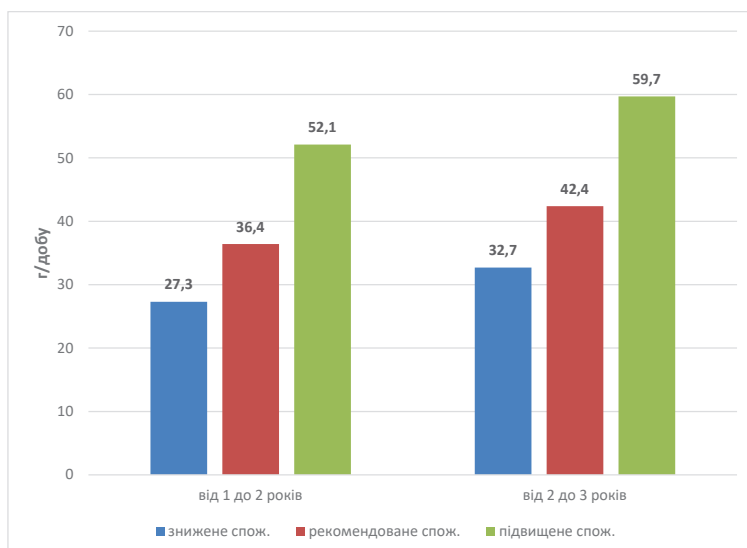


Рис. 4. Споживання білка (г/добу) залежно від віку дітей

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Функціонально-метаболический континуум: фізіологія і патологія [Текст] : монографія / А. І. Гоженко, Ю. М. Гришко. Полтава : Укрпромторгсервіс, 2020. 199 с.
2. Шадрін О. Г., Дюкарева-Бездєнежних С. В. Дефіцит макро- і мікронутрієнтів у харчуванні дітей раннього віку та шляхи його корекції *Перинатологія і педиатрія*. 2010. № 4 (44). С. 69–74.
3. Няньковський С. Л., Івахненко О. С., Добрянський О. С. та ін. Щодо впровадження концепції «Харчування нового життя. 1000 днів» в Україні. *Здоров'я дитини*. 2014. № 5 (56). С. 73–77.
4. Інноваційні напрямки розвитку міжнародної електронної комерції та готельно-ресторанної справи :

- колективна монографія / за заг. ред. Н. І. Данько, В. О. Бабенко. Харків : ХНУ ім. В. Н. Каразіна, 2021. 364 с. (Розділ 2.3. Проблема здорового харчування і створення функціональних продуктів, 1.5 д. а).
5. Pomeranceva TI, Skorobatova OV. Characteristics of clinical and neuropsychological polymorphism in children with psycholinguistic retardation. *Ukrains'kyi visnyk psykhonevrolohii*. 2019;27(3):102 (in Ukrainian).
6. Masi L, Gignac M. ADHD and comorbid disorders in childhood psychiatric problems, medical problems, learning disorders and developmental coordination disorder. *Clinical Psychiatry*. 2015;1(1:5):1–9. DOI: 10.21767/2471-9854.100005. 49.

REFERENCES

1. Hozhenko, A.I., & Hryshko, Yu.M. (2020). *Funktsionalno-metabolichnyy kontynuuum: fiziolohiia i patolohiia* [Functional-metabolic continuum: Physiology and pathology]. Poltava: Ukrpromtorhservis [in Ukrainian].
2. Shadrin, O.H., & Dyukareva-Bezdenzhnykh, S.V. (2010). Defitsyt makro- i mikronutrientiv u kharchuvanni ditey rannoho viku ta shliakhy yoho korektsii [Deficiency of macro- and micronutrients in the nutrition of young children and ways to correct it]. *Perinatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, (4) 44, 69–74 [in Russian].
3. Nankovskyy, S.L., Ivakhnenko, O.S., Dobryansky, O.S., et al. (2014). Shchodo vprovadzhennia kontseptsii "Kharchuvannia novoho zhyttia. 1000 dnyv" v Ukraini [On the implementation of the concept "Nurturing the Future. 1000 Days" in Ukraine]. *Zdorovia dytyny – Child's Health*, 5 (56), 73–77 [in Ukrainian].
4. Danko, N.I., & Babenko, V.O. (Eds.). (2021). *Innovatsiini napriamky rozvytku mizhnarodnoi elektronnoi komertsii ta hotelno-restorannoho biznesu: kolektyvna monohrafiia* [Innovative Directions for the Development of International E-commerce and Hotel and Restaurant Business: A collective monograph]. Kharkiv: KhNU im. V.N. Karazina (Rozdil 2.3. Problema zdorovoho kharchuvannia i stvorennia funktsionalnykh produktiv) [in Ukrainian].

5. Pomerantseva, T.I., & Skorobatova, O.V. (2019). Kharakterystyka klinichnoho ta neiropsykhologichnoho polimorfizmu u ditey iz psykholinhvistychnoyu zatrymkoju [Characteristics of clinical and neuropsychological polymorphism in children with psycholinguistic retardation]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii–Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, 27(3), 102 [in Ukrainian].
6. Masi, L., & Gignac, M. (2015). ADHD and comorbid disorders in childhood psychiatric problems, medical problems, learning disorders and developmental coordination disorder. *Clinical Psychiatry*, 1 (1:5), 1–9. <https://doi.org/10.21767/2471-9854.100005>.

Адреса для листування: yaroshenko@tdmu.edu.ua

PROTEINS NUTRITION ASSESSMENT OF CHILDREN AGED 1–3 YEARS

Summary

Introduction. Rational nutrition is one of the key factors ensuring a child's health and harmonious development not only in early childhood but also in later stages of life. An insufficiently balanced diet can lead to deviations in a child's growth and development, persistent metabolic changes that continue into adulthood, and an increased risk of diseases such as obesity, type 2 diabetes, hypertension, etc.

The aim of the study. To determine the dietary characteristics and physical development of children aged 1–3 years in order to optimize their nutrition.

Research Methods. The study involved healthy children aged 1 to 3 years living in Ternopil and the Ternopil district. A total of 72 healthy young children were examined. The data were collected using a questionnaire-based survey of pediatricians, family doctors, and parents

Results and Discussion. The children's diet showed a significant excess of recommended intake levels for hard cheese—by 1.5–2.5 times—and fruit juices—by 1.3–3 times. Most children did not receive specialized milk formulas ("third formulas") both in the city (63.3%) and in district 1 (80.9%) and district 2 (76.1%), respectively. The daily food intake met the recommended age norms in only 31.9% of the examined children (23 children). Insufficient food intake was found in 16.7% of cases, while more than half of the children (51.8%) overate daily. Overeating was particularly common among children in their second year of life, occurring in 50.0% of cases.

Conclusions. The nutrition of children aged 1–3 years is characterized by an imbalance in protein intake due to dietary regimen violations, overeating, and excessive protein consumption compared to the recommended age norms.

KEY WORDS: rational nutrition, obesity, protein-energy deficiency.

М. М. Михалків, Д. Б. Коробко, Ю. В. Ігнацевич, І. Б. Івануса
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ДОСЛІДЖЕННЯ ОКРЕМИХ ТОКСИКО-КІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 2-(2-(7-АЛКІЛ-1,3-ДИМЕТИЛ-2,6-ДІОКСО-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-1Н-ПУРИН-8-ІЛ)ГІДРАЗОНО)БУРШТИНОВИХ КИСЛОТ

Вступ. Попередня оцінка потенційних фармакологічних властивостей і токсичності відповідних сполук є важливим етапом розробки нових активних фармацевтичних інгредієнтів. Вона дає змогу визначити їх терапевтичний потенціал, а також можливий негативний вплив на людину, тварин, рослини і навколишнє середовище. Так, для вже відомих похідних ксантину (2,6-діоксопурин) встановлено виражену дію на організм (бронхорозширювальну, кардіотонічну, сечогінну, антиагрегатну, антиоксидантну, протипухлинну), що однозначно підтверджує перспективність досліджень щодо розробки нових субстанцій лікарських речовин на основі цього гетероциклу.

Мета дослідження – провести ряд *in silico* випробувань віртуальних сполук – похідних пурину: 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот для визначення їх окремих токсико-кінетичних параметрів.

Методи дослідження. *In silico* методи прогнозування фармакологічної активності, побічної та токсичної дії, канцерогенності, напівлетальної дози, метаболізму, параметрів лікоподібності.

Результати й обговорення. Скринінгові дослідження показали, що всі речовини віртуальної бібліотеки з високою імовірністю проявлятимуть антигіпертензивну дію внаслідок розширення периферичних судин. Сполукою лідером є метильне похідне за 7-м положенням. Введення у структуру молекул розгалуженого алкільного фрагмента децю знижує вірогідність прояву всіх видів фармакологічної активності. Речовина з етильним залишком у 7-му положенні з найбільшим відсотком імовірності є потенційним інгібітором АТФ-протеази. Протестовані сполуки не проявляють гепатотоксичного та кардіотоксичного впливу, але для них існує вірогідність розвитку респіраторної токсичності. Вони належать до 4-го класу токсичності, тобто є достатньо малотоксичними. Усі речовини віртуальної бібліотеки мають добру розчинність у воді, а отже, потрібні фармако-технологічні властивості. З'ясовано, що в разі надходження в організм вони піддаватимуться першій фазі біотрансформації. Модельні сполуки відповідають критеріям Ліпінського (встановлено достатньо високий рівень лікоподібності).

Висновки. Відповідно до результатів *in silico* досліджень ряду 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот останні, ймовірно, проявлятимуть антигіпертензивну дію внаслідок розширення периферичних судин; є малотоксичними речовинами, добре розчинними у воді; відповідають критеріям Ліпінського. Сполуками лідерами є молекули з метильним та етильним фрагментами в 7-му положенні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *in silico* дослідження; токсико-кінетичні параметри; фармакологічна та токсична дія; метаболізм; лікоподібність.

ВСТУП. Ксантин (2,6-діоксопурин) та його похідні, що володіють широким спектром біологічної дії, вважаються перспективними об'єктами наукових досліджень. Завдяки різноманітності їх фармакотерапевтичних впливів, зокрема бронхорозширювального, кардіотонічного, сечогінного, антиагрегатного, антиоксидантного, протипухлинного, сполуки цього ряду привернули увагу багатьох вчених, які вивчали їх фармакологічний потенціал [1; 2]. Результати, отримані в дослідженнях останнього часу, підкреслюють пріоритетність вибору різних похідних ксантину

для розробки нових субстанцій лікарських речовин [3–9]. Про важливе місце названого типу сполук у сучасній медичній хімії також свідчить інтенсифікація досліджень, спрямованих на розробку синтетичних підходів для конструювання нових молекул із ксантиновим каркасом [7; 9–12].

Особливість ксантинового скафолду полягає в тому, що він є структурним фрагментом багатьох речовин природного й синтетичного походження, які виявляють численні фізіологічні та фармакологічні ефекти, зокрема, в дихальних шляхах, серці, гладком'язових клітинах, ЦНС, нирках, шлунку тощо [13–16].

Бурштинова кислота та її похідні володіють протизапальною і нейропротекторною

активностями, проявляють антиоксидантну й антирадикальну дії.

Враховуючи зазначене вище, поєднання цих субодиноць в одній структурі є виправданим підходом до розробки нових потенційних біологічно активних речовин.

На сьогодні інформаційні технології знаходять широке застосування у всіх сферах діяльності людини, у тому числі в медичній хімії. Їх використання сприяє підвищенню продуктивності більшості етапів розробки нових субстанцій лікарських речовин, зокрема дає можливість передбачити фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри сполук ще до їх одержання [1]. Прогнозування фармакологічних властивостей і токсичності потенційних біологічно активних речовин дає змогу значно скоротити матеріальні витрати, терміни розробки та в подальшому відповідатиме сучасним підходам біоетики щодо мінімізації кількості використовуваних піддослідних тварин.

Мета дослідження – провести ряд *in silico* випробувань віртуальних сполук – похідних пурину: 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідрозоно)бурштинових кислот для визначення їх окремих токсико-кінетичних параметрів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. *In silico* методи прогнозування фармакологічної активності, побічної та токсичної дій, канцерогенності, напівлетальної дози, метаболізму, параметрів лікоподібності.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Пошук нових та ефективних лікарських засобів є важливим завданням сучасної медичної хімії. У цьому контексті 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідрозоно)бурштинові кислоти **1–12** (рис. 1) є перспективним рядом сполук, що поєднують у собі відповідні похідні ксантину та бурштинової кислоти.

Для прогнозування потенційної фармакологічної активності віртуальних речовин

нами було використано онлайн-програму *Way2Drug* (<https://www.way2drug.com>). Аналіз результатів досліджень показав, що всі перевірені сполуки мають широкий спектр дії. Так, з імовірністю прояву понад 30 % для кожної речовини ідентифіковано від 11 до 16 видів фармакологічної активності. Показники найбільш імовірних проявів дії сполук **1–12** представлені на рис. 2.

Найбільш вірогідно сполуки матимуть здатність розширювати периферичні судини і, як наслідок, проявляти антигіпертензивну дію, імовірність якої поступово зростає від речовини з етильним замісником (**2**) до сполуки з *n*-пентильним фрагментом (**6**). Подальше подовження лінійного алкільного залишку (речовини **8–12**) не змінює відсотка ймовірності прояву даної фармакологічної активності. Слід зауважити, що з введенням у 7-ме положення ксантинового біциклу розгалуженого алкільного замісника (сполуки **5** та **7**) ймовірність прояву антигіпертензивної дії знижується.

Протестовані речовини за вираженістю ймовірної периферичної судинорозширювальної дії поступаються кофеїну (80,6 %), але кращі за теобромін (69,5 %) і теофілін (65,5 %), причому антигіпертензивних властивостей відомі метильовані похідні ксантину, які багато років використовуються в медичній практиці, не проявляють. Усе сказане вище дає змогу розглядати досліджені віртуальні сполуки як потенційні субстанції лікарських речовин для лікування гіпертензії та пов'язаних із нею захворювань.

Щодо аналептичної дії, то серед сполук із лінійним алкільним замісником імовірність її прояву є найменшою для речовини **3** (39,4 %), найвищою – для **1**. Для кофеїну, теоброміну та теофіліну визначено вірогідність прояву аналептичної активності на рівні 85,4, 64,0 і 72,5 % відповідно.

Аберрантна активність протеасом пов'язана з різними злоякісними новоутвореннями, що робить інгібітори протеасом першочерговими засобами в терапії раку [17;

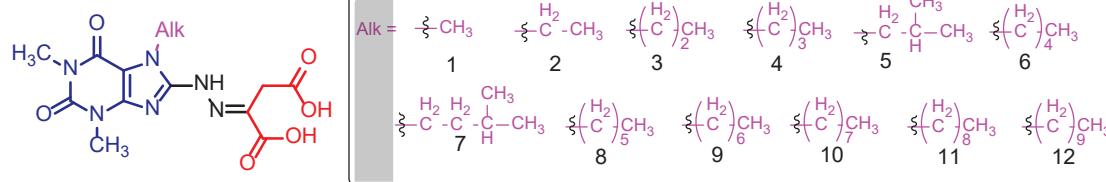


Рис. 1. Загальна структура 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідрозоно)бурштинових кислот (**1–12**)

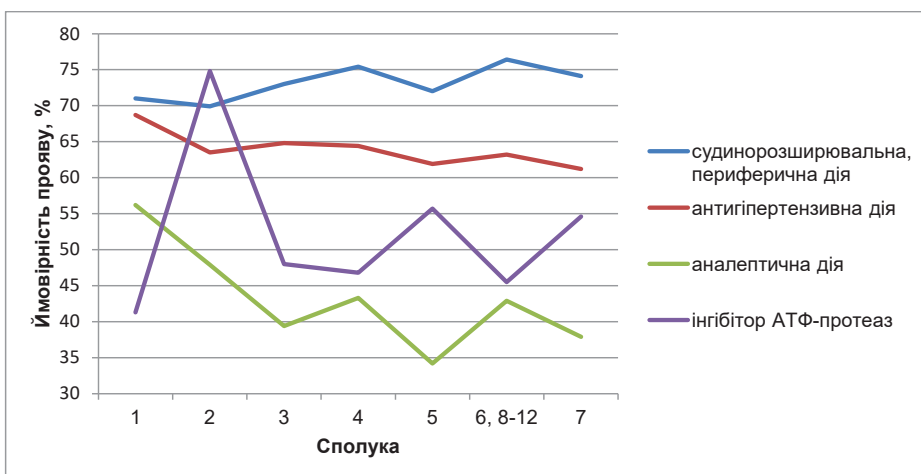


Рис. 2. Показники фармакологічної активності 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот (1–12) залежно від структури алкільного залишку

18]. Інгібітори протеасом, зокрема перший у своєму класі препарат Бортезоміб, а також пізніше схвалені Карфілзоміб та Іксазоміб, є важливими лікарськими засобами, особливо проти множинної мієломи та мантийно-клітинної лімфоми. Для сполуки **2** з найбільшою імовірністю прогнозується здатність інгібувати протеасому АТФазу (74,8 %), у речовин з іншими алкільними замісниками можливість прояву цієї активності менша на 20–30 %. Це робить сполуку **2** доволі унікальною серед інших представників віртуальної бібліотеки і дає змогу розглядати її як потенційний інгібітор протеасом, який може застосовуватися для лікування множинної мієломи. Слід зауважити, що речовини **5** та **7**, які містять розгалужені алкільні фрагменти, мають приблизно на 9 % вищу активність, ніж відповідні сполуки з лінійними замісниками.

Онлайн-сервіс *Way2Drug* надає можливість спрогнозувати не тільки фармакологічну активність, але й види побічної дії, притаманні аналізованим речовинам, і оцінити вірогідність їх розвитку. Результати скринінгових досліджень найбільш імовірних побічних ефектів сполук **1–12** представлені на рис. 3.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що найбільш імовірними проявами побічної дії для досліджених молекул є чиста еритроцитарна аплазія, ацидоз, психози й акатизія. Чиста еритроцитарна аплазія та психоз найбільше передбачаються у сполуки **1** (82,7 та 61,9 % відповідно), тоді як у речовини **7** – найменше (58,2 та 45,7 % відповідно). Щодо ацидозу, то для речовини **5** прогнозується найменша

ймовірність його прояву (54,6 %), а для сполуки **2** – найбільша (70,5 %). Явище акатизії найменш імовірне для речовини **5** (41,3 %), тоді як всі інші досліджені молекули мають вірогідність прояву понад 50 %. Загалом слід відзначити, що для сполук **5** і **7** визначено менші відсотки ймовірності прояву відповідної побічної дії порівняно з речовинами з лінійними алкільними замісниками в 7-му положенні. Цікавим є той факт, що вірогідність прояву аналогічної побічної дії для відомих метильованих похідних ксантину виявилася вищою від сполук віртуальної бібліотеки (чиста еритроцитарна аплазія – 92,8, 96,0, 94,9 %; ацидоз – 77,4, 94,7, 89,0 %; психози – 38,7, 85,6, 78,4 %; акатизія – 23,7, 83,6, 73,4 % відповідно для кофеїну, теоброміну та теофіліну). Отже, отримані нами результати свідчать, що перевірені 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинові кислоти (**1–12**) можуть розглядатися як об'єкти для пошуку потенційних субстанцій лікарських речовин.

У подальшому для сполук віртуальної бібліотеки за допомогою онлайн ресурсу *protox3* (<https://tox.charite.de/protox3/>) було вирішено провести прогнозування окремих параметрів токсичності. Результати *in silico* досліджень ряду 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот представлені в таблицях 1 та 2.

Дані, наведені в таблиці 1, свідчать, що всі протестовані сполуки не проявлятимуть ні гепатотоксичної, ні кардіотоксичної дії. Скринінгові дослідження речовин з алкільними замісниками (від гексилю **8** до децилу **12**)

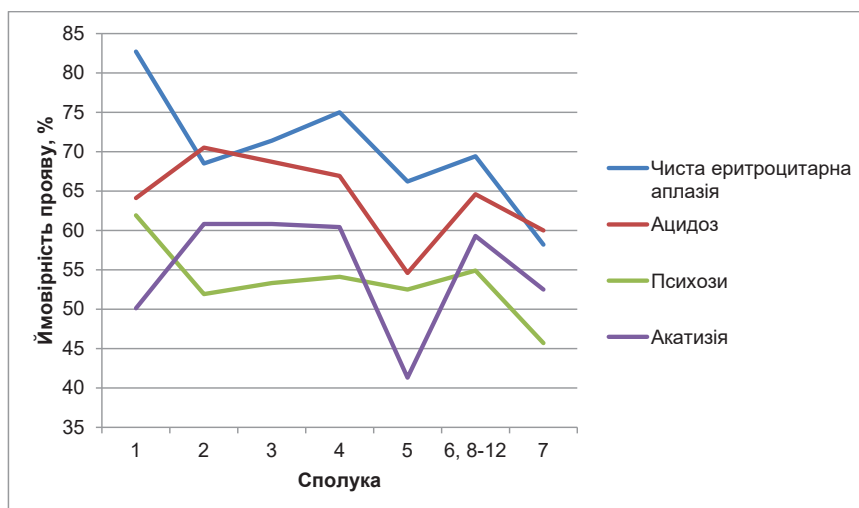


Рис. 3. Імовірність прояву побічної дії 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот (1–12) залежно від алкільного залишку

Таблиця 1 – Прогнозування активності перевірених речовин, які, ймовірно, викликатимуть структурно-функціональні порушення органів-мішеней (за вибірковою токсичністю)

Сполука	Токсичність				
	Гепатотоксичність	Нейротоксичність	Нефротоксичність	Респіраторна токсичність	Кардіотоксичність
	Активність, %				
	Неактивна	Активна	Активна	Активна	Неактивна
1	55	64	51	75	74
2	57	69	51	76	74
3	59	67	54	79	74
4	61	67	54	78	74
5	58	69	Неактивна (51)	79	74
6	62	66	56	83	74
7	62	66	51	83	73
8–12	63	67	57	84	73

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

завершилися отриманням ідентичних кількісних показників, тобто подовження карбонового ланцюга не впливає на токсичність сполук. Найбільш імовірно (понад 70 %) модельні речовини спричинятимуть структурно-функціональні порушення легень. Відсоток ризику розвитку респіраторної токсичності стабільно зростає зі збільшенням довжини вуглеводневого залишку в 7-му положенні, причому розгалуженість алкільного замісника не впливає на величину цього показника. Вірогідність прояву нейротоксичності становить менше за 70 %, отже, цей вид токсичності є малоімовірним. Найбільший відсоток імовірності її прояву спостерігається у сполук 2 і 5, найменший – у речовини 1.

За результатами тестувань, відображених в таблиці 2, віртуальним 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-8-іл)гідразоно)бурштиновим кислотам не властива імунотоксична, мутагенна та цитотоксична дії. Проте для перевірених сполук передбачається канцерогенність, причому речовини 2, 3, 5-7 можуть виявляти канцерогенну дію з імовірністю в межах 50–51 %, що, на нашу думку, не є ступенем високого ризику.

Оскільки деякі сполуки віртуальної бібліотеки ймовірно проявлятимуть канцерогенність, ми провели додаткові дослідження, використовуючи онлайн-ресурс <https://www.way2drug.com/ROSC/>, який прогнозує

Таблиця 2 – Прогнозування результатів можливої токсичної дії сполук віртуальної бібліотеки

Сполука	Токсична дія			
	Канцерогенність	Імунотоксичність	Мутагенність	Цитотоксичність
	Активність, %			
	Активна	Неактивна	Неактивна	Неактивна
1	Неактивна (50)	99	58	75
2	50	98	59	66
3	51	98	59	59
4	Неактивна (50)	86	58	58
5	50	98	61	62
6	50	61	58	60
7	50	98	58	56
8–12	Неактивна (50)	Активна (55)	57	61

канцерогенну дію на відповідні органи гризунів. Результати досліджень представлені в таблиці 3.

Результати, представлені в таблиці 3, прогнозують меншу ймовірність прояву канцерогенної дії віртуальних речовин у самців, ніж у самок. У самок щурів протестовані сполуки можуть потенційно викликати рак слухової сальної залози, тонкого кишківника, шлунка та молочних залоз, тоді як у самок мишей є ризик розвитку раку легень і кровотворної системи (найбільш імовірний прояв зафіксовано для речовини 7). Вірогідність раку слухової сальної залози зменшується з подовженням карбонового ланцюга замісника в 7-му положенні, тоді як раку шлунка – збільшується. Лише для сполук 2 і 7 для щурів-самців і мишей-самців відповідно з низькою ймовірністю прогнозується можливість розвитку раку шкіри.

Наступним етапом наших досліджень було за допомогою онлайн-ресурсу *protox3* для представників віртуальної бібліотеки спрогнозувати клас токсичності та LD₅₀. Усі речовини належать до 4-го класу токсичності (шкідливі за перорального надходження – 300 < LD₅₀ ≤ 2000). Сполука 1 має найменше прогнозоване значення LD₅₀ (780 мг/кг), для речовин 2–7 LD₅₀ зафіксовані на рівні 1000 мг/кг, а для сполук 8–12 – 1040 мг/кг. Отже, подовження алкільного замісника в 7-му положенні знижує ймовірну величину токсичності. Слід зазначити, що розгалуженість алкільного фрагмента не впливала на ступінь прогнозованої токсичності.

За надходження в організм людини речовини зазнають біотрансформації. Перша фаза біотрансформації спрямована на введення в структуру молекул функціональних груп, які допоможуть збільшити розчинність

Таблиця 3 – Прогнозована (у %) канцерогенна дія віртуальних сполук

Сполука	Самці		Самки			
	Орган, що уражається		Орган, що уражається			
	Шкіра	Слухова сальна залоза	Тонкий кишківник	Шлунок	Молочні залози	
	Щури					
2	35,6	57,1	30,1	33,0	–	
3	–	42,2	30,1	35,1	26,7	
5	–	40,0	35,8	–	26,4	
6	–	39,3	–	50,1	–	
7	–	37,1	33,3	–	–	
Миші						
Шкіра		Кровотворна система		Легені		
2	–	42,9		36,1		
3	–	42,9		39,4		
5	–	52,8		44,6		
6	39,1	36,9		38,0		
7	–	54,4		44,8		

сполук, а отже, пришвидшити їх виведення з організму. Друга фаза біотрансформації – фаза кон'югації, яка супроводжується укрупненням молекул і подальшим збільшенням їх розчинності. Зазвичай в організмі всі речовини піддаються спочатку I фазі біотрансформації, а потім – II. Однак є випадки, коли паралельно проходять два процеси незалежно один від одного. Тому за допомогою онлайн-ресурсу <https://www.way2drug.com/ga/> було проведено прогнозування потенційних напрямів метаболізму сполук віртуальної бібліотеки.

Результати, наведені в таблиці 4, констатують, що тільки для сполуки **1** найбільш імовірним буде процес N-ацетилювання (II фаза біотрансформації). Для інших речовин N-дезалкілювання (I фаза біотрансформації) переважає над N-ацетилюванням. Вірогідність процесу N-дезалкілювання зростає від сполуки **1** до сполуки **3**, а потім поступово зменшується. Варто зазначити, що введення у структуру молекул розгалужених алкільних фрагментів (речовини **5** і **7**) призводить до зменшення ймовірності перебігу цього процесу. Сполуки **6**, **8–12** мають однаковий відсоток імовірних напрямів метаболізму, отже, подальше подовження алкільного залишку статистично не впливає на біотрансформацію віртуальних речовин.

Низька вірогідність перебігу метаболічних процесів імовірно пов'язана з доброю

розчинністю модельних сполук, яку було перевірено з використанням онлайн-програми <http://www.swissadme.ch/index.php>.

Обчислені показники, наведені в таблиці 5, мають майже лінійну залежність між кількістю атомів карбону в алкільному фрагменті 7-го положення речовин **1–12** та їх категорією розчинності.

За допомогою онлайн-програми <http://www.swissadme.ch/index.php> було досліджено лікоподібність віртуальних сполук. Відповідно до правила Ліпінського для прогнозування останньої враховувалися критерії: молекулярна маса (≤ 500 а. о. м.); коефіцієнт розподілу октанол – вода ($\text{Log } P_{o/w} < 5$); кількість донорів (≤ 5), кількість акцепторів (≤ 10).

Аналіз даних таблиці 6 дає змогу стверджувати, що всі протестовані віртуальні молекули підпорядковуються правилу Ліпінського, а отже, можуть розглядатися як перспективні об'єкти досліджень, спрямованих на пошук нових потенційних біологічно активних речовин.

ВИСНОВКИ

1. Випробовувані сполуки ряду 2-(2-(7-алкіл-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл)гідразоно)бурштинових кислот завдяки широкому спектру фармакологічної активності, помірному ризику розвитку побічних ефектів, порівняно

Таблиця 4 – Прогнозування (у %) метаболізму віртуальних сполук

Сполука	Напрямок метаболізму						
	N-Ацетилювання	N-Дезалкілювання	N-Окислення	N-Гідроксилювання	Дегідрування	Гідроліз	Аліфатичне гідроксилювання
1	48,0	31,1	21,9	18,6	–	–	–
2	38,4	48,5	–	–	28,7	16,1	–
3	39,1	50,4	–	–	32,7	–	30,1
4	35,7	44,2	–	–	29,8	17,5	31,2
5	32,4	32,6	24,1	–	25,1	18,6	48,4
6, 8–12	34,5	39,6	–	–	30,6	18,7	31,8
7	30,6	32,4	–	–	26,8	31,3	–

Таблиця 5 – Прогнозування розчинності віртуальних сполук

Розчинність, моль/л	Сполука											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	$1.21 \cdot 10^{-2}$	$7.67 \cdot 10^{-3}$	$3.47 \cdot 10^{-3}$	$2.00 \cdot 10^{-3}$	$1.53 \cdot 10^{-3}$	$8.90 \cdot 10^{-4}$	$8.97 \cdot 10^{-4}$	$3.95 \cdot 10^{-4}$	$1.75 \cdot 10^{-4}$	$7.75 \cdot 10^{-5}$	$3.42 \cdot 10^{-5}$	$1.49 \cdot 10^{-5}$
Категорія	Розчинна									Середньорозчинна		

Таблиця 6 – Розраховані значення критеріїв лікоподібності

Сполука	Молекулярна маса, а. о. м.	Коефіцієнт розподілу октанол – вода	Кількість донорів	Кількість акцепторів	Відповідність правилу Ліпінського
1	338,28	1,17	3	8	Так*
2	352,30	0,47	3	8	Так*
3	366,33	1,08	3	8	Так*
4	380,36	1,32	3	8	Так*
5	380,36	1,30	3	8	Так*
6	394,38	1,36	3	8	Так*
7	394,38	1,61	3	8	Так*
8	408,41	1,68	3	8	Так*
9	422,44	2,15	3	8	Так*
10	436,46	2,01	3	8	Так*
11	450,49	2,87	3	8	Так*
12	464,52	3,12	3	8	Так*

Примітка: * Усі сполуки відповідають правилу Ліпінського, але мають зовелику кількість атомів N та O, що свідчить про можливі проблеми зі складністю речовин.

невисокій токсичності та достатній розчинності у воді є цікавими щодо подальших синтетичних досліджень.

2. Серед протестованих віртуальних речовин можна виділити дві сполуки-лідери: речовина з метильним замісником у положенні 7 (**1**), що має водночас високий відсоток імовірності прояву периферичної судинорозширювальної та антигіпертензивної дії і може розглядатися як потенційний засіб для лікування артеріальної гіпертензії, та сполука з етильним фрагментом у 7-му положенні (**2**), для якої прогнозується висока ймовірність здатності інгібувати АТФ-азу

і яка може стати перспективним об'єктом досліджень, спрямованих на створення препаратів для лікування множинної мієломи.

3. Визначені високі значення напівлетальних доз віртуальних речовин дали змогу не тільки віднести їх до 4-го класу токсичності, але й вважати першочерговими кандидатами для подальших випробувань.

4. Усі модельні сполуки відповідають критеріям лікоподібності за Ліпінським, що додатково свідчить про правильно вибраний напрям досліджень щодо одержання оригінальних потенційних субстанцій лікарських речовин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Сімонов П. В. In silico: новий напрям у розробці фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів. *Клінічна фармація*. 2012. Т. 16, № 2. С. 4–14.

2. Ніженковська І. В., Вельчинська О. В., Кучер М. М. Токсикологічна хімія : підручник для фармацевтичних закладів вищої освіти. 3-те вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2020. 372 с.

3. Xanthine alkaloids: occurrence, biosynthesis, and function in plants / H. Ashihara, K. Mizuno, T. Yokota, A. Crozier. *Progress in the chemistry of organic natural products*. 2017. Vol. 105. P. 1–88. DOI: 10.1007/978-3-319-49712-9_1.

4. Szymańska E., Mazurkiewicz J., Kieć-Kononowicz K. Methods for the synthesis of xanthine-derived polycyclic fused systems. *Heterocyclic Communications*. 2013. Vol. 19, № 5. P. 297–310. DOI: 10.1515/hc-2013-0082.

5. Perviz S., Khan H., Pervaiz A. Plant alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression. *Front Pharmacol*. 2016. Vol. 7. P. 185394. DOI: 10.3389/fphar.2016.00028.

6. 8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthine, the production thereof and the use in the form of a dpp inhibitor : pat. WO 2005/085246 AGermany : C07D 473/04, A61K 31/437, A61P 3/10. PCT/EP2005/001427 ; Applic. Date 12.02.2005 ; Public. Date 15.09.2005.

7. Salt forms of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine : US 9.212,183 B2 United States : AO1N 43/90, A61K 31/52, C07D 473/00, C07D 473/04, A61K31/185, A61K 31/19, A61K31/192, A61K31/194, A61K31/522, C07C 59/06, C07C 59/235, C07C 63/08. Applic. Date 9.05.2014 ; Public. Date 9.10.2014.

8. Kapri A., Gupta N., Nain S. Recent Advances in the Synthesis of Xanthines: A Short Review. *Scientifica (Cairo)*. 2022. Vol. 2022. P. 8239931. DOI: 10.1155/2022/8239931.

9. Slimming composition containing a xanthine-based base, a dimethicone copolypol and a polyurethane powder : pat. DE602005000986D1 Germany : CPC A61K 8/4953, A61K 8/87, A61K 8/894, A61K 8/9771, A61K 8/9789, A61Q 19/06, A61K 2800/782 ; Applic. Date 10.10.2005 ; Public. Date 10.10.2005.

10. Xanthine derivatives, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions : pat. US 20100173916A1 United States : A61K 31/52, C07D 473/00, A61P 3/10, A61P 19/02, A61P 9/10, A61P 19/10, A61P 3/04, A61K 31/522. Applic. Date 16.03.2010 ; Public. Date 8.07.2010.

11. Sulfonamide substituted xanthine derivatives : pat. US 007148229B2 United States : C07D 473/08, C07D 473/04, C07D 473/06, A61P 31/522, A61P 31/31. Applic. Date 11.02.2004 ; Public. Date 30.09.2004.

12. Metal complexes of xanthine and its derivatives: Synthesis and biological activity / M. O. Dar et al. *J Inorg Biochem.* 2023. Vol. 246. P. 112290. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112290.

13. Amide substituted xanthine derivatives with gluconeogenesis modulating activity : pat. PCT/EP2003/005922 : A61P 3/10, A61P 43/00, A61P 7/12,

C07D 473/02, C07D 473/04, C07D 473/06. Applic. Date 05.06.2003 ; Public. Date 24.12.2003.

14. Novel 8-(Piperazine-1-yl)- and 8-(1,4 Diazepan-1-yl)-xanthine, the production and use thereof in the form of a drug : pat. EP2004013144 : C07D 473/04, A61P 5/00. Applic. Date 19.11.2004 ; Public. Date 13.02.2008.

15. Martres P. HM74a agonists: will they be the new generation of nicotinic acid? *Curr Top Med Chem.* 2009. Vol. 9, № 5. P. 428–435. doi: 10.2174/156802609788340814.

16. DPP-IV inhibitor combined with a further anti-diabetic agent, tablets comprising such formulations, their use and process for their preparation : pat. US 9155705 B2 United States : A61K 45/06, A61K 9/16, A61K 31/522, A61K 9/20, A61K 9/24, A61K 31/155. Applic. Date 2.04.2009; Public. Date 3.12.2009.

17. Inhibition of proteolytic and ATPase activities of the proteasome by the BTK inhibitor CGI-1746 / O. A. Akintola et al. *iScience.* 2024. Vol. 27, № 11. P. 110961. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110961.

18. Bortezomib in cancer therapy: Mechanisms, side effects, and future proteasome inhibitors / O. Sogbein et al. *Life Sciences.* 2024. Vol. 358. P. 123125. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123125.

REFERENCES

1. Chekman, I.S., Nebesna, T.Yu., & Simonov, P.V. (2012). In silico: novyy napryam u rozrobtsti farmakolohichnykh ta farmatsevtichnykh vlastyvostry likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of drugs]. *Clinical Pharmacy*, 16 (2), 4–14 [in Ukraine].

2. Nizhenkovska, I.V., Velchynska, O.V., & Kucher, M.M. (2020). *Toksykologichna khimiya. [Toxicological Chemistry]*. Kyiv: "Medytsyna" [in Ukraine].

3. Ashihara, H., Mizuno, K., Yokota, T., & Crozier, A. (2017). Xanthine alkaloids: occurrence, biosynthesis, and function in plants. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 105, 1–88. DOI: 10.1007/978-3-319-49712-9_1.

4. Szymańska, E., Mazurkiewicz, J., & Kieć-Kononowicz, K. (2013). Methods for the synthesis of xanthine-derived polycyclic fused systems. *Heterocyclic Communications*, 19 (5), 297–310. DOI: 10.1515/hc-2013-0082.

5. Perviz, S., Khan, H., & Pervaiz, A. (2016). Plant alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 185394. DOI: 10.3389/fphar.2016.00028.

6. Himmelsbach, F., Langkopf, E., Eckhardt, M., Tadayyon, M., & Tomas, L. (2005). 8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthine, the production thereof and the use in the form of a dpp inhibitor. *WO Pat. Apl, 2005085246*.

7. Sieger, P., & Pfrengle, W. (2015). Salt forms of 1-[(4-methyl-quinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butyn-1-yl)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-yl)-xanthine. *U.S. Patent No. 9,212,183*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

8. Kapri, A., Gupta, N., & Nain, S. (2022). Recent Advances in the Synthesis of Xanthines: A Short

Review. *Scientifica*, 1, 8239931. DOI: 10.1155/2022/8239931.

9. Moreno, A., Piot, B. (2008) Slimming composition containing a xanthine-based base, a dimethicone copolypol and a polyurethane powder. DE602005-000986.

10. Himmelsbach, F., Mark, M., Eckhardt, M., Langkopf, E., Maier, R., & Lotz, R. (2004). Xanthine derivatives, the preparation thereof and their use as pharmaceutical compositions. *U.S. Patent Application No. 10/467,961*.

11. Dunten, P.W., Foley, L.H., Huby, N.J., Pietranico-Cole, S.L., & Yun, W. (2006). Sulfonamide substituted xanthine derivatives. *U.S. Patent No. 7,148,229*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

12. Dar, M.O., Mir, R.H., Mohiuddin, R., Masoodi, M.H., & Sofi, F.A. (2023). Metal complexes of xanthine and its derivatives: Synthesis and biological activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 246, 112290. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112290.

13. Dunten, P.W., Foley, L.H., Huby, N.J.S., Pietranico-Cole, S.L., and Yun, W. (2009). Amide substituted xanthine derivatives with gluconeogenesis modulating activity. *EP1515972B1*.

14. Himmelsbach, F., Langkopf, E., Eckhardt, M., Tadayyon, M., & Tomas, L. (2008). Novel 8-(Piperazine-1-yl)- and 8-(1, 4 Diazepan-1-yl)-xanthine, the production and use thereof in the form of a drug. *EP1689748B1*.

15. Martres, P. (2009). HM74a agonists: will they be the new generation of nicotinic acid? *Current topics in medicinal chemistry*, 9 (5), 428–435. DOI: 10.2174/156802609788340814.

16. Himmelsbach, F., Langkopf, E., Eckhardt, M., Mark, M., Maier, R., & Lotz, R. (2010). DPP-IV inhibitor combined with a further antidiabetic agent, tablets comprising such formulations, their use and process for their

preparation. U.S. Patent No. 7,838,529. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.

17. Akintola, O.A., Patterson, M.B., Smith, J.G., DeMartino, G.N., Mitra, A.K., & Kisselev, A.F. (2024). Inhibition of proteolytic and ATPase activities of the proteasome by the BTK inhibitor CGI-1746. *iScience*,

27 (11), 110961. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110961.

18. Sogbein, O., Paul, P., Umar, M., Chaari, A., Batuman, V., & Upadhyay, R. (2024). Bortezomib in cancer therapy: Mechanisms, side effects, and future proteasome inhibitors. *Life Sciences*, 358, 123125. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123125.

Адреса для листування: mikhalkiv@tdmu.edu.ua

M. M. Mykhalkiv, D. B. Korobko, Yu. V. Ihnatsevych, I. B. Ivanusa
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

RESEARCH OF CERTAIN TOXICO-KINETIC PARAMETERS OF THE SERIES OF 2-(2-(7-ALKYL-1,3-DIMETHYL-2,6-DIOXO-2,3,6,7-TETRAHYDRO-1H-PURINE-8-YL)HYDRAZONO)SUCNIC ACIDS

Summary

Introduction. Preliminary assessment of potential pharmacological properties and toxicity of the relevant compounds is an important stage in the development of new active pharmaceutical ingredients. It allows to determine their therapeutic potential, as well as possible negative impact on humans, animals, plants and the environment. For example, known xanthine (2,6-dioxopurine) derivatives have been shown to exert significant effects on the body, including bronchodilatory, cardiotoxic, diuretic, anti-aggregant, antioxidant, and antitumor activities. This clearly confirms the promise of further research aimed at developing new pharmaceutical substances based on this heterocycle.

The aim of the study – to conduct a series of *in silico* tests of virtual compounds – purine derivatives: 2-(2-(7-alkyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-yl)hydrazono)succinic acids to determine their individual toxicokinetic parameters.

Research Methods. *In silico* methods for predicting pharmacological activity, side and toxic effects, carcinogenicity, half-lethal dose, metabolism, druglikeness parameters.

Results and Discussion. Screening researches have shown that all substances in the virtual library are highly likely to exhibit antihypertensive effects due to peripheral vasodilation. The lead compound is a methyl derivative at the 7-position. The introduction of a branched alkyl fragment into the molecular structure slightly reduces the likelihood of exhibiting all types of pharmacological activity. The compound with an ethyl substituent at the 7-position has the highest probability of being a potential ATP protease inhibitor. The tested compounds do not exhibit hepatotoxic or cardiotoxic effects; however, there is a probability of developing respiratory toxicity. They belong to toxicity class 4, meaning they are relatively low-toxic. All substances in the virtual library demonstrate good water solubility, ensuring the necessary pharmaco-technological properties. It was determined that upon entering the body, they will undergo phase I biotransformation. The model compounds meet Lipinski's rule (a sufficiently high level of drug similarity has been established).

Conclusions. Virtual substances of the series of 2-(2-(7-alkyl-1,3-dimethyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purine-8-yl)hydrazono)succinic acids are likely to exhibit antihypertensive effects due to peripheral vasodilation according to the results of *in silico* researches; they are low-toxic substances, soluble in water; they meet Lipinski's rule. The leading compounds are molecules with methyl and ethyl fragments in the 7-position.

KEY WORDS: *in silico* research; toxicokinetic parameters; pharmacological and toxic effects; metabolism; druglikeness.

Д. Т. Данилюк, В. Д. Фіра, Л. С. Фіра
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ НАСТОЙОК З ЛИЧИНОК ВОСКОВОЇ МОЛІ

Вступ. Важливим етапом доклінічного вивчення нових лікарських засобів є оцінка їх безпечності, зокрема визначення класу токсичності під час короткочасного використання великих доз.

Одним із перспективних лікарських засобів є личинки воскової молі, які можуть проявляти різноманітні види фармакологічної активності. З народної медицини відомо, що їх використовують для лікування туберкульозу, захворювань верхніх дихальних шляхів, для підвищення фізичної активності та для покращення роботи імунної системи.

Мета дослідження – експериментальне обґрунтування безпечності настойок з личинок воскової молі для можливого подальшого використання в медичній практиці.

Методи дослідження. Дослідження проводилося на 48 білих безпородних щурах обох статей масою 150–220 г. Щурів поділили на 8 груп, до кожної з них входило 6 тварин. Під час вибору доз для внутрішньошлункового введення лімітуючим показником у ході визначення LD_{50} є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) – 20 мл/кг, яка була вибрана для одноразового внутрішньошлункового введення настойок з личинок воскової молі з концентраціями спирту 30% та 50% щурам самцям та самкам. Контрольним тваринам вводили 30% та 50% етанолу в такій же дозі. Протягом 14 днів здійснювали спостереження за піддослідними тваринами та оцінювали їх загальний стан, летальність, динаміку маси тіла (на 3, 7 та 14 добу), а після закінченні досліду був проведений макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначення їхньої маси.

Результати й обговорення. Встановлено, що після внутрішньошлункового введення настойок з личинок воскової молі з концентраціями спирту 30% та 50% у дозі 20,0 мл/кг у піддослідних тварин не виявлено жодних ознак інтоксикації, летальності у дослідних групах тварин не виявлено. Протягом усього терміну спостереження відбувалося фізіологічне збільшення маси тіла дослідних тварин стосовно вихідних даних.

Аналіз масових коефіцієнтів внутрішніх органів самців і самок щурів після одноразового внутрішньошлункового введення настойок з личинок воскової молі, а також у контрольних групах тварин показав, що патологічних змін у органах дослідних щурів не спостерігається.

Висновки. Дослідження з вивчення гострої токсичності настойок з личинок воскової молі 30% та 50% концентрацією спирту показали, що вони не чинять токсичної дії на організм тварин. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин К.К. Сидорова, настойки з личинок воскової молі (30% та 50%) ($LD_{50} > 20,0$ мл/кг) у разі внутрішньошлункового введення належать до V класу токсичності – практично нешкідливі речовини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра токсичність; настойки з личинок воскової молі; маса тіла; масові коефіцієнти органів.

ВСТУП. Сучасна медицина та фармацевтична наука приділяють значну увагу розробці лікарських засобів природного походження, що мають антиоксидантну та імуностимулюючу активність. Однією з основних причин такого інтересу є зростаюча потреба у безпечних та ефективних препаратах, які здатні мінімізувати побічні ефекти, характерні для синтетичних медикаментів. Підвищений рівень активних форм кисню в організмі, спричинений дією різних несприятливих факторів, може призводити до окислювального стресу, ушкодження клітинних структур, розвитку патологічних станів та прискореного старіння

[1]. Саме тому актуальним є пошук нових природних антиоксидантів, здатних ефективно нейтралізувати вільні радикали та запобігати руйнуванню біологічних молекул.

Погіршення екологічної ситуації, незбалансоване харчування, стреси, шкідливі звички та недостатня фізична активність значно послаблюють імунну систему людини. Це зумовлює необхідність використання імуностимулюючих засобів, що сприяють підтримці та відновленню захисних функцій організму. Природні лікарські засоби, особливо на основі біологічно активних речовин із рослинної та тваринної сировини, мають значний потенціал у регуляції імунних процесів, зменшенні

© Д. Т. Данилюк, В. Д. Фіра, Л. С. Фіра, 2025

окислювального стресу та поліпшенні загального стану здоров'я [2].

Одним із перспективних природних джерел біологічно активних речовин є личинки великої воскової молі (*Galleria mellonella* L.) [3]. Настойки, отримані на їх основі, мають унікальні властивості, включаючи імуностимулюючу, антиоксидантну та відновлювальну дію. Літературні дані свідчать про їх здатність стимулювати регенераційні процеси, підвищувати фізичну витривалість, покращувати загальний обмін речовин та сприяти нормалізації функціонування органів і систем організму [4].

Зважаючи на зростаючий інтерес до препаратів на основі воскової молі, необхідно провести визначення гострої токсичності та безпечності настоек із такої сировини. Встановлення класу токсичності та оцінка впливу високих доз настоек із личинок воскової молі на організм є важливим етапом доклінічного вивчення цих препаратів.

Саме тому **метою** цього дослідження є експериментальне обґрунтування безпечності настоек з личинок воскової молі для можливого подальшого використання в медичній практиці.

Експериментальне обґрунтування безпечності лікарських засобів є необхідним кроком у забезпеченні безпеки пацієнтів та дотриманні регуляторних вимог під час розробки нових лікарських засобів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчення та експериментальні дослідження гострої токсичності настоек воскової молі проводили в центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України з дотриманням правил біоетики відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [5].

Дослідження проведене на 48 білих безпородних щурах обох статей масою 150–220 г. Щури були розділені на 8 груп, кожна з яких включала 6 тварин. Відповідно до методичних

рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [6; 7] під час вибору доз для внутрішньошлункового введення настоек лімітуючим показником у ході визначення LD_{50} є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) – 20 мл/кг. Якщо за отримання тваринами зазначеної дози не відбувається їхня загибель, введення більшої дози не є доцільним.

Для проведення дослідження гострої токсичності було вибрано дозу настоек воскової молі – 20,0 мл/кг, яку було введено протягом доби внутрішньошлунково щурам обох статей з масою тіла 190–220 г. Контрольним тваринам вводився етиловий спирт 30% та 50% у тій же дозі. Тварин було випадковим чином поділено на групи, які наведені в таблиці 1.

Під час експерименту тварини перебували у віварії на природному світловому режимі «день–ніч» за температурних умов 20–24°C та відносної вологості 50–60%. Щурів утримували у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні відповідно до чинних норм.

За тваринами спостерігали протягом двох тижнів, оцінюючи їхній загальний стан, рівень летальності та динаміку маси тіла на третю, сьому та чотирнадцяту добу. Після закінчення експерименту тварин виводили з нього за допомогою етаназії під тіопенталовим наркозом. Далі проводили макроскопічний огляд внутрішніх органів та визначали їхню масу.

Експериментальні дані були оброблені за допомогою статистичних методів варіаційної статистики із застосуванням програми "Statistica 6.0". Microsoft Exel. Процес включав визначення середньоквадратичних відхилень, дисперсії та інших статистичних показників. Похибки вимірювання оцінювалися з використанням t-критерію Стьюдента. Зміни вважалися статистично вірогідними при рівні значимості $p \leq 0,05$ [8; 9].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Під час проведення експерименту було виявлено, що внутрішньошлункове введення настоек з личинок воскової молі у дозі 20 мл/кг не

Таблиця 1 – Рандомізація щурів в експерименті з вивчення гострої токсичності настоек з личинок воскової молі

Умови досліджу	Доза, мл/кг	Кількість щурів	
		самці	самки
Контрольні тварини (спирт 30%)	20,0	6	6
Контрольні тварини (спирт 50%)	20,0	6	6
Настойка личинок воскової молі (30%)	20,0	6	6
Настойка личинок воскової молі (50%)	20,0	6	6

викликало жодних ознак інтоксикації у піддослідних тварин, а летальність серед них не спостерігалася. Споживання води та їжі щурами обох дослідних груп перебувало в нормі. Аналіз приросту маси тіла піддослідних тварин показав, що у разі застосування настоек з личинок воскової молі у дозі 20 мл/кг маси тіла не встановлено достовірних змін зазначеного показника в усіх групах піддослідних тварин (табл. 2).

Як видно з результатів досліджень, наведених у табл. 2, у групі контролю спостерігалось (30% етанол) рівномірне збільшення маси тіла щурів-самців у всі терміни експерименту. Вірогідне зростання маси тіла ($p \leq 0,05$) відзначено на 7 та 14 добу дослідження у групі експериментальних щурів стосовно вихідних даних.

Вірогідний приріст маси тіла наприкінці експерименту відзначено у самок, які отримували 30% етанол.

У групі контролю (50% етанол) відзначено незначний приріст маси тіла щурів обох статей, але результати не були вірогідними стосовно вихідних даних.

Під час аналізу маси тіла тварин відзначено відсутність токсичного впливу обох настоек з личинок воскової молі на такий показник. Протягом усього терміну спостереження відбувалося фізіологічне збільшення маси тіла дослідних тварин, але воно не було вірогідним стосовно вихідних даних.

Протягом 14 днів за тваринами проводилося спостереження. Вони залишалися

активними, охайними, реагували на звукові та світлові подразники, рефлекторна збудливість була збережена, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігалось. Крім того, споживання води та їжі у щурів усіх дослідних груп було однаковим протягом усього періоду дослідження.

Після завершення експерименту та евтаназії тварин (під тіопенталовим наркозом) був проведений розтин тіла тварин та макроскопічний огляд їх внутрішніх органів. Було помічено, що внутрішні органи дослідних тварин не мали суттєвих відмінностей у розмірі, формі та забарвленні порівняно з тваринами контрольної групи.

Під час огляду внутрішніх органів усіх експериментальних тварин було виявлено, що поверхня печінки, нирок та надниркових залоз мала гладкий вигляд, а колір, форма та розмір органів відповідали нормі. Слизова оболонка шлунка мала чіткий рельєф і типову анатомічну будову. У грудній порожнині всі органи мали анатомічно правильне розташування, мали звичайну форму, розміри та забарвлення.

Дані таблиці 3 та 4 щодо масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів самців і самок після одноразового внутрішньошлункового введення настоек з личинок воскової молі та у групах контрольних тварин свідчать про відсутність патологічних змін у вагових коефіцієнтах дослідних тварин порівняно з контрольними.

Таблиця 2 – Динаміка маси тіла щурів обох статей у разі одноразового внутрішньошлункового введення настоек личинок воскової молі ($M \pm m$; $n=48$)

Умови досліджу	Вихідні дані	3 дні, г	7 днів, г	14 днів, г
Самці				
Контрольні щури (спирт етиловий 30%)	158,3±2,10	159,0±2,05	169,1±2,71*	171,6±2,78*
Контрольні щури (спирт етиловий 50%)	155,0±3,41	154,1±2,89	157,5±3,81	163,3±3,57
Настойка з личинок воскової молі 30%	226,6±16,66	228,3±15,25	235,8±15,93	233,3±15,52
Настойка з личинок воскової молі 50%	244,1±9,86	245,8±9,16	245,0±8,36	246,6±9,09
Самки				
Контрольні щури (спирт етиловий 30%)	210,0±3,87	212,0±3,15	217,5±2,49	224,1±3,51*
Контрольні щури (спирт етиловий 50%)	182,5±4,23	180,7±3,57	186,6±5,10	193,3±5,72
Настойка з личинок воскової молі 30%	175,8±6,11	176,8±5,43	180±6,19	184,1±6,37
Настойка з личинок воскової молі 50%	192,5±4,42	190,7±5,11	197,5±4,60	203,3±5,10

Примітка: тут і в наступних таблицях * – відхилення показника вірогідне щодо вихідних даних, $p \leq 0,05$

Таблиця 3 – Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів (самців) під час вивчення гострої токсичності настоек з личинок воскової молі ($M \pm m$; $n=24$)

Групи тварин	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка	Наднирники	Сім'яники
Контрольні тварини (етиловий спирт 30%)	5,64± 0,32	0,60± 0,03	1,64± 0,05	0,77± 0,04	0,65± 0,04	0,013± 0,008	1,31±0,07
Контрольні тварини (етиловий спирт 50%)	5,73± 0,38	0,61± 0,04	1,85± 0,09	0,48± 0,03	0,54± 0,03	0,019± 0,010	1,23±0,06
Настойка з личинок воскової молі 30%	6,54± 0,46	0,57± 0,02	1,58± 0,07	0,72± 0,05	0,72± 0,05	0,018± 0,009	1,35± 0,08
Настойка з личинок воскової молі 50%	6,68± 0,42	0,67± 0,04	2,13± 0,12	0,52± 0,04	0,58± 0,04	0,019± 0,007	1,31± 0,05

Аналізуючи вагові коефіцієнти органів контрольних та дослідних щурів, як самок, так і самців, середньостатистичних відхилень у їхній масі не виявлено.

Дослідження гострої токсичності настоек з личинок воскової молі показали відсутність токсичної дії у разі одноразового внутрішньошлункового введення щурам обох статей у дозі 20 мл/кг. Це свідчить про те, що середня летальна доза LD_{50} перевищує введену тваринам дозу у 20 мл/кг. Такі результати дозволяють класифікувати настоек з личинок воскової молі як речовини V класу токсичності, тобто практично нешкідливі речовини (табл. 5). Ця класифікація узгоджується з токсикологічною класифікацією речовин, запропонованою К.К. Сидоровим.

Отримані дані щодо гострої токсичності настоек з личинок воскової молі можуть бути використані надалі для встановлення їх мінімально діючої дози та вивчення фармакологічної активності.

Результати проведених досліджень показують, що визначення середньолетальної дози LD_{50} для настоек з личинок воскової молі неможливе через те, що внутрішньошлункове введення щурам максимальної дози 20 мл/кг не призвело до смерті тварин і не викликало патологічних змін у функціональному стані організму щурів.

ВИСНОВКИ. 1. Після одноразового внутрішньошлункового введення щурам настоек з личинок воскової молі в дозі 20 мл/кг не було виявлено жодних ознак інтоксикації чи смертності тварин протягом спостереження. Крім того, не було зафіксовано жодного впливу настоек на динаміку маси тіла та масові коефіцієнти органів.

2. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин К.К. Сидорова, настоек з личинок воскової молі, які мають середню летальну дозу понад 20 мл/кг у разі внутрішньошлункового введення, належать до V класу

Таблиця 4 – Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів (самок) під час вивчення гострої токсичності настоек з личинок воскової молі ($M \pm m$; $n=24$)

Групи тварин	Печінка	Серце	Легені	Нирки	Селезінка	Наднирники
Контрольні тварини (етиловий спирт 30%)	7,00± 0,18	0,66± 0,03	1,61± 0,04	0,67± 0,04	0,67± 0,05	0,019± 0,002
Контрольні тварини (етиловий спирт 50%)	6,89± 0,24	0,70± 0,05	2,08± 0,09	0,58± 0,03	0,61± 0,04	0,030± 0,003
Настойка з личинок воскової молі 30%	7,20± 0,14	0,71± 0,04	1,64± 0,11	0,64± 0,05	0,70± 0,03	0,017± 0,001
Настойка з личинок воскової молі 50%	6,61± 0,19	0,64± 0,03	2,03± 0,14	0,55± 0,04	0,64± 0,06	0,032± 0,002

Таблиця 5 – Параметри гострої токсичності настоек з личинок воскової моли у разі одноразового внутрішньошлункового введення щурам обох статей

Препарат	ЛД ₅₀ , мл/кг	Клас токсичності
Настойки з личинок воскової моли 30 та 50%	> 20,0	V практично нешкідливі речовини (ЛД ₅₀ > 20 мл/кг)

токсичності, тобто є практично нешкідливими речовинами.

3. Отримані дані свідчать про доцільність подальшого вивчення фармакологічної

активності отриманих настоек з личинок воскової моли. Результати підтверджують перспективність цього дослідження, вказуючи на потенційний інтерес до цих лікарських засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ebrahimi M. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach / M. Ebrahimi, P. Norouzi, H. Aazami, A. A. Moosavi-Movahedi. *Int J Biol Macromol.* 2021. V. 189. P. 802–818. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095.

2. Гладких Ф. В. Перспективи застосування імунomodulatorів у лікуванні хворих на автоімунні захворювання: фокус на екстракти біологічних тканин (кріоекстракт плаценти та кріоекстракт селезінки). *Імунологія та алергологія: наука і практика.* 2023. № 4. С. 29–46. DOI: 10.37321/immunology.2023.4-04.

3. Bombelli P. Polyethylene bio-degradation by caterpillars of the wax moth *Galleria mellonella* / P. Bombelli, Ch. J. Howe. *Current Biology.* 2017. V. 27 (8). P. 292–293. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.060>.

4. Рей Н. М. Властивості екстракту великої воскової моли. Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference «*Science and Education in Progress*» / Н. М. Рей, В. М. Полетай, В. О. Янченко. *Scientific Collection «InterConf».* 2023. № 158. С. 208–212.

5. Gross D. Ethics in animal-based research / D. Gross, R. Tolba. *Eur. Surg. Res.* 2015. No. 55 (1–2). P. 43–57. DOI: 10.1159/000377721.

6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації. Київ : Авіцена. 2001. 528 с.

7. Коваленко В. М. Доклінічне вивчення безпеки лікарських засобів біотехнологічного походження : методичні рекомендації / В. М. Коваленко, Г. М. Бутенко. Київ : МОЗ України, Державний експертний центр. 2011. 32 с.

8. Jannot A. S. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research / A. S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron. *J. Clin. Epidemiol.* 2013. 66 (3). P. 296–301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.

9. Гунько С. Особливості використання табличного процесора Microsoft Excel для статистичного аналізу емпіричних даних. *Інформаційні технології та комп'ютерна інженерія.* 2014. № 15(2). С. 45–56. DOI: 10.1234/123456789.

REFERENCES

1. Ebrahimi, M., Norouzi, P., Aazami, H., & Moosavi-Movahedi, A.A. (2021). Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *International Journal of Biological Macromolecules*, 189, 802-818. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095>.

2. Hladkykh, F.V. (2023). Perspektyvy zastosuvannya imunomodulatoriv u likuvanni khvorykh na autoimunni zakhvoriuvannya: fokus na ekstrakty biolohichnykh tkanyn (kriоекстракт platsenty ta kriоекстракт selezinky) [Prospects for the use of immunomodulators in the treatment of patients with autoimmune diseases: Focus on extracts of biological tissues (placenta cryoextract and spleen cryoextract)]. *Imunohiia ta alergohiia: nauka i praktyka – Immunology and Allergology: Science and Practice*, (4), 29-46. <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04> [in Ukrainian].

3. Bombelli, P., & Howe, C.J. (2017). Polyethylene bio-degradation by caterpillars of the wax moth *Galleria*

mellonella. *Current Biology*, 27(8), R292-R293. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.060>.

4. Rei, N.M., Poletai, V.M., & Yanchenko, V.O. (2023). Vlastyvoli ekstraktu velykoi voskovoi moli [Properties of the extract of the greater wax moth]. In *Proceedings of the 2nd International Scientific and Practical Conference “Science and Education in Progress”, Scientific Collection “InterConf”, (158), 208-212* [in Ukrainian].

5. Gross, D., & Tolba, R. (2015). Ethics in animal-based research. *European Surgical Research*, 55(1-2), 43-57. <https://doi.org/10.1159/000377721>.

6. Stefanov, O.V. (2001). Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Preclinical drug research: Methodical recommendations]. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].

7. Kovalenko, V.M., & Butenko, H.M. (2011). Doklinichne vyvchennia bezpeky likars'kykh zasobiv biotekhnolohichnoho pokhodzhennia: metodychni rekomendatsii [Preclinical safety assessment of

biotechnology-based medicinal products: Methodical recommendations]. Kyiv: MOZ Ukrainy, Derzhavnyi ekspertnyi tsentr [in Ukrainian].

8. Jannot, A.S., Agoritsas, T., & Gayet-Ageron, A. (2013). Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(3), 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.015>.

9. Hun'ko, S. (2014). Osoblyvosti vykorystannia tablychnoho protsesora Microsoft Excel dlia statystychnoho analizu empirichnykh danykh [Features of using Microsoft Excel spreadsheet for statistical analysis of empirical data]. *Informatsiini tekhnologii ta komp'iuterna inzheneriia – Information Technologies and Computer Engineering*, 15(2), 45-56. <https://doi.org/10.1234/123456789> [in Ukrainian].

Адреса для листування: ludafira@ukr.net

D. T. Danylyuk, V. D. Fira, L. S. Fira
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

EXPERIMENTAL SUBSTITUTION OF THE SAFETY OF TINCTURE FROM WAX MOTH LARVAE

Summary

Introduction. An important stage of preclinical study of new drugs is the assessment of their safety, in particular, the determination of the toxicity class during short-term use of large doses.

One of the promising drugs is wax moth larvae, which can exhibit various types of pharmacological activity. It is known from folk medicine that they are used to treat tuberculosis, upper respiratory tract, to increase physical activity and to improve the functioning of the immune system.

The Aim of this study is experimental substantiation of the safety of tinctures from wax moth larvae for possible further use in medical practice.

Research Methods. The study was conducted on 48 white outbred rats of both sexes weighing 150–220 g. Rats were divided into 8 groups, each of which included 6 animals. When choosing doses for intragastric administration, the limiting indicator in determining LD50 is the maximum dose of the fourth toxicity class (low-toxic substances) – 20 ml/kg, which was selected for a single intragastric administration to male and female rats of tinctures from wax moth larvae with alcohol concentrations of 30% and 50%. Control animals were administered 30% and 50% ethanol in the same dose. For 14 days, the experimental animals were observed and their general condition, lethality, body weight dynamics (on days 3, 7 and 14) were assessed, and after the end of the experiment, a macroscopic examination of the internal organs and determination of their weight were performed.

Results and Discussion. It was established that after intragastric administration of tinctures from wax moth larvae with alcohol concentrations of 30% and 50% at a dose of 20.0 ml/kg, no signs of intoxication were detected in the experimental animals, and no lethality was detected in the experimental groups of animals. Throughout the entire observation period, there was a physiological increase in the body weight of the experimental animals relative to the initial data. Analysis of the mass coefficients of the internal organs of male and female rats after a single intragastric administration of tinctures from wax moth larvae, as well as in the control groups of animals, showed that no pathological changes were observed in the organs of the experimental rats.

Conclusions. Studies on the acute toxicity of tinctures of wax moth larvae with 30% and 50% alcohol concentration showed that they do not have a toxic effect on the animal body. According to the toxicological classification of substances by K.K. Sidorov, tinctures of wax moth larvae (30% and 50%) (LD50 >20.0 ml/kg) when administered intragastrically belong to the V toxicity class – practically harmless substances.

KEY WORDS: acute toxicity; tinctures of wax moth larvae; body weight; mass coefficients of organs.

Г. Р. Козир, О. М. Барна, Ю. Ю. Пласконіс, А. О. Карга
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕКСТРАГУВАННЯ З РОЗХІДНИКА ЗВИЧАЙНОГО ТРАВИ

Вступ. Невичерпним джерелом природних біологічно активних речовин є лікарська рослинна сировина, тому вивчення нових видів рослин і створення на їх основі фітопрепаратів є актуальною тематикою наукових досліджень.

Мета дослідження – вивчити вплив технологічних факторів на ефективність екстрагування та вилучення біологічно активних речовин з трави розхідника звичайного.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були екстракти з розхідника звичайного трави, отримані методами мацерації, мацерації з перемішуванням, дробної мацерації та мацерації з ультразвуком. Кількісний вміст суми фенольних сполук визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на кислоту галову, кількість флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом у перерахунку на рутин.

Результати й обговорення. Вивчено вплив факторів, таких як: метод екстрагування, концентрація екстрагенту, ступінь подрібнення сировини, співвідношення сировина : екстрагент на вилучення біологічно активних речовин (**екстрактивних речовин, флавоноїдів, фенольних сполук**) з розхідника звичайного трави.

Висновки. На основі проведених досліджень вивчено вплив таких технологічних факторів, як: вид екстрагування, природа та концентрація екстрагенту, ступінь подрібнення та співвідношення сировина : екстрагент на вилучення діючих речовин з розхідника звичайного трави. На підставі функції бажаності встановлено, що максимальне вилучення суми фенольних сполук, флавоноїдів та екстрактивних речовин забезпечується шляхом екстрагування методом мацерації з перемішуванням, 75% етанолом у разі подрібнення сировини менше 2 мм, за співвідношення сировина : екстрагент 1 : 8.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розхідник звичайний; біологічно активні речовини; фармацевтичні фактори; екстрагування.

ВСТУП. З кожним роком на фармацевтичному ринку набувають більшої популярності препарати на основі рослинних компонентів через те, що вони практично нетоксичні, доступні, безпечні та ефективні. Завдяки комплексній дії таких препаратів вони практично не мають аналогів та конкурентів серед синтетичних препаратів, оскільки рослинні компоненти у складі мають природні речовини широкого спектра фармакологічної дії [1].

Будра плющовидна, живокіст польовий, котяча м'ята, райська трава, копійчана трава, м'яточник, грудна трава, котовник, кінська м'ята, собача м'ята, лісова м'ята, малинова травка, орлики, яблуневе зілля – таке різноманіття назв свідчить про широке застосування в народній медицині [24] розхідника звичайного трави (*Glechoma hederacea*) родини губоцвітих (*Labiatae*). У Фармакопеї України його немає, однак він є у фармакопеї Франції та Німеччини.

© Г. Р. Козир, О. М. Барна, Ю. Ю. Пласконіс, А. О. Карга, 2025

МЕТА ДОСЛІДЖЕНЬ – вивчити вплив технологічних факторів на ефективність екстрагування та вилучення біологічно активних речовин з трави розхідника звичайного. Для досягнення такої мети необхідне визначення впливу режимів екстрагування, таких як метод екстрагування, концентрація екстрагенту, ступінь подрібнення сировини, співвідношення сировина : екстрагент на вилучення біологічно активних речовин з розхідника звичайного трави.

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для проведення експерименту використовували очищену та висушену сировину трави розхідника звичайного (*Glechoma hederacea*), а саме прямостоячі стебла, суцвіття та квіти. Збір та заготівля сировини відбувалась у період цвітіння розхідника звичайного, а саме наприкінці червня 2023 року на території Тернопільської області с. Підгороднє. Сировину висушували на повітрі та подрібнювали за допомогою лабораторного млина. Сировина зберігалась за

кімнатної температури у сухому приміщенні.

Розхідника звичайного траву подрібнювали до певного ступеня (від 2 мм до 5 мм), додавали екстрагент (60%, 65%, 70%, 75% водно-спиртові розчини) у різних співвідношеннях (1 : 8, 1 : 10, 1 : 12, 1 : 15), настоювали, після чого отриманий витяг висушували за температури 60°C та аналізували на вміст біологічно активних речовин.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Основною стадією виробництва фітопрепаратів є екстрагування рослинної сировини, зумовлене загальними законами масопередачі, властивостями рослинної клітини, ступенем подрібнення рослинного матеріалу, фізико-хімічною спорідненістю екстрагенту й речовин, що вилучаються [5–8].

Для проведення цього експерименту було вибрано чотири різновиди методу мацерації для вилучення БАР з розхідника звичайного траву, а саме: мацерація, мацерація з перемішуванням, дробна мацерація та мацерація з ультразвуком. Також вивчались такі фактори, як: ступінь подрібнення, вплив концентрації екстрагенту, співвідношення сировина : екстрагент.

Кількість екстрактивних речовин – відповідну кількість готового витягу висушували та визначали вміст екстрактивних речовин відповідно до ДФУ [9].

Кількість фенольних сполук визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 270 нм у перерахунку на кислоту галову. Як розчин порівняння використовували 40% Р спирт.

Кількість флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом при довжині хвилі 405-415 нм у перерахунку на рутин.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Для того щоб уникнути великої кількості досліджуваних серій та скоротити час проведення експерименту, ми застосовували математичне планування експерименту. У разі використання цього методу ми отримуємо достовірні результати і збережемо ґрунтовний аналіз даних дослідження. Під час планування експерименту використовували план дисперсійного аналізу 4 на 4 [10].

В усіх 16 серіях в трьох повторюваностях визначали вміст екстрактивних речовин, фенольних сполук та флавоноїдів.

Фактори, які вивчались під час екстрагування трави розхідника звичайного, наведені в таблиці 1.

Всі наведені фактори вивчалися на чотирьох рівнях, а саме вивчали: метод екстрагування, вплив екстрагенту на відповідну сировину, співвідношення сировина : екстрагент та ступінь подрібнення такої лікарської сировини.

Проводились дослідження щодо вмісту екстрактивних речовин, вмісту суми фенольних сполук та вмісту флавоноїдів. Результати досліджень та матриця планування представлені у таблиці 2.

Для того щоб провести швидко та якісно обробку даних та опрацювати результати дослідження, в ході проведення експерименту було використано програму Excel. Результати наших досліджень піддавали дисперсійному аналізу, завдяки чому ми

Таблиця 1 – Технологічні фактори, які вивчались під час екстрагування трави розхідника звичайного

Фактори	Рівні факторів
A – методи екстрагування	a ₁ – мацерація a ₂ – мацерація з перемішуванням a ₃ – дробна мацерація a ₄ – мацерація з ультразвуком
B – екстрагент	b ₁ – етанол 60% b ₂ – етанол 65% b ₃ – етанол 70% b ₄ – етанол 75%
C – співвідношення (сировина : екстрагент)	c ₁ – 1 : 8 c ₂ – 1 : 10 c ₃ – 1 : 12 c ₄ – 1 : 15
D – ступінь подрібнення сировини	d ₁ – більше 5 мм d ₂ – від 2,8 до 5 мм d ₃ – від 2 до 2,8 мм d ₄ – від 1 до 2 мм

мали змогу визначити вплив технологічних факторів на вилучення БАР з трави розхідника звичайного.

У результаті проведених досліджень встановлено, що максимальне вилучення екстрактивних речовин забезпечує метод екстрагування мацерація з ультразвуком, у разі застосування 75% етанолу, у разі подрібнення сировини від 2 до 2,8 мм та у співвідношенні 1 : 15.

Встановлено, що найбільша кількість фенольних сполук вилучається під час застосування як методу екстрагування мацерації з перемішуванням, у разі застосування 75% етанолу, у разі подрібнення сировини менше 2 мм та у співвідношенні 1 : 8.

На основі проведених досліджень можна зробити висновок, що найбільша кількість фенольних сполук вилучається у разі застосування методу екстрагування: мацерація з ультразвуком, у разі застосування 65% спирту етилового, у разі подрібнення сировини менше 2 мм та у співвідношенні 1 : 10.

Відповідно до того, що ми не визначили чіткого лідера щодо методу екстрагування, концентрації екстрагенту, ступеня подрібнення сировини, співвідношення сировина : екстрагент, далі методом математичного планування за допомогою узагальненої функції бажаності за трьома нашими відгуками. Результати, які отримані за допомогою функції бажаності, підлягають дисперсійному аналізу.

Проаналізувавши діаграму (рис. 1), можна зазначити, що найкраще вилучаються БАР з розхідника звичайного трави у разі застосування методу екстрагування мацерація з перемішуванням.

Відповідно до діаграми (рис. 2) можна зробити висновок, що найкраще вилучаються БАР з розхідника звичайного трави у разі застосування 75% етанолу як екстрагенту.

За результатами аналізу функції бажаності встановлено, що найкраще екстрагуються БАР у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 8 (рис. 3) та у разі подрібнення сировини менше 2 мм (рис. 4).

Отже, на підставі функції бажаності можна встановити, що добре або дуже добре екстрагуються зазначені БАР з розхідника звичайного трави у разі застосування методу мацерації з перемішуванням, у разі застосування екстрагенту 75% спирту етилового, у співвідношенні сировина : екстрагент 1:8, у разі подрібнення сировини менше 2 мм.

ВИСНОВКИ

1. На основі проведених досліджень за допомогою математичного планування експерименту вивчено вплив таких технологічних факторів, як: вид екстрагування, природа та концентрація екстрагенту, ступінь подрібнення та співвідношення

Таблиця 2 – Матриця планування експерименту і результати визначення технологічних показників розхідника звичайного трави

№ серії	Фактор				Відгук			D
	A	B	C	D	у ₁	у ₂	у ₃	
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	22,64	0,28	16,55	0,229
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	23,0	0,40	25,47	0,277
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	25,44	0,53	17,20	0,351
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	28,20	0,7	8,37	0,210
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	31,60	2,57	17,94	0,683
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	30,08	5,78	22,31	0,840
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	30,00	5,02	17,01	0,763
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	28,32	4,69	17,46	0,718
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	30,96	4,16	21,89	0,790
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	35,70	4,03	10,88	0,567
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	30,40	3,89	15,78	0,713
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	31,80	3,70	18,72	0,773
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	37,20	0,24	12,55	0,318
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	36,48	1,85	16,64	0,617
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	35,60	1,5	24,80	0,643
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	38,48	8,94	27,31	0,967

Примітки: у₁ – екстрактивні речовини; у₂ – вміст суми фенольних сполук; у₃ – вміст флавоноїдів, %, D – узагальнення функції бажаності за трьома відгуками



Рис. 1. Вплив методу екстрагування на вилучення БАР з розхідника звичайного трави

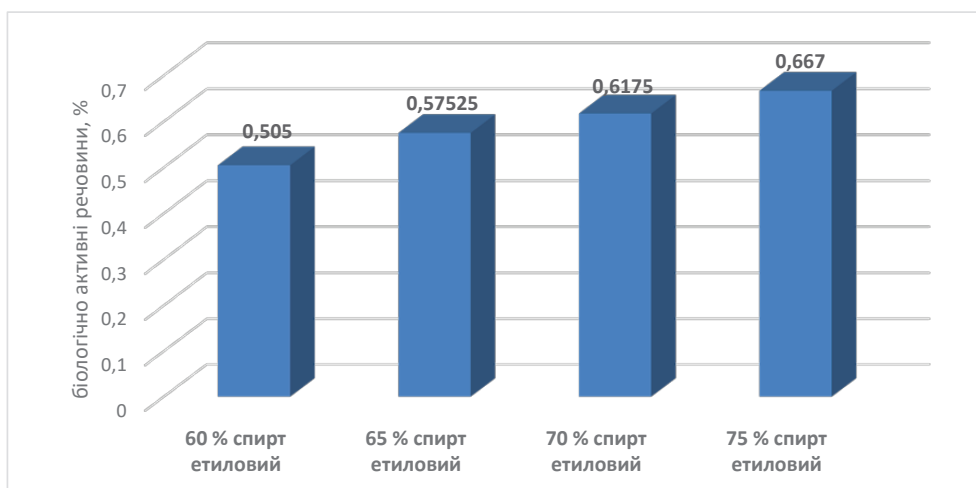


Рис. 2. Вплив екстрагенту на вилучення БАР з розхідника звичайного трави

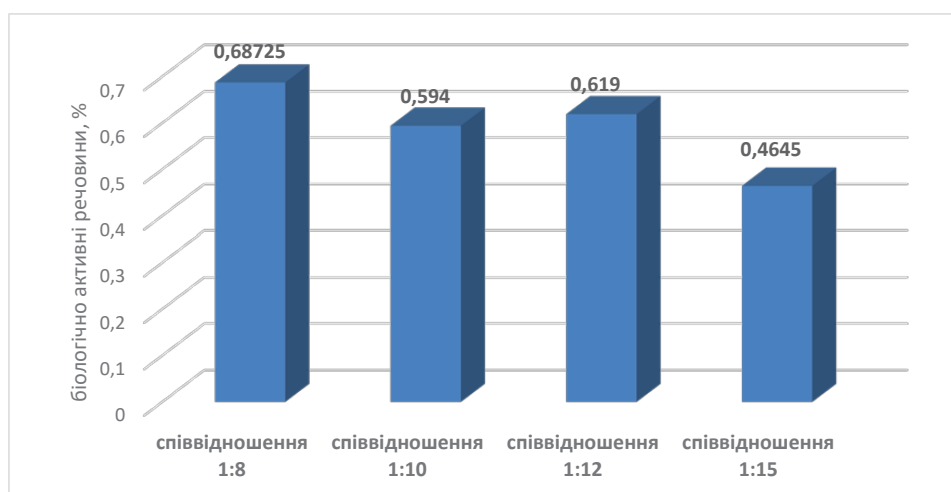


Рис. 3. Вплив співвідношення сировина : екстрагент на вилучення БАР з розхідника звичайного трави

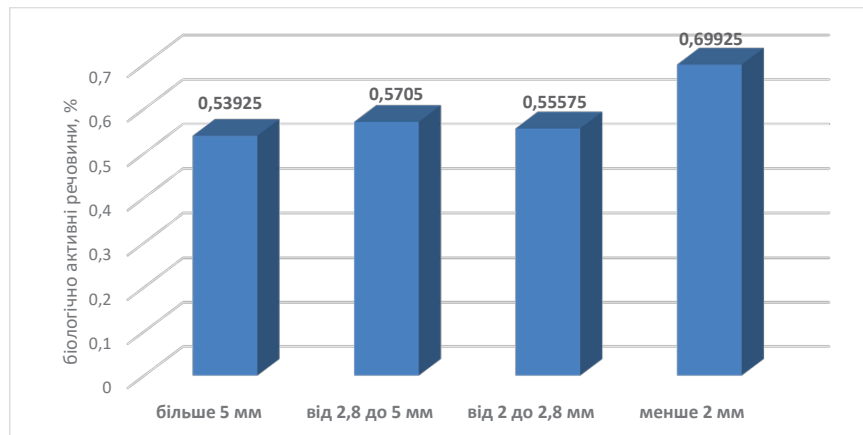


Рис. 4. Вплив подрібнення сировини на вилучення БАР з розхідника звичайного трави

сировина : екстрагент на вилучення діючих речовин з розхідника звичайного трави.

2. Експериментально встановлено, що для вилучення екстрактивних речовин найкраще підходить метод мацерації з УЗ 75% етанолом у разі розміру часточок сировини від 2 до 2,8 мм.

3. Максимальному вилученню суми фенольних сполук сприяє метод екстрагування – мацерація з перемішуванням, 75% етанолом за співвідношення сировина : екстрагент 1 : 8 та подрібнення сировини 1–2 мм.

4. Найбільший вміст флавоноїдів у фітосубстанції отримали у разі мацерації з УЗ та мацерації з перемішуванням, 65% та 70% етанолом у разі подрібнення сировини менше 2 мм у співвідношенні сировина : екстрагент 1:10.

5. На підставі функції бажаності встановлено, що максимальне вилучення суми фенольних сполук, флавоноїдів та екстрактивних речовин забезпечується шляхом екстрагування методом мацерації з перемішуванням, 75% етанолом у разі подрібнення сировини менше 2 мм, у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 8.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Від легенди до сучасного наукового обґрунтування використання рослин у виробництві функціональних харчових продуктів – фітоконцентратів «Еко-мед» / В. С. Пилипчук, О. М. Гриценко, І. В. Моспан, Н. М. Постоєнко, В. К. Виборнова. *Фітотерапія*. 2013. № 4. С. 37–40. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2014_4_7.

2. Карга А. О., Козир Г. Р. Обґрунтування доцільності створення фітосубстанції на основі розхідника звичайного трави. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVII наук.-практ. конф. (Тернопіль, 13–14 черв. 2024 р.). Тернопіль : ТНМУ, 2024. С. 175–176.

3. Дослідження ліпофільної фракції трави розхідника звичайного / Марчишин С. М., Гарник М. С. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 6. С. 99–103. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_6_1.

4. Лікарські рослини, трави, дикороси. Розхідник звичайний. URL: <https://www.facebook.com/ekomed.com.ua/photos/a.1672908846263994/2256920554529484/?type=3>.

5. Козир Г. Р. Технологічні аспекти отримання екстракту з квіток хризантеми садової сорту Пекто-

раль / Г. Р. Козир, Ю. В. Каріна. *Медична та клінічна хімія*. 2021. № 1. С. 68–74. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i1.12110>.

6. Vasenda M. Research of technological factors on the extraction process of bas from walnut membranes / M. Vasenda, Yu. Plaskonis, G. Kozyr, L. Stoyko, I. Berdey. *Наука и инновации*, № 1. 2018. С. 80–88. Душанбе (Таджикистан).

7. Марчишин С. М. Обґрунтування вибору екстрагенту для вилучення комплексу біологічно активних речовин з катрану серцелистого листків і коренів / С. М. Марчишин, О. Я. Скринчук, М. М. Васенда, І. С. Дахим, О. Л. Демидяк. *Фітотерапія. Часопис*. 2021. № 4. С. 66–69. DOI: 10.33617/2522-9680-2021-4-66; URL: <https://phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2021/4/13.pdf>.

8. Марчишин С. М. Дослідження впливу природи екстрагенту на вилучення біологічно активних речовин із трави котячих лапок дводомних / С. М. Марчишин, Р. Ю. Басараба, М. М. Васенда, Л. В. Гусак. *Фітотерапія*. 2018. № 1. С. 49–52. URL: <https://phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2018/1/13.pdf>.

9. Державна Фармакопея України : в 3 т. Державне підприємство «Український науковий фарма-

копейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

10. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.

REFERENCES

1. Pylypchuk, V.S., Hrytsenko, O.M., Mospan, I.V., Postoienko, N.M., & Vybornova, V.K. (2013). Vid leheny do suchasnoho naukovooho obhruntuvannia vykorystannia roslin u vyrobnytstvi funktsionalnykh kharchovykh produktiv – fitokoncentriv «Ekomed» [From Legend to Modern Scientific Justification of Using Plants in the Production of Functional Food Products – Phytoconcentrates “Ekomed”]. *Fitoterapiia – Phytotherapy*, (4), 37-40. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2014_4_7 [in Ukrainian].
2. Karga, A.O., & Kozyr, H.R. (2024). Obhruntuvannia dotsilnosti stvorennia fitosubstansii na osnovi roskhidnyka zvychainoho travy [Justification of the Feasibility of Creating a Phytosubstance Based on Common Knotgrass Herb]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 175-176 [in Ukrainian].
3. Marchyshyn, S.M., & Harnyk, M.S. (2011). Doslidzhennia lipofilnoi fraktsii travy roskhidnyka zvychainoho [Study of the Lipophilic Fraction of Common Knotgrass Herb]. *Farmatsevtichnyi zhurnal – Pharmaceutical Journal*, (6), 99-103. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_6_1 [in Ukrainian].
4. Likarski roslyny, travy, dykorosy. Roskhidnyk zvychainyi [Medicinal Plants, Herbs, Wild Plants. Common Knotgrass]. (n.d.). Retrieved from: <https://www.facebook.com/ekomed.com.ua/photos/a.1672908846263994/2256920554529484/?type=3> [in Ukrainian].
5. Kozyr, H.R., & Karina, Yu.V. (2021). Tekhnolohichni aspekty otrymannia ekstraktu z kvitok khryzantemy sadovoi sortu Pektoral [Technological Aspects of Extracting from Flowers of Garden Chrysanthemum of Pectoral Variety]. *Medychna ta klinichna khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, (1), 68-74. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i1.12110> [in Ukrainian].
6. Vasenda, M., Plaskonis, Yu., Kozyr, H., Stoiko, L., & Berdey, I. (2018). Research of technological factors on the extraction process of BAS from walnut membranes. *Nauka i innovatsii – Science and Innovations*, (1), 80-88. Dushanbe (Tajikistan) [in English].
7. Marchyshyn, S.M., Skrynychuk, O.Ya., Vasenda, M.M., Dakhym, I.S., & Demydiak, O.L. (2021). Obhruntuvannia vyboru ekstrahenta dlia vyluchennia kompleksu biolohichno aktyvnykh rehovyn z katranu sertselystoho lystkiv i koreniv [Justification of Extractant Selection for the Isolation of Biologically Active Compounds from Leaves and Roots of Heart-Shaped Crambe]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, (4), 66-69. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2021-4-66> [in Ukrainian].
8. Marchyshyn, S.M., Basaraba, R.Yu., Vasenda, M.M., & Husak, L.V. (2018). Doslidzhennia vplyvu pryrody ekstrahenta na vyluchennia biolohichno aktyvnykh rehovyn iz travy kotiachykh lapok dvodomnykh [Study of the Effect of Extractant Type on the Extraction of Biologically Active Compounds from Diocious Cat's Paws Herb]. *Fitoterapiia – Phytotherapy*, (1), 49-52. Retrieved from: <https://phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua/journal/2018/1/13.pdf> [in Ukrainian].
9. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. (2-e vyd.). (2014). [State Pharmacopoeia of Ukraine: In 3 vols. (2nd ed.)]. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo „Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv” [in Ukrainian].
10. Hroshovi, T.A., Martseniuk, V.P., & Kucherenko, L.I. (2008). Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen u farmatsii [Mathematical Planning of Experiments in Pharmaceutical Research]. Ternopil: TDMU [in Ukrainian].

Адреса для листування: kozyr@tdmu.edu.ua

G.R. Kozyr, O.M. Barna, Yu. Yu. Plaskonis, A.O. Karga
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

STUDY OF THE INFLUENCE OF PHARMACEUTICAL FACTORS ON THE EFFICIENCY OF EXTRACTION FROM A GROUND-IVY HERB

Summary

Introduction. Medicinal plant raw materials are an inexhaustible source of natural biologically active substances, therefore the study of new plant types and the creation of herbal medicines based on them is a relevant topic of scientific research.

The Aim of the Study – is to study the influence of technological factors on the efficiency of extraction and recovery of biologically active substances from the ground-ivy herb.

Research Methods. The objects of the research were extracts from ground-ivy herb obtained by maceration, maceration with stirring, fractional maceration and maceration with ultrasound. The quantitative content of the sum of phenolic compounds was determined by the spectrophotometric method in terms of gallic acid, the amount of flavonoids was determined by the spectrophotometric method in terms of rutin.

Results and Discussion. The influence of factors such as extraction method, extractant concentration, degree of grinding of raw materials, raw materials: extractant ratio on the extraction of biologically active substances (extractive substances, flavonoids, phenolic compounds) from the ground-ivy herb was studied.

Conclusions. Based on the conducted research, the influence of such technological factors as: the type of extraction, the nature and concentration of the extractant, the degree of grinding and the ratio of raw material: extractant on the extraction of active substances from the ground-ivy herb. Based on the desirability function, it was established that the maximum extraction of the sum of phenolic compounds, flavonoids and extractive substances is ensured by extraction using the maceration method with stirring, 75% ethanol when grinding the raw material to less than 2 mm at a ratio of raw material: extractant of 1:8.

KEY WORDS: **ground-ivy herb; biologically active substances; pharmaceutical factors; extraction.**

І. З. Кернична, Л. В. Вронська, М. І. Шанайда, А. Є. Демид, С. В. Гандзюк, І. Ю. Удот
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХЕМОТАКСОНОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПІВНІЧНОАМЕРИКАНСЬКОГО ІНТРОДУЦЕНТА *ROBINIA PSEUDOACACIA* L.

Вступ. Акація біла (*Robinia pseudoacacia* L.) – дерево з родини бобові (*Fabaceae*), яке походить з Північної Америки. Квітки цієї рослини використовуються у народній медицині різних країн як сечогінний, відхаркувальний, протизапальний, спазмолітичний, жовчогінний та седативний засоби.

Мета дослідження – аналіз якісного складу і кількісного вмісту летких сполук у квітках *Robinia pseudoacacia* та визначення хемотаксономічних особливостей досліджуваної популяції.

Методи дослідження. Об'єктом досліджень були квітки акації білої, які заготовляли на початку цвітіння на околицях м. Тернопіль та висушували за температури 25–35°C. Компонентний склад летких сполук визначали хромато-мас-спектрометричним методом.

Результати й обговорення. У квітках досліджуваної рослини *Robinia pseudoacacia* було ідентифіковано 14 летких компонентів, більшість з яких виявились кисневмісними монотерпеноїдами. Визначено, що домінуючими леткими сполуками були міртеналь (92,88 мкг/г), нопіон (61,02 мкг/г), цис-жасмон (31,26 мкг/г), а β-пінену оксид (25,81 мкг/г) та (-)-міртенол (24,93 мкг/г). Проаналізовано хемотипові особливості досліджуваної сировини на основі співставлення з даними досліджень інших науковців.

Висновки. Встановлено якісний склад і кількісний вміст летких сполук у квітках *Robinia pseudoacacia* та визначено хемотаксономічні особливості досліджуваної популяції виду. У перспективі визначено доцільність з'ясування залежності складу ефірних олій від хемосистематичних особливостей поширених в Україні популяцій *Robinia pseudoacacia*, а також дослідження їхніх фармакологічних властивостей.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: робінія звичайна; лікарська рослина світової медицини; квітки; ефірна олія; газова хроматографія з мас-спектрометрією; хемотипові особливості; ресурсний потенціал.

ВСТУП. У світовій флорі рід *Robinia* L. (родини *Fabaceae* Lindl.) нараховує близько двадцяти видів, серед яких в Україні інтродуковано шість. Найбільш поширеною є робінія звичайна (*Robinia pseudoacacia* L.), яка відома за назвами біла акація, робінія псевдоакація тощо [1].

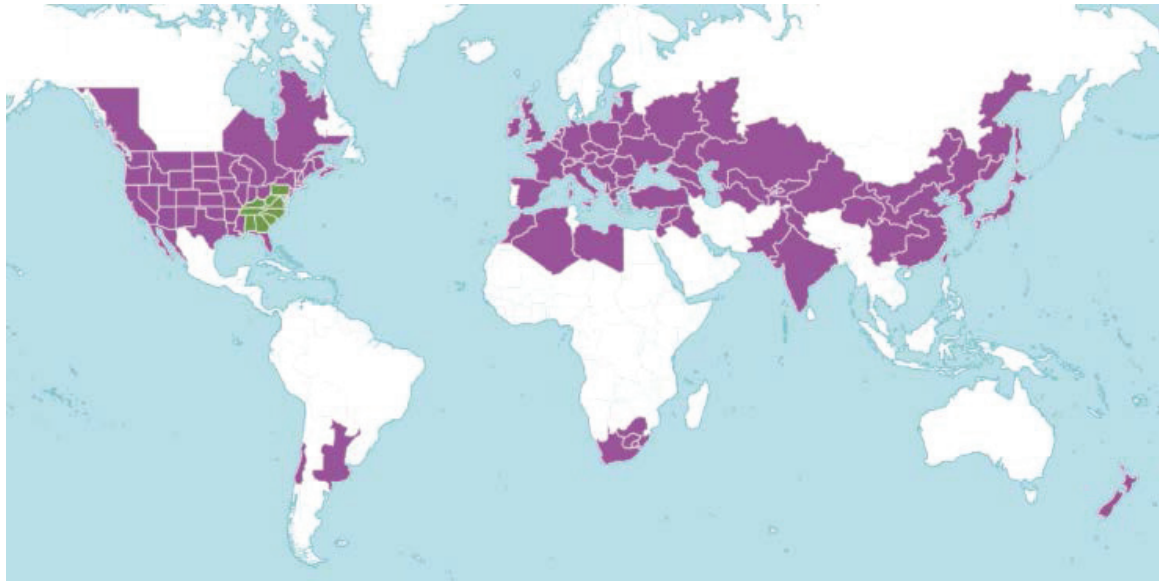
Robinia pseudoacacia – це листопадне дерево, яке походить з Північної Америки [2]. В умовах сьогодення рослину успішно інтродуковано майже на всіх континентах (рис. 1); існують різні форми, хемотипи та гібриди цього виду [1; 3; 4]. Робінія псевдоакація стала важливою складовою частиною в арсеналі лікарських рослин народної (традиційної) медицини у багатьох країнах.

У рослини листки почергові, непарноперистоскладні, з двома зігнутими колючками-прилистками. Квітки зигоморфні, білі, із п'ятичленним метеликоподібним віночком; вони зібрані в пониклі повислі китиці, які формуються у пазухах листків. Плід – багатонасінний, довгасто-лінійний, сплюснуто-видовжений біб [3].

В Україні це ефіроолійний, танідоносний, декоративний та фітомеліоративний вид [1]. Рослина сприяє збільшенню вмісту азоту, фосфору та органічних речовин у ґрунті [5], є чудовим медоносом [6]. Біла акація є цінною деревною культурою у низці країн Центральної Європи з належними ресурсними запасами [5]. Рослина належить до світлолюбних, посухостійких та невибагливих до ґрунту. На батьківщині свого походження, у США, біла акація росте у листяних лісах, не утворюючи великих суцільних популяцій; трапляється поодинокі або невеликими групами. У нашій країні вид зростає у мішаних лісах та у лісозахисних смугах і парках [1; 4].

Квітки акації білої не є офіційною сировиною в Україні. Раніше вони використовувались як сировина для виготовлення флавоноїду – лікарського засобу з гіпоазотемічною дією [7], який на сьогодні знятий з виробництва. Він належав до підгрупи «Інші засоби, що використовуються в урології», згідно з класифікацією ВООЗ (Код АТХ G04B X). У народній медицині, крім квіток, спорадично також використовують кору та плоди рослини [3].

Квітки *Robinia pseudoacacia* використовуються як сечогінні, спазмолітичні, жовчогінні та



■ – поширення виду в природних місцях зростання ■ – місця інтродукції

Рис. 1. Поширення *Robinia pseudoacacia* у світових масштабах [2]

седативний засоби; у разі захворювань нирок та жовчних проток вони виявляють протизапальні властивості [1; 3]. Таку біологічну активність науковці пов'язують із наявністю у складі цієї рослинної сировини таких флавоноїдів, як робінін, рамноробін, акаціїн, апігенін, лютеолін і діосметин. Крім того, виявлено наявність кумаринів та жирних кислот [8; 9]. Оскільки квітки рослини запашні, то спорадично вивчались також їхні леткі компоненти [10], проте значно більше публікацій присвячено аналізу різноманітних метаболітів у меді з акації [11; 12]. Як відомо, леткі компоненти є важливими складниками ефірних олій рослин, які можуть накопичуватись у квітках, листках, плодах чи підземних органах і мають широкий спектр біологічної активності [13]. Використовують їх у різних сферах та галузях життя людини, а саме: у парфумерії, косметології, ароматерапії, у харчовій та фармацевтичній промисловості тощо [14]. Вони можуть проявляти антимікробні, відхаркувальні, репаративні, заспокійливі, анальгезуючі, спазмолітичні, протизапальні властивості [15; 16].

Що стосується ресурсного потенціалу цього виду, то на території України є достатня сировинна база акації білої [1; 3]. Вивченням хімічного складу квіток рослини займалися декілька вітчизняних дослідників [1; 3; 8]. Однак сировина *Robinia pseudoacacia* досі не ввійшла до ДФУ та не знайшла свого наукового обґрунтування у формі лікарських засобів. Немає

чітких рекомендацій та обґрунтованих доклінічних і клінічних досліджень щодо можливих напрямів застосування її біологічно активних речовин у медицині.

Метою наших досліджень був аналіз якісного складу і кількісного вмісту летких сполук у квітках *Robinia pseudoacacia* та визначення хемотаксономічних особливостей досліджуваної популяції.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Матеріалом для досліджень були квітки акації білої, які заготовляли на початку цвітіння на території околиць м. Тернопіль та висушували за температури 25–35°C.

Якісний склад та компонентний вміст (мкг/г) летких сполук визначали методом газової хроматографії з мас-спектрометрією (ГХ-МС) згідно з [15] на хроматографі Agilent Technologies 6890; мас-спектрометричний детектор 5973. Використовували капілярну колонку HP-5ms (довжина – 30 м; внутрішній діаметр – 0,25 мм). Умови хроматографування: швидкість газу-носія (гелію) – 1,0 мл/хв; температура нагрівача введення проби – 250°C; температуру термостату програмували у діапазоні від 50 до 320°C зі швидкістю зростання 4°C/хв. Отримані спектри для ідентифікації компонентів розглядали на основі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару, а також шляхом порівняння отриманих

показників з даними бібліотек мас-спектрів NIST 08 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS и NIST 08. Кількісний вміст (мкг/г) визначали із застосуванням методу внутрішнього стандарту (використано тридекан).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На основі проведеного ГХ-МС аналізу у квітках досліджуваної рослини *Robinia pseudoacacia*, заготовлених на початку цвітіння, нами було ідентифіковано 14 летких компонентів (рис. 2, табл. 1). Більшість із виявлених сполук належать до кисневмісних монотерпеноїдів. Отримані нами дані узгоджуються із результатами досліджень інших науковців, які стверджують, що наявність монотерпеноїдів є характерною ознакою ефірних олій багатьох медоносних рослин [9; 11].

На основі проведеного аналізу, отриманого методом газової хромато-мас-спектрометрії (табл. 1), визначено, що основними домінуючими леткими компонентами робінії звичайної квіток були міртеналь, (-)-міртенол, нопінон, цис-жасмон та β -пінену оксид (рис. 3). Науковцями встановлено, що у рослин міртеналь метаболічно споріднений до α -пінену, оскільки останній може перетворюватись на спирт міртенол та згодом трансформуватись в альдегід міртеналь [16; 17].

Терапевтичні властивості міртеналю, як основного компонента серед летких сполук досліджуваної рослини, є добре вивченими [16]. Зокрема, це антиоксидантні,

протизапальні, анальгезуючі, онкопротекторні, нейропротекторні та антисклеротичні ефекти [18].

У природі досить поширеними монотерпеноїдами є β -пінен та його ізомер α -пінен. Ці біциклічні монотерпени та їхні оксиди містяться в ефірних оліях сосни, шавлії, розмарину, евкаліпту, конопель тощо [19; 20]. Відомо про широкий спектр фармакологічної активності ізомерів пінену, а саме доведено їхню антимікробну, антикоагулянтну, протизапальну, протипухлинну, протималярійну, антиоксидантну, протизапальну дію. Є відомості про їх гастро- та цитопротекторні, протисудомні та нейропротекторні ефекти, а також про антиоксидантні властивості. Варто відзначити, що виявлений нами серед домінуючих компонентів нопінон є одним із головних продуктів оксидзації β -пінену [21].

Науковцями визначено, що *цис*-жасмон має протизапальні, анальгезуючі, седативні та протисудомні ефекти [22]. Серед інших летких компонентів ефірної олії досліджуваної рослини нами було ідентифіковано також ліналоол (5,81 мкг/г). Дуже приємний ніжний аромат квіток акації білої визначається в основному ліналоолом. Ліналоол міститься також в ефірних оліях квіток лаванди, конвалії та інших лікарських рослин з приємним ароматом. Відомо, що ліналоол проявляє протизапальні, спазмолітичні, заспокійливі та антимікробні властивості. Крім того, ліналоол

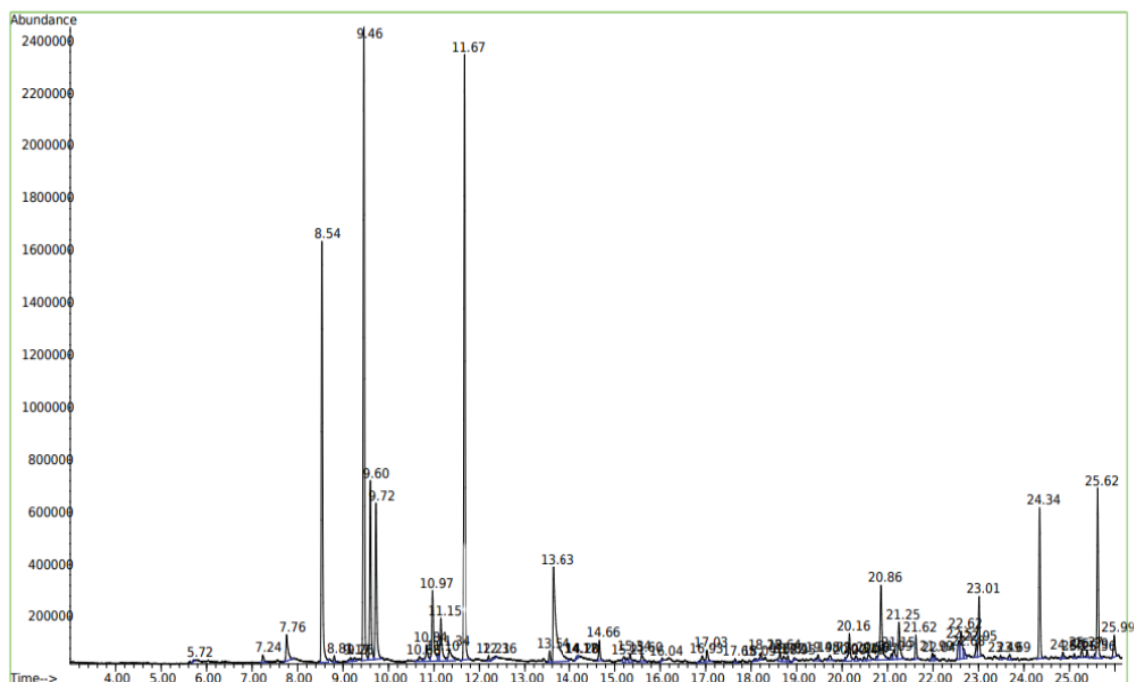


Рис. 2. ГХ-МС хроматограма летких компонентів квіток акації білої

Таблиця 1 – Компонентний склад летких сполук квіток акації білої

Компонент летких фракцій	Час утримання, хв	Вміст компонента, мкг/г
<i>цис</i> -Ліналоолу оксид	7,23	1,29
Ліналоол	7,76	5,81
Нопінон	8,53	61,02
Міртеналь	9,46	92,88
β -Пінену оксид	9,60	25,81
(-)-Міртенол	9,72	24,93
6-Метил-2-піридиальдегід	10,68	0,86
(-)- <i>цис</i> -Міртенол	10,84	2,63
(+/-)-Міртеніл формат	10,97	12,64
<i>цис</i> -Карвеол	11,34	3,69
<i>цис</i> -Жасмон	13,63	31,26
Гептадекан, 2,6,10,15-тетраметил-	14,66	3,00
Гексагідрофантезин ацетон	20,86	16,71
Тридекан (внутрішній стандарт)	11,67	–

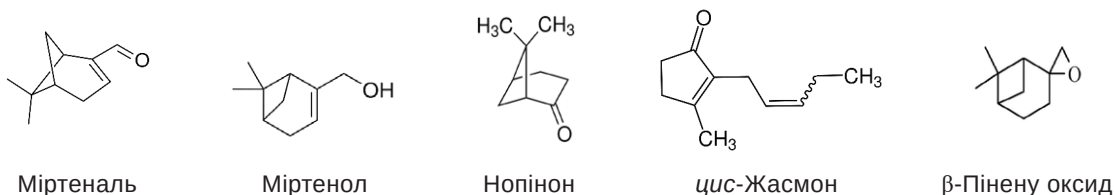


Рис. 3. Структурні формули домінуючих летких компонентів квіток робінії звичайної

здатний посилювати проникність ряду ліків через мембрани клітин шкіри та слизових оболонок органів людини у разі місцевого застосування [9; 23].

Як відомо, якісний склад та кількісний вміст ефірних олій визначається генетичними особливостями виду, віком рослин, місцем зростання, впливом кліматичних чинників, періодом заготівлі тощо [9; 24; 25]. Так, аналізуючи літературні дані, слід відзначити, що у квітках акації білої, які були заготовлені на території Польщі, було виявлено інші хемотипові особливості порівняно із досліджуваною нами сировиною. Польськими дослідниками встановлено високий вміст ліналоолу (20,4%), 3-метилтетрадекану (16,5%), гексагідрофарнезилацетону (14,9%) і 1-октен-3-олу (13,4%). Ліналоол у різних концентраціях (від 3,1–33,1%) був серед основних виявлених компонентів квіток акації білої у зразках, зібраних у Польщі, Китаї та США [9].

Науковці відзначають, що співвідношення та компонентний склад летких компонентів ефірної олії з квіток акації білої відрізняється [23] та не є подібним у лікарській сировині, яка зібрана на території різних регіонів [9].

Очевидно, така відмінність у складі та концентрації летких компонентів у квітках *Robinia pseudoacacia*, зібраних у різних країнах, може бути пов'язаною з хемотаксономічними особливостями різних популяцій виду, впливом різноманітних екологічних факторів (географічними, кліматичними та сезонними), особливостями зберігання рослинного матеріалу, методами дослідження їхнього вмісту тощо. Отже, це питання заслуговує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ. 1. Методом ГХ-МС визначено якісний склад і кількісний вміст летких сполук у квітках акації білої, які були зібрані у фазу початку цвітіння на околицях м. Тернопіль. Серед ідентифікованих летких компонентів переважали кисневмісні монотерпеноїди, а саме: міртеналь, (-)-міртенол, норинон, *цис*-жасмон та β -пінену оксид.

2. У перспективі визначено доцільність з'ясування залежності складу ефірних олій від хемосистематичних особливостей поширених в Україні популяцій *Robinia pseudoacacia*, а також дослідження їхніх фармакологічних властивостей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mandziy T. P., Erstenyuk G. M. Phytochemical study of the main groups of biologically active substances of *Robinia pseudoacacia*. Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. P. 214–277.
2. Plants of the World Online. *Kew Science*. 2025 URL: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30034699-2>.
3. Семенова Н. В. Фітохімічне вивчення листя, квіток, бутонів робінії псевдоакації (*Robinia pseudoacacia* L.). *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2010. № 1. С. 28–30.
4. Castro-Diez P., Alonso A., Saldaca-Lopez A., Granda E. Effects of widespread non-native trees on regulating ecosystem services. *Sci Total Environ*. 2021. Jul 15;778:146141. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146141>.
5. Башуцька У. Б. Потенціал вирощування робінії звичайної (*Robinia pseudoacacia* L.) на порушених землях Східної Німеччини. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2020. Т. 30, № 4. С. 99–103. <https://doi.org/10.36930/40300417>.
6. Шевчик В. Л., Борисенко М. М., Соломаха І. В., Соломаха В. А. Особливості використання лісових насаджень Середнього Придніпров'я з участю *Robinia pseudoacacia* як сировинних угідь для бджільництва. *Агроекологічний журнал*. 2022. № 2. С. 55–63. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.2.2022.263317>.
7. Лисюк Р. М., Дармограй Р. Є. Аналіз наявності рослинних гіпоазотемічних засобів на сучасному фармацевтичному ринку України. *Хімія природних сполук : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф.*, 30–31 жовтня 2012. Тернопіль. 2012, С. 125–126.
8. Демешко О. В. Вивчення біологічно активних речовин листя *Robinia pseudoacacia* та отримання субстанцій на їх основі : автореферат ... 173 к.фарм.н. спец. : 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Харків : Національний фармацевтичний ун-т. 2007. 20 с.
9. Kicel A., Olszewska M. A., Owczarek A., Wolbia A. Preliminary study on the composition of volatile fraction of fresh flowers and leaves of *Robinia pseudoacacia* L. growing in Poland. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2015. Vol. 72 No. 6, pp. 1217–2222.
10. Jin X., Lun X., Fan C., & Ma W. Emission patterns of biogenic volatile organic compounds from dominant forest species in Beijing, China. *Journal of environmental sciences (China)*, 2020. 95, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.03.049>.
11. Aronne G., Giovanetti M., Sacchi R., & De Micco V. From flower to honey bouquet: possible markers for the botanical origin of Robinia honey. *The Scientific World Journal*, 2014, 547275. <https://doi.org/10.1155/2014/547275>.
12. Panseri S., Borgonovo F., Guarino M., Chiesa L., Piana M. L., Rizzi R., & Mortarino M. Monitoring Volatile Organic Compounds and Aroma Profile of *Robinia pseudoacacia* L. Honey at Different Storage Temperatures during Shelf Life. *Foods (Basel, Switzerland)*, 12(16), 2023. 3105. <https://doi.org/10.3390/foods12163105>.
13. Hudz N., Makowicz E., Shanaida M., Białoń M., Jasicka-Misiak I., Yezerska O., ... & Wieczorek P. P. Phytochemical evaluation of tinctures and essential oil obtained from *Satureja montana* herb. *Molecules*, 2020. № 25(20), 4763. DOI: 10.3390/molecules25204763. PMID: 33081385; PMCID: PMC7587570.
14. Мірзоєва Т. В. Економічні аспекти виробництва лікарських ефіроолійних культур. *Проблеми системного підходу в економіці*. 2019. № 3 (1). С. 79–84. <https://doi.org/10.32782/2520-2200/2019-3-12>.
15. Shanaida M., Brindza J., Horčinovb Sedlačkovb V., Korablova O., Serafyn O., Ostrovskę R., Rakhmetov D. Phytochemical and micromorphological analysis of the seeds collected from the newly developed *Nigella damascena* L. cultivar. *Фармацевтичний часопис*. 2024. No. 3. С. 14–21. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14867>.
16. Dragomanova S., Andonova V., Volcho K., Salakhutdinov N., Kalfin R., & Tancheva L. Therapeutic Potential of Myrtenal and Its Derivatives – A Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 2023. 13(10), 2086. <https://doi.org/10.3390/life13102086>.
17. Negoï A., Parvulescu V. I., Tudorache M. Peroxidase-based biocatalysis in a two-phase system for allylic oxidation of α -pinene. *Catal. Today* 2017, 306, 199–206. DOI: 10.1016/j.cattod.2017.02.052.
18. Rathinam A., Pari L., Venkatesan M., & Munusamy S. Myrtenal attenuates oxidative stress and inflammation in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Archives of physiology and biochemistry*, 2022. 128(1), 175–183. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1670212>.
19. Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *Eur J Med Chem*. 2018 Sep 5;157:198–228. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.076.
20. Salehi B., Upadhyay S., Erdogan Orhan I., Kumar Jugran A., L.D. Jayaweera S., A. Dias D., Sharopov F., Taheri Y., Martins N., Baghalpour N., Cho W.C., Sharifi-Rad J. Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules*. 2019. Nov 14;9(11):738. DOI: 10.3390/biom9110738. PMID: 31739596; PMCID: PMC6920849.
21. Johansson S. M., Lovrić J., Kong X., Thomson E. S., Hallquist M., & Pettersson J. B. C. Experimental and Computational Study of Molecular Water Interactions with Condensed Nopinone Surfaces Under Atmospherically Relevant Conditions. *The journal of physical chemistry*. 2020. A, 124(18), 3652–3661. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10970>.
22. Bezerra F. M. D. H., Vieira-Neto A. E., Benevides S. C., Tavares K. C. S., Ribeiro A. D. C., Santos S. A. A. R., Leite G. O., Alves Magalhães F. E., & Campos A. R. Pharmacological Potential of cis-jasmone in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). *Planta medica*, 2023, 89(5), 539–550. <https://doi.org/10.1055/a-1988-2098>.
23. Katarzyna Tyśkiewicz, Marcin Konkol, Rafał Kowalski, Edward Ryj, Kazimierz Warmiński, Michał Krzyżaniak, Łukasz Gil, Mariusz J. Stolarski. Characterization of bioactive compounds in the biomass of black locust, poplar and willow. *Trees*, 2019. 33:1235–1263. <https://doi.org/10.1007/s00468-019-01837-2>.

24. Sharifi-Rad J., Sureda, A., Tenore G. C., Daglia M., Sharifi-Rad M., Valussi M., ... & Iriti M. Biological activities of essential oils: From plant chemoeology to traditional healing systems. *Molecules*, 2017. № 22(1), 70. DOI: 10.3390/molecules22010070.

25. Шанайда М. І., Свиденко Л. В., Гвоздик Н. В., Гудзь Н. І. Хроматографічний аналіз ефірних олій із трави монарди лимонної різних фаз вегетації. *Фармацевтичний часопис*. 2021. 1. С. 23–32. DOI: 10.11603/2312-0967.2021.1.11936.

REFERENCES

1. Mandziy, T.P., & Erstenyuk, G.M. (2018). Phytochemical study of the main groups of biologically active substances of *Robinia pseudoacacia*. In *Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph* (pp. 214-277). Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing".

2. Plants of the World Online. Kew Science. (2025). Retrieved from: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30034699-2>.

3. Semenova, N.V. (2010). Fitokhimichne vyvchennia lystia, kvitok, butoniv robinii psevd akatsii (*Robinia pseudoacacia* L.) [Phytochemical study of the leaves, flowers, and buds of *Robinia pseudoacacia*]. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal – Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 1, 28-30.

4. Castro-Diez, P., Alonso, A., Saldaca-Lopez, A., & Granda, E. (2021). Effects of widespread non-native trees on regulating ecosystem services. *Science of the Total Environment*, 778, 146141. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146141>.

5. Bashutska, U.B. (2020). Potentsial vyroshchuvannia robinii zvychainoi (*Robinia pseudoacacia* L.) na porushenykh zemliakh Skhidnoi Nimechchyny [Potential of growing black locust (*Robinia pseudoacacia* L.) on disturbed lands of Eastern Germany]. *Naukovyi visnyk NLTU Ukrainy – Scientific Bulletin of NLTU of Ukraine*, 30(4), 99-103. <https://doi.org/10.36930/40300417>.

6. Shevchyk, V.L., Borysenko, M.M., Solomakha, I.V., & Solomakha, V.A. (2022). Osoblyvosti vykorystannia lisovykh nasadzen' Serednioho Prydniprov'ia z uchastiu *Robinia pseudoacacia* yak syrovynnykh uhid' dlia bdzhilnytstva [Peculiarities of using forest plantations in the Middle Dnieper region with the participation of *Robinia pseudoacacia* as raw material areas for beekeeping]. *Ahroekologichnyi zhurnal – Agroecological Journal*, 2, 55-63. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.2.2022.263317>

7. Lysiuk, R.M., & Darmohrai, R.Ye. (2012). Analiz nayavnosti roslynnykh hypoazotemichnykh zasobiv na suchasnomu farmatsevtichnomu rynku Ukrainy [Analysis of the availability of plant hypozotemic agents on the modern pharmaceutical market of Ukraine]. *Khimiya pryrodnykh spoluk – Chemistry of Natural Compounds*, 125-126.

8. Demeshko, O.V. (2007). Vyvchennia biologichno aktyvnykh rehovyn lystia *Robinia pseudoacacia* ta otrymannia substansii na yikh osnovi [Study of biologically active substances of *Robinia pseudoacacia* leaves and obtaining substances based on them]. (Doctoral dissertation, National Pharmaceutical University).

9. Kicel, A., Olszewska, M.A., Owczarek, A., & Wolbia, A. (2015). Preliminary study on the composition

of volatile fraction of fresh flowers and leaves of *Robinia pseudoacacia* L. growing in Poland. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 72(6), 1217-1222.

10. Jing, X., Lun, X., Fan, C., & Ma, W. (2020). Emission patterns of biogenic volatile organic compounds from dominant forest species in Beijing, China. *Journal of Environmental Sciences (China)*, 95, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.03.049>.

11. Aronne, G., Giovanetti, M., Sacchi, R., & De Micco, V. (2014). From flower to honey bouquet: possible markers for the botanical origin of *Robinia* honey. *The Scientific World Journal*, 547275. <https://doi.org/10.1155/2014/547275>.

12. Panseri, S., Borgonovo, F., Guarino, M., Chiesa, L., Piana, M.L., Rizzi, R., & Mortarino, M. (2023). Monitoring volatile organic compounds and aroma profile of *Robinia pseudoacacia* L. honey at different storage temperatures during shelf life. *Foods (Basel, Switzerland)*, 12(16), 3105. <https://doi.org/10.3390/foods12163105>.

13. Hudz, N., Makowicz, E., Shanaida, M., Białoń, M., Jasicka-Misiak, I., Yezerska, O., ... & Wiczorek, P.P. (2020). Phytochemical evaluation of tinctures and essential oil obtained from *Satureja montana* herb. *Molecules*, 25(20), 4763. <https://doi.org/10.3390/molecules25204763>.

14. Mirzoieva, T.V. (2019). Ekonomichni aspekty vyrobnytstva likarskykh efiroolijnykh kultur [Economic aspects of the production of medicinal essential oil crops]. *Problemy systemnoho pidkhodu v ekonomitsi – Problems of Systemic Approach in Economics*, 3(1), 79-84. <https://doi.org/10.32782/2520-2200>.

15. Shanaida M., Brindza J., Horčinov S., Sedlačková V., Korablova O., Serafyn O., Ostrovská R., Rakhmetov D. Phytochemical and micromorphological analysis of the seeds collected from the newly developed *Nigella damascena* L. cultivar. *Фармацевтичний часопис*. 2024. No. 3. С. 14-21. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.3.14867>.

16. Dragomanova S., Andonova V., Volcho K., Salakhutdinov N., Kalfin R., & Tancheva L. Therapeutic Potential of Myrtenal and Its Derivatives – A Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 2023. 13(10), 2086. <https://doi.org/10.3390/life13102086>.

17. Negoii A., Parvulescu V.I., Tudorache M. Peroxidase-based biocatalysis in a two-phase system for allylic oxidation of α -pinene. *Catal. Today* 2017, 306, 199-206. DOI: 10.1016/j.cattod.2017.02.052.

18. Rathinam A., Pari L., Venkatesan M., & Munusamy S. Myrtenal attenuates oxidative stress and inflammation in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Archives of physiology and biochemistry*, 2022. 128(1), 175-183. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1670212>.

19. Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *Eur J*

Med Chem. 2018 Sep 5;157:198-228. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.076.

20. Salehi B., Upadhyay S., Erdogan Orhan I., Kumar Jugran A., L.D. Jayaweera S., A. Dias D., Sharopov F., Taheri Y., Martins N., Baghalpour N., Cho W.C., Sharifi-Rad J. Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature. *Biomolecules.* 2019. Nov 14;9(11):738. DOI: 10.3390/biom9110738. PMID: 31739596; PMCID: PMC6920849.

21. Johansson S.M., Lovrić J., Kong X., Thomson E.S., Hallquist M., & Pettersson J.B.C. Experimental and Computational Study of Molecular Water Interactions with Condensed Nopinone Surfaces Under Atmospherically Relevant Conditions. *The journal of physical chemistry.* 2020. A, 124(18), 3652-3661. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.9b10970>.

22. Bezerra F.M.D.H., Vieira-Neto A.E., Benevides S.C., Tavares K.C.S., Ribeiro A.D.C., Santos S.A.A.R., Leite G.O., Alves Magalhães F.E., & Campos

A.R. Pharmacological Potential of cis-jasmone in Adult Zebrafish (*Danio rerio*). *Planta medica*, 2023, 89(5), 539-550. <https://doi.org/10.1055/a-1988-2098>.

23. Katarzyna Tyśkiewicz, Marcin Konkol, Rafał Kowalski, Edward Ryj, Kazimierz Warmiński, Michał Krzyżaniak, Łukasz Gil, Mariusz J. Stolarski. Characterization of bioactive compounds in the biomass of black locust, poplar and willow. *Trees*, 2019. 33:1235-1263. <https://doi.org/10.1007/s00468-019-01837-2>.

24. Sharifi-Rad J., Sureda, A., Tenore G.C., Daglia M., Sharifi-Rad M., Valussi M., ... & Iriti M. Biological activities of essential oils: From plant chemoeology to traditional healing systems. *Molecules*, 2017. № 22(1), 70. DOI: 10.3390/molecules22010070.

25. Shanajda, M.I., Svydenko, L.V., Gvozdyk, N.V., Gudz, N.I. Chromatographic analysis of essential oils from lemongrass *Monarda* herb at different stages of vegetation. *Pharmaceutical journal.* 2021. 1. P. 23-32. DOI: 10.11603/2312-0967.2021.1.11936.

Адреса для листування: kernychna@tdmu.edu.ua

I. Z. Kernychna, L. V. Vronska, M. I. Shanajda, A. Ye. Demyd, S. V. Gandzyuk, I. Y. Udot
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

CHEMOTAXONOMIC FEATURES OF THE *ROBINIA PSEUDOACACIA* L. INTRODUCED FROM THE NORTH AMERICA

Summary

Introduction. Black locust (*Robinia pseudoacacia* L.) is a tree belonging to the legume family (Fabaceae) and is native to North America. The flowers of this plant are utilized in traditional medicine across various countries for their diuretic, expectorant, anti-inflammatory, antispasmodic, choleric, and sedative properties.

The aim of the Study. This study aims to analyze the qualitative composition and quantitative content of volatile compounds in the flowers of *Robinia pseudoacacia*, as well as to determine the chemotaxonomic features of the studied population.

Research Methods. The object of the research was the flowers of black locust, which were collected at the beginning of their flowering season from the outskirts of Ternopil and dried at a temperature of 25–35°C. The composition of volatile compounds was analyzed using chromatographic-mass spectrometric method.

Results and Discussion. In the flowers of studied plant, 14 volatile components were identified. The predominant compounds were oxygen-containing monoterpenoids. The major volatile compounds included myrtenal (92.88 $\mu\text{g/g}$), nopinone (61.02 $\mu\text{g/g}$), cis-jasmone (31.26 $\mu\text{g/g}$), β -pinene oxide (25.81 $\mu\text{g/g}$), and (-)-myrtenol (24.93 $\mu\text{g/g}$). The chemotypic features of the studied raw material were assessed through comparisons with findings from other researchers.

Conclusions. The qualitative composition and quantitative content of volatile compounds in the flowers of *Robinia pseudoacacia* have been established, along with the chemotaxonomic features of the studied population. Future research could be focused on clarifying the relationship between the composition of essential oils and the chemotaxonomic features of the *Robinia pseudoacacia* population commonly found in Ukraine, as well as investigating their pharmacological properties.

KEY WORDS: Black locust; medicinal plant of world medicine; flowers; essential oil; gas chromatography-mass spectrometry; chemotypic features; resource potential.

В. Г. Мельник, А. М. Гринзовський
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

ГОТОВНІСТЬ ЛАБОРАТОРІЙ ДО НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ: ВПЛИВ ПРАКТИЧНОГО ДОСВІДУ, БІОБЕЗПЕКИ ТА СИСТЕМ РЕАГУВАННЯ

Вступ. Готовність лабораторного персоналу до надзвичайних ситуацій (НС) є критично важливою для ефективного реагування на катастрофи, епідемії та інші загрози. Особливо це стосується лабораторій підвищеної біологічної небезпеки, які забезпечують діагностику та контроль інфекційних захворювань.

Мета дослідження – оцінити рівень готовності лабораторій до НС, вивчивши вплив організаційних та технічних аспектів на їхню здатність до ефективного реагування; вивчити ключові фактори готовності лабораторного персоналу до НС, зокрема вплив біобезпечкових структур, практичного досвіду роботи в умовах НС та інших організаційних аспектів.

Методи дослідження. Проведено анкетне опитування серед 105 працівників державних лабораторій підвищеної біологічної небезпеки. Для аналізу даних використовувалися ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена та кластерний аналіз методом K-середніх. Розроблено Індекс готовності, який включає п'ять ключових показників: сприйняття ймовірності зараження, оцінку системи реагування на інциденти, наявність служб екстреного реагування, практичний досвід роботи в НС та сприйняття наслідків НС.

Результати й обговорення. Виявлено, що практичний досвід роботи в умовах НС має найбільший вплив на Індекс готовності ($r \approx 0,58$, $p < 0,001$). Кластеризація дозволила виокремити три групи лабораторій: із середнім рівнем готовності (Кластер 1), високим рівнем (Кластер 2) та низьким рівнем (Кластер 3). Найбільш вразливими виявилися лабораторії з Кластеру 3, які потребують комплексного втручання для підвищення готовності.

Висновки. Результати дослідження підтверджують важливість практичного досвіду та наявності біобезпечкових структур для підвищення готовності лабораторій до НС. Рекомендовано розробити диференційовані заходи для кожного кластера, зокрема підвищення кваліфікації персоналу, впровадження ефективних систем реагування та посилення контролю біоризиків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: готовність лабораторій; надзвичайні ситуації; лабораторний персонал; біобезпека; практичний досвід; індекс готовності; система реагування; управління ризиками.

ВСТУП. Об'єкти підвищеної біологічної небезпеки посідають одне з ключових місць у системі охорони здоров'я та ветеринарній медицині, забезпечуючи умови безпечної діагностики мікроорганізмів, епідгляд за інфекційними захворюваннями, які викликаються цими патогенами та наукове обґрунтування в лікуванні та профілактиці від небезпек. Одна з передумов в ефективному реагуванні на катастрофи та епідемії – це готовність лабораторій до надзвичайних ситуацій. Під час НС (природних лих, техногенних аварій, спалахів небезпечних інфекцій тощо) лабораторії повинні не тільки продовжувати виконувати повсякденну роботу, але й оперативно інтегруватись до нових умов підвищеної готовності. Крім того, ліквідування наслідків НС залежить від наявності завчасно підготовлених планів реагування та комплексних планів дій для різних

типів катастроф. За відсутності таких планів дій у разі надзвичайних ситуацій може порушитися злагодженість роботи лабораторії. Зокрема, Колегія американських патологів зобов'язує акредитовані лабораторії мати внутрішні і зовнішні протоколи реагування на випадок надзвичайних ситуацій, а міжнародні організації та професійні спілки наголошують на необхідності кваліфікованої лабораторної підготовки [1].

Варто зазначити, що багато лабораторій у світі та в Україні можуть бути недостатньо готовими до НС. Водночас пандемія COVID-19 чітко показала як сильні, так і слабкі сторони лабораторної мережі. На початку жодна країна в регіоні Америки не мала готової системи для діагностики нового вірусу, проте завдяки швидким та скоординованим зусиллям уже за 25 днів у всіх регіонах країни з'явилася можливість проводити тестування [2]. Цей приклад підтверджує

© В. Г. Мельник, А. М. Гринзовський, 2025

важливість готовності лабораторного персоналу до потенційних загроз. Водночас обмеження даних про готовність персоналу лабораторій, які знаходяться на території України, потребують дослідження шляхом аналізу організаційних структур біобезпеки та їхнього впливу на практичний досвід, спрямованого на визначення ключових факторів готовності та розробки практичних рекомендацій. **Метою** нашого дослідження є оцінка рівня готовності лабораторій до надзвичайних ситуацій, вивчаючи вплив фундаментальних організаційних та технічних аспектів на їх готовність.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. В ході дослідження за допомогою анкетно-опитувального методу був розрахований індекс готовності працівників до НС. У ході статистичного аналізу за допомогою ліцензованої версії IBM SPSS Statistics Base v.22 було застосовано рангову кореляцію Спірмена (Spearman's rank correlation, ρ) для аналізу зв'язку між змінними, також використовувався кластерний аналіз за методом К-середніх (K-means) для групування за індексом готовності працівників лабораторій.

Для нашого дослідження була створена анкета на основі міжнародних рекомендацій, що використовуються у сфері охорони здоров'я. Водночас питання були адаптовані відповідно до специфіки дослідження, що дозволило отримати максимально релевантні дані щодо умов праці в надзвичайних ситуаціях та рівня ризику.

У цій роботі було проведено аналіз одного з чотирьох розділів анкети, а саме того, що був присвячений рівню обізнаності щодо управління біобезпекою та досвіду роботи в умовах надзвичайних ситуацій. Оцінка ризиків здійснювалася за шкалою, що дозволило провести кількісний аналіз імовірності професійних загроз. Крім того, анкета містила відкриті питання, що дали можливість респондентам детальніше описати особливості своєї роботи та труднощі, з якими вони стикаються під час НС.

До участі в опитуванні запрошувалися на основі принципу добровільної участі виключно працівники державних лабораторій ($n=105$), що працюють на об'єктах підвищеної біологічної небезпеки. Перед основним етапом збору даних було проведено пілотне тестування анкети серед 10 респондентів, які репрезентували всі групи працівників лабораторії. Це дозволило ідентифікувати та усунути неточності

у формулюванні питань, покращивши їхню чіткість і зрозумілість. Опитування проводилося в онлайн-форматі, що забезпечило ширше охоплення вибірки.

Анкета є надійним та валідним інструментом для збору інформації про професійну діяльність лабораторного персоналу під час НС.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Під час дослідження нами було виявлено коефіцієнт кореляції Спірмена ($\rho = 0,352$, $p < 0,001$) між наявністю досвіду роботи в умовах НС та наявністю біобезпечових структур (комітет з біобезпеки, комітет з біоризиків, спеціаліст з біобезпеки), який вказує на те, що лабораторії, які мають фахівців з біобезпеки та біоризиків, частіше мали досвід роботи в умовах надзвичайних ситуацій. Отримані дані свідчать про позитивний вплив безпечових структур на готовність лабораторій до НС [3].

Не менш важливим є те, що на основі даних, які ми отримали під час опитування лабораторного персоналу, ми змогли оцінити не лише превентивні та організаційні аспекти, а й реальну здатність до ефективного реагування працівників лабораторії на НС. У результаті чого ми розрахували методично обґрунтований Індекс готовності персоналу лабораторій (далі – Індекс), який базувався на кількісних та якісних змінних, які були оцінені та нормалізовані до шкал 0–1 та в загальній сумі ці показники могли становити максимальний бал – 5. Розрахунок проводився за формулою:

$$\text{Індекс готовності персоналу до НС} = (P1 + P2 + P3 + P4 + P5)$$

Таким чином, основними складниками Індeksu є сприйняття імовірності зараження, яке говорить про те, що висока оцінка імовірності зараження вказує на недостатній контроль біоризиків, що своєю чергою знижує готовність [4]. З урахуванням цього підходу була застосована обернено пропорційна оцінка імовірності зараження, яка розраховується за формулою:

$$P1 = 1 - \text{Оцінка імовірності зараження} / 10$$

Також складниками є оцінка системи реагування на інциденти (P2), якщо вона ефективна, то є ключем для оперативного управління [5], наявність служби екстреного реагування (P3), наявність підготовленої служби реагування підвищує здатність реагувати в реальному часі [6]; практичний досвід роботи в умовах НС (P4), що підвищує адаптивність і практичну готовність

персоналу [7]; сприйняття наслідків природних НС (П5), якщо низьке сприйняття наслідків свідчить про впевненість у захисті від зовнішніх факторів, що також є частиною готовності [3].

У ході розрахунків ми отримали такі дані, що середнє значення індексу готовності – 2,83, тоді як мінімальне значення – 0,45, а максимальне – 4,65. Зокрема, середнє значення сприйняття ймовірності зараження – 0,74 та оцінка реагування на інтенданти – 0,77, що говорить про середню впевненість у безпеці та відносно хороший рівень реагування. Своєю чергою середнє значення наявності служб реагування – 0,43, що вказує на часткову або недостатню підготовленість персоналу. Водночас середнє значення практичного досвіду роботи в НС – 0,31, що вказує на те, що тільки третина працівників мала досвід роботи в НС та сприйняття наслідків природних НС – 0,57, що означає про помірну оцінку наслідків від НС.

У ході проведення розрахунків рангової кореляції Спірмена для оцінки зв'язків між Індексом та його складниками ми отримали такі показники, які наведені нижче в таблиці (таб. 1).

Результати кореляційного аналізу свідчать, що практичний досвід роботи в умовах НС має найбільший вплив на Індекс готовності ($r \approx 0,58$, $p < 0,001$). Це підкреслює важливість реального досвіду як ключового чинника підвищення готовності персоналу до надзвичайних ситуацій. Для більш детального аналізу та виявлення груп лабораторій

зі схожими характеристиками було проведено кластеризацію методом К-середніх, які наведені в таб. 2.

Результати, які представлені в таблиці 2, демонструють нам відмінності між групами лабораторій за рівнем готовності до НС. Зокрема, в Кластері 1 ми бачимо працівників лабораторії із середнім рівнем готовності, але відсутнім практичним досвідом роботи в НС, які мають організовану систему реагування на інциденти із середнім рівнем служби екстреного реагування та низьким сприйняттям ризику зараження, що вказує на недостатній контроль біоризиків. Лабораторії цього кластера потребують покращення контролю біоризиків та набуття практичного досвіду роботи в НС, особливо з урахуванням майбутньої акредитації за ISO 15189:2022, яка вимагає більшого акценту на ідентифікації ризиків [8].

У Кластері 2 спостерігається, що працівники мають найвищий рівень готовності до НС, а також найвищу загальну готовність персоналу, добре налагоджений контроль біоризиків з організованою службою реагування та мали реальний досвід роботи в НС. Цей кластер є прикладом ефективної підготовки та організації, однак для підтримки високого рівня готовності важливо продовжувати регулярні тренінги та оновлення процедур біобезпеки. На противагу цьому в Кластері 3 зафіксовано найнижчий рівень готовності, де всі показники, за якими відбувалось порівняння, мають значення нижче середнього. Це вказує на те, що працівники

Таблиця 1 – Кореляційні зв'язки між Індексом готовності та ключовими факторами

Досліджуваний фактор	Значення ρ	p-value
Сприйняття ймовірності зараження	$\approx 0,166$	$>0,05$
Оцінка системи реагування на інцидент	$\approx 0,55$	$<0,001$
Наявність служб екстреного реагування	$\approx 0,50$	$<0,001$
Практичний досвід роботи в умовах НС	$\approx 0,58$	$<0,001$
Сприйняття наслідків НС	$\approx 0,37$	$<0,001$

Таблиця 2 – Основні характеристики кластерів готовності лабораторій за методом К-середніх (K-means)

Параметр	Кластер 1 (n=37)	Кластер 2 (n=27)	Кластер 3 (n=41)
Сприйняття ймовірності зараження	0,78	0,72	0,72
Оцінка системи реагування на інцидент	0,99	0,93	0,48
Наявність служб екстреного реагування	0,51	0,55	0,29
Практичний досвід роботи в умовах НС	0,00	1,00	0,15
Сприйняття наслідків НС	0,72	0,59	0,41
Індекс готовності персоналу	3,01	3,78	2,05

цих лабораторії потребують комплексного втручання, включаючи підвищення кваліфікації персоналу, впровадження ефективних систем реагування на інциденти та посилення контролю біоризиків.

Результати дослідження можуть бути використані для розробки цілеспрямованих заходів щодо підвищення готовності лабораторій до надзвичайних ситуацій. Зокрема, для лабораторій із Кластеру 1 рекомендовано зосередитись на підвищенні рівня контролю біоризиків та набутті практичного досвіду роботи в умовах НС, що є особливо важливим для майбутньої акредитації за ISO 15189:2022. Для Кластеру 2 ключовим завданням є підтримка високого рівня готовності через регулярні тренінги та оновлення процедур біобезпеки. Найбільш серйозні заходи необхідні для Кластеру 3, де потрібно впроваджувати комплексні програми підвищення кваліфікації персоналу, розвиток систем екстреного реагування та посилення контролю біоризиків.

ВИСНОВКИ. Результати дослідження підтверджують, що готовність лабораторного персоналу до надзвичайних ситуацій залежить від низки ключових факторів, серед яких найважливішим є практичний досвід роботи в умовах НС. Виявлено, що лабораторії, які мають фахівців з біобезпеки та біоризиків, демонструють вищий рівень

готовності, що підкреслює важливість наявності біобезпечних структур. Кластеризація дозволила виокремити три групи лабораторій: із середнім, високим та низьким рівнями готовності. Найбільш вразливими виявилися лабораторії з низьким рівнем готовності, які потребують комплексного втручання, включаючи підвищення кваліфікації персоналу, впровадження ефективних систем реагування та посилення контролю біоризиків.

Результати дослідження можуть бути використані для розробки диференційованих заходів щодо підвищення готовності лабораторій до НС. Для лабораторій із середнім рівнем готовності рекомендовано зосередитись на покращенні контролю біоризиків та набутті практичного досвіду, тоді як для лабораторій із високим рівнем готовності важливо продовжувати регулярні тренінги та оновлення процедур біобезпеки. Найбільш серйозні заходи необхідні для лабораторій із низьким рівнем готовності, де потрібно впроваджувати комплексні програми підвищення кваліфікації персоналу та розвиток систем екстреного реагування.

Таким чином, дослідження підкреслює важливість інтеграції практичного досвіду, біобезпеки та ефективних систем реагування для підвищення готовності лабораторій до надзвичайних ситуацій, що є критично важливим для забезпечення стабільної роботи лабораторій у умовах кризових ситуацій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wahyuni R. D., Pasinringi S. A., Palutturi S., Sabir M., Mutiarasari D., Miranti, Rasyid, M., Harun, H., Rahma, Mallongi A., & Lewa A. F. Hospital laboratory management in dealing with disaster. *Gaceta Sanitaria*, 2021. 35 (Suppl. 2), S180–S182. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.020>.
2. Leite J. A., Gresh L., Vicari A., Gabastou J. M., Perez E., Aldighieri S., et al. 'COVID-19 laboratory preparedness and response in the Americas Region: Lessons learned'. *PLoS One*. 2021. 16(6):e0253334. DOI: 10.1371/journal.pone.0253334.
3. International Organization for Standardization. (2019). *ISO 35001:2019: Biorisk management for laboratories and other related organisations*. URL: <https://www.iso.org/standard/71293.html>.

4. Reason J. Human error: Models and management. *BMJ*, 2000. 320(7237), 768–770. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7237.768>.
5. World Health Organization. *Laboratory biosafety manual* (4th ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2020.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Bio-safety in microbiological and biomedical laboratories* (6th ed.). Atlanta, GA : U.S. Department of Health and Human Services. 2019.
7. Flin R., O'Connor P., & Crichton M. *Safety at the sharp end: A guide to non-technical skills*. Aldershot, UK: Ashgate Publishing. 2008.
8. International Organization for Standardization. *ISO 15189:2022: Medical laboratories – Requirements for quality and competence*. URL: <https://www.iso.org/standard/76677.html>. 2022.

REFERENCES

1. Wahyuni, R.D., Pasinringi, S.A., Palutturi, S., Sabir, M., Mutiarasari, D., Miranti, Rasyid, M., Harun, H., Rahma, Mallongi, A., & Lewa, A.F. (2021). Hospital laboratory management in dealing with disaster. *Gaceta Sanitaria*, 35(Suppl. 2), S180-S182. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.020>.
2. Leite J.A., Gresh L., Vicari A., Gabastou J.M., Perez E., Aldighieri S., et al. (2021). 'COVID-19 laboratory preparedness and response in the Americas Region: Lessons learned'. *PLoS One*. 16(6):e0253334. DOI: 10.1371/journal.pone.0253334.
3. International Organization for Standardization. (2019). *ISO 35001:2019: Biorisk management for laboratories and other related organisations*. <https://www.iso.org/standard/71293.html>.
4. Reason, J. (2000). Human error: Models and management. *BMJ*, 320(7237), 768-770. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7237.768>.
5. World Health Organization. (2020). *Laboratory biosafety manual* (4th ed.). Geneva, Switzerland: World Health Organization.
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2019). *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (6th ed.). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
7. Flin, R., O'Connor, P., & Crichton, M. (2008). *Safety at the sharp end: A guide to non-technical skills*. Aldershot, UK: Ashgate Publishing.
8. International Organization for Standardization. (2022). *ISO 15189:2022: Medical laboratories – Requirements for quality and competence*. Retrieved from: <https://www.iso.org/standard/76677.html>.

Адреса для листування: sancta.simplicitas90@gmail.com

V. H. Melnyk, A. M. Hrynzovskyi

NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER O. O. BOGOMOLETS

READINESS OF LABORATORIES FOR EMERGENCIES: THE IMPACT OF PRACTICAL EXPERIENCE, BIOSAFETY, AND RESPONSE SYSTEMS

Summary

Introduction. The readiness of laboratory personnel for emergencies is critically important for effective response to disasters, epidemics, and other threats. This is especially true for high biological risk laboratories, which provide diagnostics and control of infectious diseases. The aim of the study was to assess the level of laboratory readiness for emergencies by examining the impact of organizational and technical aspects on their ability to respond effectively.

The Aim of the Study – to investigate the key factors of laboratory personnel readiness for emergencies, particularly the impact of biosafety structures, practical experience in emergencies conditions, and other organizational aspects.

Research Methods. A questionnaire survey was conducted among 105 employees of state high biological risk laboratories. Spearman's rank correlation coefficient and K-means cluster analysis were used for data analysis. A Readiness Index was developed, which included five key indicators: perception of infection risk, evaluation of incident response systems, availability of emergency response services, practical experience in EE, and perception of the consequences of emergencies.

Results and Discussion. It was found that practical experience in emergencies conditions has the greatest impact on the Readiness Index ($\rho \approx 0.58$, $p < 0.001$). Cluster analysis identified three groups of laboratories: medium readiness (Cluster 1), high readiness (Cluster 2), and low readiness (Cluster 3). The most vulnerable were the laboratories in Cluster 3, which require comprehensive intervention to improve readiness.

Conclusions. The results of the study confirm the importance of practical experience and the presence of biosafety structures for improving laboratory readiness for emergencies. Differentiated measures are recommended for each cluster, including staff training, implementation of effective response systems, and enhanced control of biorisks.

KEY WORDS: laboratory readiness; emergencies; laboratory personnel; biosafety; practical experience; readiness index; response system; risk management.

Л. М. Галка, К. Є. Пелешок, М. М. Горин, Л. С. Логойда
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ РОЗУВАСТАТИНУ КАЛЬЦІЮ В ТАБЛЕТКАХ З ПОЗИЦІЙ ПРИНЦИПІВ «ЗЕЛЕНОЇ» ХІМІЇ

Вступ. В науковій літературі описано достатньо спектрофотометричних та хроматографічних методик визначення розувастатину в лікарських засобах, проте вони мають ряд недоліків, що обмежує сферу їх застосування.

Мета дослідження – розробити просту, експресну, «зелену», недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину в таблетках.

Методи дослідження. Для виконання дослідження застосовували фармакопейний стандартний зразок розувастатину кальцію ("Sigma-Aldrich", $\geq 98\%$, високоефективна рідинна хроматографія), метанол Р ("Honeywell Riedel-de Haen™", 99.9%), таблетки 10 мг (двох різних виробників). Оптичну густину в УФ-ділянці вимірювали у кварцових кюветках (1 см) на двопробеновому сканувальному спектрофотометрі "Shimadzu UV-1800" (Японія) із застосуванням програмного пакета UV-Probe 2.62.

Результати й обговорення. Спектр поглинання метанольного вилучення з таблеток розувастатину та ФСЗ розувастатину кальцію в метанолі має інтенсивно виражену смугу поглинання за довжини хвилі 243 нм. Параметри лінійності відповідають вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (2–10 мкг/мл). Рівняння регресії – $y = 0.0434x + 0.0197$, коефіцієнт кореляції – 0,9990. Межа виявлення розувастатину кальцію становила 0.39 мкг/мл, межа кількісного визначення – 1.18 мкг/мл. Систематична похибка становила 0.02%. При вивченні робастності методики встановлено, що розчини стабільні впродовж 120 хв. Оцінка "зеленості" методики за допомогою аналітичної еко-шкали, методу AGREE та GAPI доводить, що запропонована методика є відповідає принципам "зеленої" хімії.

Висновки. Розроблено просту, експресну, «зелену», недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину кальцію в таблетках з використанням розчинника метанолу та аналітичної довжини хвилі 243 нм. Запропоновану УФ-спектрофотометричну методику визначення розувастатину кальцію в таблетках можна застосовувати в рутинній роботі лабораторій з контролю якості лікарських засобів з обмеженим бюджетом, які не мають хроматографів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: валідація, кількісне визначення, розувастатин, спектрофотометрія, таблетки.

ВСТУП. Розувастатин є статином, який діє шляхом втручання в ендогенний синтез холестерину через конкурентне інгібування 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази, ферменту печінки, відповідального за лімітуючий етап синтезу холестерину. У порівнянні з іншими статинами, розувастатин демонструє високу ефективність у покращенні ліпідного профілю, а завдяки своїм протизапальним, антиоксидантним та антитромботичним є важливим інструментом для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань [1]. Розувастатин (рис.1) є біс [(E)-7-[4-флуорофеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-у1](3R,5S)-3,5-дигідрокси-гепт-6-еноїною кислотою [2]. Європейська фармакопея (Ph. Eur.) [3] і Фармакопея США (USP) [4] регламентують проводити кількісне

визначення розувастатину в таблетках методом ВЕРХ. Провівши огляд літературних джерел стосовно методів кількісного визначення розувастатину в лікарських формах, можна зробити висновок, що в науковій літературі описано достатньо спектрофотометричних [5-17] та хроматографічних методик [16-26], проте вони мають ряд недоліків, що відповідно обмежує сферу їх застосування. Спектрофотометричні методики є простими у виконанні, експресними та економічно вигідними для лабораторій з обмеженим бюджетом, проте важливим аспектом сучасного фармацевтичного аналізу є дотримання принципів «зеленої» хімії при розробці аналітичних методик.

Мета дослідження – розробити просту, експресну, «зелену», недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастатину в таблетках.

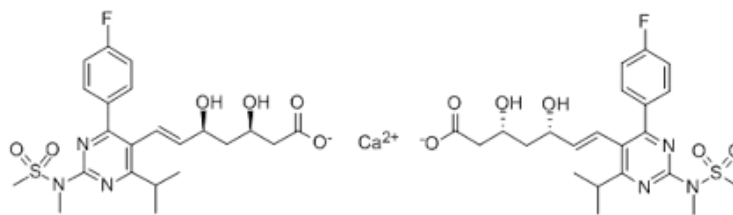


Рис. 1. Структурна формула розувастатину кальцію

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для виконання експериментів застосовували фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) розувастатину кальцію ("Sigma-Aldrich", $\geq 98\%$, високо-ефективна рідинна хроматографія), метанол Р ("Honeywell Riedel-de Haen™", 99.9%), таблетки 10 мг (двох різних виробників).

Обладнання: спектрофотометр «Shimadzu UV-1800» (Японія), ваги лабораторні електронні RAD WAG AS 200/C, ультразвукова баня Sonorex Digitec DT100H., рН метр И-160МИ, мірний посуд класу А. Для обробки спектрів використовували програмний пакет Software UV-Probe 2.62. Статистичну обробку та визначення валідаційних характеристик проводили згідно до вимог ДФУ.

Приготування випробовуваного розчину таблеток розувастатину

Точну наважку порошку розтертих таблеток, еквівалентну 25 мг розувастатину, переносили в мірну колбу об'ємом 250.00 мл, доводили метанолом Р до позначки, витримували в ультразвуковій бані впродовж 2 хв. Після цього розчин фільтрували через паперовий фільтр і доводили метанолом Р до мітки. Відбирали аліквоту (0.8 мл) та переносили в мірну колбу на 10.00 мл, довели метанолом Р до мітки (одержали розчин з концентрацією 8.0 мкг/мл). Вимірювали абсорбцію на фоні компенсаційного розчину за довжини хвилі 243 нм. Розрахунок вмісту діючої речовини проводять за загальноприйнятою формулою.

Для вивчення лінійності беруть 0.2 – 1.0 мл випробовуваного розчину.

Приготування розчину ФСЗ розувастатину кальцію

Точну наважку ФСЗ розувастатину кальцію (25.0 мг) зважували і розчиняли у 250.00 мл метанолу Р для приготування вихідного розчину з концентрацією $9.994 \cdot 10^{-5}$ М. Далі відбирали аліквоти з робочого стандартного розчину (0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 мл) у мірні колби на 10.00 мл та доводили до мітки метанолом Р, що відповідає 2.0 – 10.0 мкг/мл. Вимірювання абсорбції розчинів проводили на фоні компенсаційного розчину за довжини хвилі 243 нм.

Компенсаційний розчин. Метанол Р.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Враховуючи фізико-хімічні властивості розувастатину кальцію, в експериментах використовували воду та метанол як розчинники [27]. Спектрофотометрували метанольні вилучення з таблеток розувастатину та ФСЗ розувастатину кальцію. Спектри поглинання метанольних розчинів розувастатину кальцію за умов вивчення лінійності представлено на рис. 2.

Спектр поглинання метанольного вилучення з таблеток розувастатину та ФСЗ розувастатину кальцію в метанолі має інтенсивно виражену смугу поглинання за довжини хвилі 243 нм.

Валідацію УФ-спектрофотометричної методики проводили за такими валідаційними характеристиками як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робасність, діапазон застосування.

Вивчення специфічності УФ-спектрофотометричної методики проводили з використанням розчину допоміжних речовин («плацебо»). Результати вивчення специфічності представлено в табл. 1. Результати вивчення специфічності аналітичної методики свідчать на те, що абсорбція розчину «плацебо» за аналітичної довжини хвилі 243 нм є незначною (знайдене значення $\delta_{\text{noise}} = 0.26\%$) та не перевищує критерій прийнятності (не більше 0.5%).

Лінійність УФ-спектрофотометричної методики вивчали в діапазоні концентрацій 2–10 мкг/мл методом найменших квадратів відповідно до вимог ДФУ. Метрологічні характеристики рівняння регресійної залежності представлено в табл. 2. Параметри лінійності (табл. 2) відповідають вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (2–10 мкг/мл). МВ розувастатину кальцію становила 0.39 мкг/мл, МКВ – 1.18 мкг/мл.

Правильність та прецизійність спектрофотометричної методики визначення розувастатину вивчали шляхом приготування модельних розчинів з відомою концентрацією з вмістом 80-120% від номінального. Результати розрахунків представлено в табл. 3.

УФ-спектрофотометрична методика визначення розувастатину кальцію є достатньою

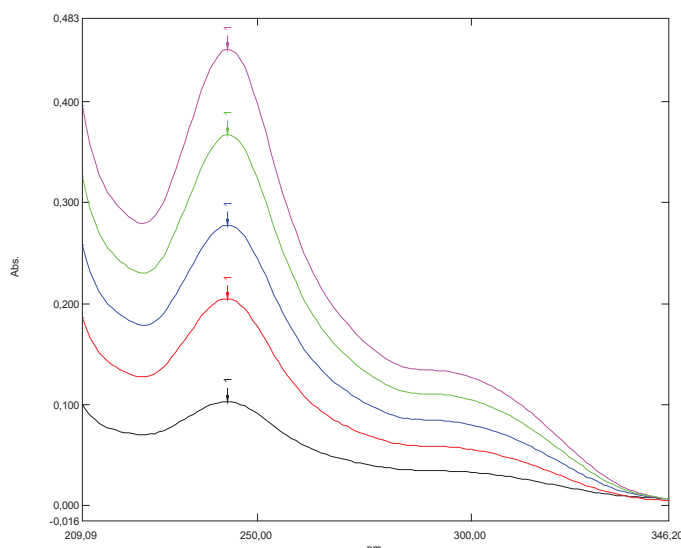


Рис. 2. Спектри поглинання метанольних розчинів розувастатину кальцію за умов вивчення лінійності (2-10 мкг/мл)

Таблиця 1 – Результати вивчення специфічності УФ-спектрофотометричної методики визначення розувастатину в таблетках

Абсорбція плацебо (А плацебо)	Абсорбція розчину порівняння (Ast)	Знайдене значення δ noise, %	Критерій прийнятності
0.001	0.380	0.26	не більше 0.5%

Таблиця 2 – Метрологічні характеристики лінійної залежності

Величина	Значення	Критерій	Висновок (відповідає або не відповідає)
$b \pm (S_b)$	0.0434 ± (0.0024)	–	
$a \pm (S_a)$	0.0197 ± (0.0051)	$ a \leq 2.6$	Відповідає
R^2	0.9990	> 0.9980	Відповідає
МВ (мкг/мл)	0.39	–	
МКВ (мкг/мл)	1.18	–	
Підпорядкування закону Бера в діапазоні концентрацій (мкг/мл)	2–10	–	

прецизійністю, отримане значення відносного довірчого інтервалу величини Δz (1.06%) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6%). Виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Систематична похибка становила 0.02%.

Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності проводили на шести зразках однієї серії, різними аналітиками, у різні дні, з використанням різного мірного посуду, з розрахунком значення відносного довірчого інтервалу (значення має бути меншим максимально допустимої невизначеності результатів аналізу $\Delta z \leq 1.6$ (при $V = 5\%$)) (табл .4). Отримане значення відносного довірчого інтервалу

для шести паралельних визначень однієї серії препарату задовольняє критерій прийнятності ($\leq 1.6\%$).

Розрахунок невизначеності пробопідготовки УФ-спектрофотометричної методики визначення розувастатину в таблетках представлено в табл. 5. Невизначеність кінцевої аналітичної операції спектрофотометричного визначення становить 0.70%.

Розрахована невизначеність пробопідготовки (Δ_{sp}) для визначення розувастатину в таблетках склала 1.55%. Максимальний внесок у невизначеність пробопідготовки вносить операція 1 – взяття наважки ФСЗ розувастатину. Повна невизначеність

Таблиця 3 – Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка для кількісного визначення

Модельні розчини	Вміст розувастатину, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100\%$
	введено, $X_i = (C_i/C_{ref}) \cdot 100\%$	знайдено, $Y_i = (A_i/A_{ref}) \cdot 100\%$	
M ₁	80.11	79.89	99.73
M ₂	85.95	85.67	99.67
M ₃	89.94	90.63	100.77
M ₄	95.12	95.67	100.58
M ₅	99.91	100.28	100.37
M ₆	105.83	105.42	99.61
M ₇	110.12	109.76	99.67
M ₈	115.35	114.92	99.63
M ₉	120.17	120.37	100.17
Середнє значення, Z, %			100.02
Стандартне відхилення, S _z , %			0.46
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95\%, 8) \cdot S_z = 2.3060 S_{z, \%}$			1.06
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{AS} = 1.6\%$			Виконується (1.06 < 1.60)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 , \%$			0.02
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta\%$			Виконується (0.02 < 0.51)
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 4 – Результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності

№ розчину	Величина Z, %					
	1 дослід	2 дослід	3 дослід			
1	99.95	100.26	99.94			
2	99.35	100.10	99.65			
3	100.34	99.98	100.19			
4	100.06	100.02	100.08			
5	99.82	99.90	99.79			
6	100.46	100.21	99.92			
Середнє Z (%)				99.97	100.08	99.93
RSD _x , %				0.40	0.14	0.19
Відносне стандартне відхилення, RSD _z (%)				0.24		
Відносний довірчий інтервал, Δ _z				0.19 ≤ 1.6		
Критичне значення збіжності результатів Δ _{AS} , %				1.6		

Таблиця 5 – Розрахунок невизначеності пробопідготовки методики

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Розчин порівняння розувастатину кальцію		
1) взяття наважки ФСЗ розувастатину	m ₀	0.2 мг/25 мг · 100% = 0.80
2) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 250.0 мл	250	0.08
3) взяття аліквоти піпеткою 1.0 мл	0.8	0.74
4) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 10.0 мл	10	0.50
Випробовуваний розчин		
5) взяття наважки таблеток	m ₁	0.2 мг/49 мг · 100% = 0.40

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

6) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 250.0 мл	250	0.08
7) взяття аліквоти піпеткою 1.0 мл	0.8	0.74
8) доведення до об'єму в мірній колбі місткістю 10.0 мл	10	0.50

аналітичної методики (Δ_{As}) при аналізі препарату склала 1.70%.

$$\Delta_{As} = 1.70\% \leq \max \Delta_{As} = 1.6\%$$

У відповідності до вимог ДФУ, у випадку, коли не виконується вище співвідношення, то використовують критерій незначущості цієї систематичної похибки в порівнянні з максимально припустимою невизначеністю аналізу. При розрахунку повної невизначеності аналізу необхідно використовувати максимально допустимі величини S_{sp} . У відповідності до характеристики спектрофотометра «Shimadzu UV-1800» (Японія), величина S_{sp} не перевищує 0.20%: $\Delta_{FAO} = 2 \cdot 0.2 = 0.40$, тоді, Δ_{As} складає 1.60%.

$$\Delta_{As} = 1.60\% \leq \max \Delta_{As} = 1.6\%$$

Таким чином, УФ-спектрофотометрична методика є коректною та може відтворюватися в інших лабораторіях з необхідною точністю.

Результати визначення вмісту розувастанину кальцію у таблетках наведено в табл. 6.

Робасність запропонованої УФ-спектрофотометричної методики визначення розувастанину кальцію в таблетках вивчали шляхом дослідження стабільності розчинів впродовж 120 хв. Результати вивчення стабільності випробовуваних розчинів представлено в табл. 7. Результати дослідження стабільності свідчать про те, що розчини є стабільними впродовж 120 хв.

Однією з основних задач, яку ми поставили перед початком дослідження, було розробити «зелену» методику. Для вивчення «зеленості» нами використано загальновідомі інструменти такі як метод аналітичної екошкали, AGREE, GAPI. Бал аналітичної екошкали становив 89, методом AGREE – 0.82 (рис. 3). Результати вивчення «зеленості» аналітичної методики з використання методу GAPI представлено на рис. 4.

З даних, представлених на рис. 3, видно, що запропонована методика є екологічно-безпечною, проте червоним кольором відзначено операцію 7 (втрати розчинника). На етапі попередніх досліджень ми починали працювати з 5 мг розувастанину та 50 мл метанолу, проте невизначеність аналізу перевищила значення $\max \Delta_{As} = 1.6\%$, тому нам довелося збільшити наважку до 25 мг та об'єм розчину метанолу до 250 мл відповідно.

Результати, наведені на рис. 3, 4, вказують на те, що УФ-спектрофотометричну методику визначення розувастанину кальцію в таблетках розроблено відповідно до принципів «зеленої» хімії.

ВИСНОВКИ. 1. Розроблено «зелену», просту, експресну, недороговартісну УФ-спектрофотометричну методику кількісного визначення розувастанину кальцію в таблетках з використанням розчинника метанолу та аналітичної довжини хвилі 243 нм.

Таблиця 6 – Результати кількісного визначення розувастанину кальцію в таблетках

Лікарський засіб	Знайдено, г	Метрологічні характеристики
Таблетки розувастанину (виробник 1) 10 мг	0.0107	$\bar{m} = 0.0107$ г $S = 1.86 \times 10^{-4}$ $t = 2.57$ $\Delta x = 1.95 \times 10^{-4}$ RSD = 1.75% $\varepsilon = 1.83\%$
	0.0108	
	0.0104	
	0.0105	
	0.0107	
	0.0109	
Таблетки розувастанину (виробник 2) 10 мг	0.0100	$\bar{m} = 0.0102$ г $S = 1.94 \times 10^{-4}$ $t = 2.57$ $\Delta x = 2.04 \times 10^{-4}$ RSD = 1.90% $\varepsilon = 1.99\%$
	0.0105	
	0.0101	
	0.0102	
	0.0104	
	0.0101	

Таблиця 7 – Результати вивчення стабільності випробовуваного розчину розувастатину (1) та розчину порівняння розувастатину (2)

№	t, хв						Асер	RSD _t , %
	0	20	40	60	80	120		
1	0.374	0.373	0.371	0.370	0.368	0.368	0.370	0.68
2	0.382	0.380	0.381	0.377	0.377	0.377	0.379	0.60

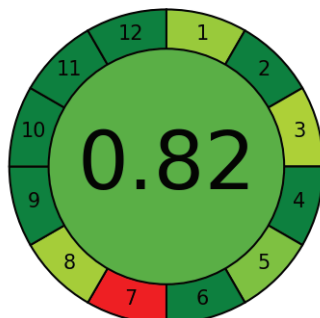


Рис. 3. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики методом AGREE

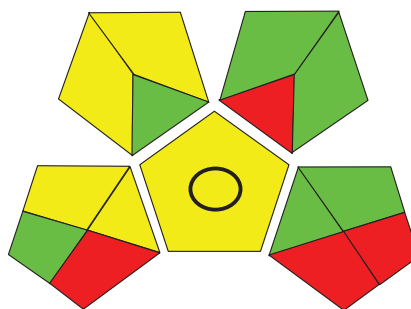


Рис. 4. Результати вивчення “зеленості” аналітичної методики методом GAPI

2. За визначеними валідаційними характеристиками (специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, робасність) спектрофотометрична методика є коректною. Рівняння регресії – $y = 0.0434x + 0.0197$, коефіцієнт кореляції – 0,9990. Параметри лінійності відповідали вимогам ДФУ на всьому діапазоні застосування аналітичної методики (2–10 мкг/мл). Межа виявлення розувастатину кальцію

становила 0.39 мкг/мл, межа кількісного визначення – 1.19 мкг/мл. Систематична похибка аналітичної методики становила $\delta\%$ 0.02.

3. Запропоновану УФ-спектрофотометричну методику визначення розувастатину кальцію в таблетках можна застосовувати в рутинній роботі лабораторій з контролю якості лікарських засобів з обмеженим бюджетом, які не мають хроматографів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Francesca Cortese, Michele Gesualdo, Annamaria Cortese, Santa Carbonara, Fiorella Devito, Annapaola Zito, Gabriella Ricci, Pietro Scicchitano, Marco Matteo Ciccone. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacol Res.* 2016 May;107:1-18. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.012. Epub 2016 Mar 2.
2. Розувастатин. Вікіпедія: вільна енциклопедія. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Розувастатин>
3. European Pharmacopoeia (2023) European Pharmacopoeia ed. 11. – URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11-edition>.
4. The United States Pharmacopeia. The National Formulary; United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, USA, 2021.
5. Uyar B. Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in tablets / B. Uyar,, M. Celebier, S. Altinoz // *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences.*- 2007.- No.62 (6).- P.411–413.
6. Gupta A. Simple UV Spectrophotometric Determination of Rosuvastatin Calcium in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations / A. Gupta, P. Mishra, K. Shah // *E-Journal of Chemistry.* -2009.- No. 6(1). – P. 89–92.
7. Krishna M. V. Extractive Spectrophotometric Methods for the Determination of Rosuvastatin Calcium in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations by Using Safranin O and Methylene blue / M. V. Krishna, D. G. Sankar // *E-Journal of Chemistry.* 2007. No.4 (1). – P. 46–49.
8. Ramadan A. A. Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in pure form and pharmaceutical formulations by the oxidation using iodine and formation triiodide complex in acetonitrile A. A. Ramadan, H. A. S. N. A. Mandil, N. O. O. R. Alshelhawi *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*-2014.- No. 6 (5).- P. 579–585.
9. Lima M. F. Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin / M.F. Lima, R. J. Cassella, W. F. Pacheco // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.*- 2017.- No 53 (3).
10. Ramadan A. A. Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical formulations through ion-pair complex formation using bromocresol green / A. A. Ramadan, H. A. S. N. A. Mandil, R. A. F. I. F. Alsayed-Ali // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*- 2015.- No 7 (11).- P. 191–198.
11. Prajapati P. B. Development and validation of extractive spectrophotometric method for determination of rosuvastatin calcium in pharmaceutical dosage forms
12. P. B. Prajapati, K. B. Bodiwala, B. P. Marolia [et al.] // *Journal of Pharmacy Research.*- 2010.- No 3 (8).- P. 2036–2038.
13. Sevda R. R. UV Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk drug and dosage form using simultaneous equation method / R. R. Sevda, A. S. Ravetkar, P. J. Shirote *International Journal of ChemTech Research.* – 2011.- No 3 (2). – P. 629–635.
14. Ambole S. R. Simultaneous Estimation for Rosuvastatin calcium and Aspirin from Capsule Dosage Forms by First Order. Derivative Spectroscopic Method S. R. Ambole, P. J. Shirote, M. S. Kondawar *International Journal of ChemTech Research.* – 2012.- No 4 (3). – P. 966–970.
15. Afroz A. Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and glimepiride in tablet dosage form / A. Afroz, T. Haque, M. U. Talukder [et al.] // *Asian Journal of pharmaceutical analysis.*- 2011.- No 1 (4).- P. 74–78.
16. Parmar V. Derivative spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium and fenofibrate in tablet dosage form / V. Parmar, H. Solanki, L. Prajapati // *Inventi Rapid: Pharm Analysis & Quality Assurance.*- 2013.- No 2.- P. 1–5.
17. Karunakaran A. Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC. / A. Karunakaran, V. Subhash, R. Chinthala [et al.] // *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences.*- 1970.- No 4 (1).- P. 58–63.
18. Sharma S. Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC S. Sharma, P. Bhandari *Journal of Pharmacy Research.*- 2005.- No 5.- P. 2311–2314.
19. Beludari M. I. RP-HPLC method for simultaneous estimation of Rosuvastatin and Ezetimibe from their combination tablet dosage form / M. I. Beludari, K. V. Prakash, G. K. Mohan // *International Journal of Chemical and Analytical Science.*- 2013.- No 4 (4).- P. 205–209.
20. Eswarudu M. M. Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Ezetimibe in Pharmaceutical Dosage Form by RP-HPLC / M. M. Eswarudu, P. Mounica, D. Venkatesh [et al.] // *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences.*-2012.- No 2.- P. 24–36.
21. Trivedi H. K. Development and Validation of a Stability-Indicating RP-UPLC Method for Determination of Rosuvastatin and Related Substances in Pharmaceutical Dosage Form / H. K. Trivedi, M. C. Patel // *Scientia Pharmaceutica.*- 2012.- No 80 (2).- P. 393–406.
22. Rao A. L. Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of rosuvastatin in bulk and pharmaceutical dosage form / A. L. Rao, D. Suneetha // *International Journal of Chemical Science.*- 2010.- No 8 (2).- P. 1308–1314.
23. Haq N. Development and validation of a green RP-HPLC method for the analysis of rosuvastatin: a step towards making liquid chromatography environmentally benign / N. Haq, F. Shakeel, F. Alanazi [et al.] // *Green Processing and Synthesis.*- 2018.- No 7 (2).- P. 160–169.
24. Mostafa N. M. Selective chromatographic methods for the determination of Rosuvastatin calcium in the presence of its acid degradation products / N. M. Mostafa, A. M. Badawe, N. T. Lamie [et al.] // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies.*- 2014.- No 37 (15).- P. 2182–2196.
25. Kaila H. A new improved RP-HPLC method for assay of rosuvastatin calcium in tablets / H. Kaila, M. Ambasana, R. Thakkar [et al.] // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.*-2010.- No 72 (5).- P. 592–598.
26. Kishore C. R. P. Structural identification and estimation of Rosuvastatin calcium related impurities in Rosuvastatin calcium tablet dosage form / C. R. P. Kishore,

G. V. K. Mohan // Analytical Chemistry Research.- 2017.- No 12.- P. 17–27.

27. Gomes F. P. Development and Validation of Stability-Indicating HPLC Methods for Quantitative Determination of Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, and Rosu-

vastatin in Pharmaceuticals / F. P. Gomes, P. L. Garcha, J. M. Porto Alves, [et al.] // Analytical Letters.- 2009.- No 42 (12).- P. 1784–1804.

28. PubChem Compound 5282455 PubChem. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282455>

REFERENCES

1. Cortese, F., Gesualdo, M., Cortese, A., Carbonara, S., Devito, F., Zito, A., ... & Ciccone, M. M. (2016). Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacological research*, 107, 1-18.

2. Rozuvastatyn. (n.d.). *Rozuvastatyn [Rosuvastatin]*. Wikipedia: vilna entsyklopediia – Wikipedia: the free encyclopedia. Retrieved June 30, 2025, from <https://uk.wikipedia.org/wiki/Розувастатин> [in Ukrainian].

3. European Pharmacopoeia. (2023). European Pharmacopoeia (11th edn.). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11-edition>.

4. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary; United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, USA, 2021.

5. Uyar, B., Celebier, M., & Altinoz, S. (2007). Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in tablets. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(6), 411-413.

6. Gupta, A., Mishra, P., & Shah, K. (2009). Simple UV spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in pure form and in pharmaceutical formulations. *Journal of Chemistry*, 6, 89-92.

7. Krishna, M. V., & Sankar, D. G. (2007). Extractive spectrophotometric methods for the determination of rosuvastatin calcium in pure form and in pharmaceutical formulations by using safranin O and methylene blue. *E-Journal of Chemistry*, 4(1), 46-49.

8. Ramadan, A. A., Mandil, H. A. S. N. A., & Alshelhwai, N. O. O. R. (2014). Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in pure form and pharmaceutical formulations by the oxidation using iodine and formation triiodide complex in acetonitrile. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(5), 579-585.

9. Lima, M. F., Cassella, R. J., & Pacheco, W. F. (2017). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53.

10. Ramadan, A. A., Mandil, H. A. S. N. A., & Alsayed-Ali, R. A. F. I. F. (2015). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical formulations through ion-pair complex formation using bromocresol green. *Int J Pharm Pharm Sci*, 7(11), 191-198.

11. Prajapati, P. B., Bodiwala, K. B., Marolia, B. P., Rathod, I. S., & Shah, S. A. (2010). Development and validation of extractive spectrophotometric method for determination of rosuvastatin calcium in pharmaceutical dosage forms. *J Pharm Res*, 3(8), 2036-8.

12. Prajapati, P. B., Bodiwala, K. B., Marolia, B. P., et al. (2010). Formulation and evaluation of colon targeted

microspheres of ornidazole [Formulation and evaluation of colon targeted microspheres of ornidazole]. *Journal of Pharmacy Research – Journal of Pharmacy Research*, 3(8), 2036–2038. [in English].

13. Sevda, R. R., Ravetkar, A. S., & Shirote, P. J. (2011). UV Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk drug and dosage form using simultaneous equation method. *Int. J. Chem. Tech. Res*, 3, 629-635.

14. Ambole, S. R., Shirote, P. J., & Kondawar, M. S. (2012). Simultaneous Estimation for Rosuvastatin calcium and Aspirin from Capsule Dosage Forms by First Order Derivative Spectroscopic Method. *International Journal of ChemTech Research*, 4(3), 966-70.

15. Afroz, A., Haque, T., Talukder, M. U., & Islam, S. M. (2011). Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and glimepiride in tablet dosage form. *Asian Journal of pharmaceutical analysis*, 1(4), 74-78.

16. Parmar, V., Solanki, H., & Prajapati, L. (2013). Derivative spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium and fenofibrate in tablet dosage form. *Inventi Rapid: Pharm Analysis & Quality Assurance*, 2, 1-5.

17. Karunakaran, A., Subhash, V., Chinthala, R., & Muthuvijayan, J. (2011). Simultaneous estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk and in tablet dosage form by UV-spectrophotometry and RP-HPLC. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(1), 58-63.

18. Sharma, S., Bhandari, P. (2005). Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC. *Journal of Pharmacy Research*, 5, 2311–2314.

19. Beludari, M. I., Prakash, K. V., & Mohan, G. K. (2013). RP-HPLC method for simultaneous estimation of rosuvastatin and ezetimibe from their combination tablet dosage form. *International Journal of Chemical and Analytical Science*, 4(4), 205-209.

20. Eswarudu, M. M., Mounica, P., Venkatesh, D., & Nagalakshmi, B. (2012). Method development and validation for simultaneous estimation of rosuvastatin calcium and ezetimibe in pharmaceutical dosage form by RP-HPLC. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 2(1), 24-36.

21. Trivedi, H. K., & Patel, M. C. (2012). Development and validation of a stability-indicating RP-UPLC method for determination of rosuvastatin and related substances in pharmaceutical dosage form. *Scientia pharmaceutica*, 80(2), 393-406.

22. Rao, A. L., & Suneetha, D. (2010). Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of

rosuvastatin in bulk and pharmaceutical dosage form. *Int. J. Chem. sci.*, 8(2), 1308-1314.

23. Haq, N., Shakeel, F., Alanazi, F., Alshora, D. H., & Ibrahim, M. A. (2018). Development and validation of a green RP-HPLC method for the analysis of rosuvastatin: a step towards making liquid chromatography environmentally benign. *Green Processing and Synthesis*, 7(2), 160-169.

24. Mostafa, N. M., Badawey, A. M., Lamie, N. T., & Abd El-Aleem, A. E. A. B. (2014). Selective chromatographic methods for the determination of Rosuvastatin calcium in the presence of its acid degradation products. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 37(15), 2182-2196.

25. Kaila, H. O., Ambasana, M. A., Thakkar, R. S., Saravaia, H. T., & Shah, A. K. (2010). A new improved RP-HPLC method for assay of rosuvastatin

calcium in tablets. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 72(5), 592.

26. Kishore, C. R., & Mohan, G. K. (2017). Structural identification and estimation of Rosuvastatin calcium related impurities in Rosuvastatin calcium tablet dosage form. *Analytical chemistry research*, 12, 17-27.

27. Gomes, F. P., Garcha, P. L., Porto Alves, J. M., Singh, A. K., Kedor-Hackmann, E. R. M., & Miritello Santoro, M. I. R. (2009). Development and validation of stability-indicating HPLC methods for quantitative determination of pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and rosuvastatin in pharmaceuticals. *Analytical letters*, 42(12), 1784-1804.

28. PubChem Compound 5282455 PubChem. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282455>

Адреса для листування: halka_lm@tdmu.edu.ua

L. M. Halka, K. Ye. Peleshok, M. M. Horyn, L. S. Lohoyda
I. HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ROSUVASTATIN CALCIUM IN TABLETS FROM THE POSITION OF THE PRINCIPLES OF «GREEN» CHEMISTRY

Summary

Introduction. The scientific literature describes enough spectrophotometric and chromatographic methods for the determination of rosuvastatin in medicines, however they have a number of disadvantages that limit their scope of application.

The aim of the study – to develop a simple, express, «green», inexpensive UV-spectrophotometric method for the quantitative determination of rosuvastatin in tablets.

Research Methods. To perform the study, we used the pharmacopoeial standard sample of rosuvastatin calcium (Sigma-Aldrich, $\geq 98\%$, HPLC), methanol R (“Honeywell Riedel-de Haen™”, 99.9%), Rosuvastatin tablets, 10 mg (two different manufacturers of medicines). The optical density in the UV region was measured in quartz cuvettes (1 cm) on a two-beam scanning spectrophotometer Shimadzu UV-1800 (Japan) using the UV-Probe 2.62 software.

Results and Discussion. The absorption spectra of methanol extraction from rosuvastatin tablets and pharmacopoeial standard sample of rosuvastatin calcium in methanol have an intensely pronounced absorption band at the wavelength of 243 nm. The linearity parameters met the requirements of SPhU in the entire range of application of the analytical method (2–10 $\mu\text{g/mL}$). The regression equation – $y = 0.0434x + 0.0197$, the correlation coefficient – 0.9990. The limit of detection of rosuvastatin calcium – 0.39 $\mu\text{g/mL}$, the limit of quantification – 1.18 $\mu\text{g/mL}$. The systematic error – 0.02%. When studying the robustness of the method, it has been established that the solutions are stable for 120 minutes. The evaluation of the «greenness» of the method using the analytical eco-scale, the AGREE and GAPI methods proves that the proposed method corresponds to the principles of «green» chemistry.

Conclusions. A simple, express, «green», cost-effective UV-spectrophotometric method for the quantitative determination of rosuvastatin calcium in tablets using methanol solvent and analytical wavelength of 243 nm has been developed. The proposed UV-spectrophotometric method for the determination of rosuvastatin calcium in tablets can be used in the routine work of laboratories for quality control of medicines with a limited budget, which do not have chromatographs.

KEY WORDS: validation; quantification; rosuvastatin; spectrophotometry; tablets.

Н. В. Горлачук

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**ПРЕГАБАЛІН ЯК ОБ'ЄКТ ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вступ. За літературними даними, найбільшу токсикологічну небезпеку становлять лікарські засоби, які впливають на центральну нервову систему. Епілепсія є одним з найпоширеніших неврологічних захворювань, за даними ВООЗ, у світі близько 50 мільйонів людей мають такий розлад. Одним із препаратів нового класу, який використовується для лікування фармакорезистентної форми епілепсії, що ефективний у разі невропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії, є прегабалін. Він є структурним аналогом габапентину і широко та ефективно використовується у медичній практиці як за кордоном, так і в Україні.

Метою вивчення прегабаліну у хіміко-токсикологічному аспекті є аналіз його фармакологічних та токсикологічних характеристик, вивчення механізмів формування залежності, оцінка ризиків зловживання, а також розробка методів якісного та кількісного визначення лікарського засобу у біологічних об'єктах. Це включає вдосконалення підходів до лабораторної діагностики гострих отруєнь, виявлення випадків зловживання та оцінку токсикологічних ризиків у поєднанні з іншими психоактивними речовинами.

Мета роботи – узагальнити інформацію про наявні методи виявлення і кількісного визначення прегабаліну в різноманітних об'єктах.

Висновки. Аналіз літературних джерел показав, що розробка і валідація нових та вдосконалення вже наявних аналітичних і біоаналітичних методик, розробка методів ізолювання з різних об'єктів натепер є актуальними для проведення хіміко-токсикологічного аналізу та фармацевтичного контролю.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: прегабалін; епілепсія; хіміко-токсикологічний аналіз; отруєння; токсикологічна дія.

ВСТУП. Ритм життя сучасної людини, стрес, соціальна напруженість, природні й техногенні катастрофи роблять біль і тривогу незмінними супутниками життя. Це відчуття, які впливають на емоційну, когнітивну і сенсорну сферу, визначаючи поведінку людини та її самопочуття. Для лікування нейропатичного болю широко використовують антиконвульсанти – ліганди $\alpha 2$ -кальцієвих каналів, натрієвих каналів, антидепресанти, місцеві анестетики, опіоїди [1–2].

Прегабалін – ліганд $\alpha 2$ - σ -кальцієвих каналів, який на початках використовувався для лікування епілепсії, а на сьогодні він відомий як ефективний засіб для лікування нейропатичного болю та тривожних розладів [3]. Цей препарат є аналогом γ -аміноасляної кислоти [4]. Через ефект ейфорії, викликаний високими дозами, неправильне використання та зловживання прегабаліну зростає в усьому світі, це призводить до залежності та випадків гострого отруєння [5].

Мета нашого дослідження – узагальнити інформацію про наявні методики виявлення і кількісного визначення прегабаліну в різноманітних об'єктах.

За фармакологічною класифікацією прегабалін (Pregabalinum) належить до протіепілептичних лікарських засобів N03A X16 [6]. За хімічною структурою – це – (S)-3-(амінометил)-5-метилгексанова кислота, що належить до групи габапентинодів.

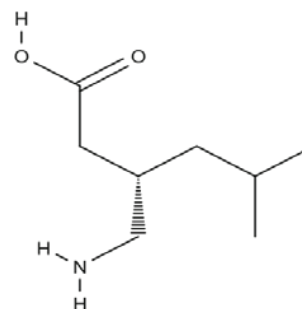


Рис. 1. Структурна формула прегабаліну
Брутто-формула: $C_8H_{17}NO_2$, молярна маса – 159,23 г/моль.

Прегабалін – це кристалічний порошок білого кольору, легкорозчинний у воді, метанолі та 0,1 моль/л розчині хлоридної кислоти, у розведених розчинах мінеральних кислот, малорозчинний в ацетоні, ефірі, $\log P=1,3$; $pK_1=4,2$; $pK_2=10,6$; температура плавлення – 194°C [7].

В Україні прегабалін зареєстрований у вигляді таблеток під такими торговими назвами, як Лірика, Зонік, Габана, Неогабін, Огранія, Лінбаг, Лігато, Прегадол, Альгеріка, випускається в двох лікарських формах – капсули та оральний розчин. Доступний у дозуванні 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 225 мг, 300 мг. Він випускається багатьма фірмами-виробниками, в основному Асіно, Дарниця, Артеріум, Тева, Сандоз [8].

Прегабалін синтезований у 1988–1990 роках у лабораторії Північно-Західного університету американським ученим Річардом Сілверменом, який уперше виявив протисудомні властивості сполуки, та польським дослідником Рішардом Андрушкевичем. Новим препаратом зацікавилась компанія «Parke-Davis Pharmaceuticals» (субкомпанія корпорації «Pfizer»), яка вирішила провести клінічні дослідження препарату. У 2004 році прегабалін був допущений до використання у Європейському Союзі, а з 2005 року уперше допущений до використання у США під торговою маркою «Лірика» [9]. ЛЗ входить до ТОП-10 найбільш продаваних у світі, а за липень–вересень 2017 року його продажі становили понад 6 мільярдів доларів [10].

Спочатку препарат Прегабалін використовували тільки для лікування епілепсії, проте нині його використовують для усунення нейропатичного болю, тривожних розладів. Прегабалін є препаратом першої лінії у разі постгерпетичної невралгії, фіброміалгії, діабетичної нейропатії, а також болю після спінальної травми. Деякі дослідження доводять ефективність препарату у разі тривоги та соціальних фобій, які є наслідком соматичних чи психічних розладів [11].

Прегабалін приймають перорально. Його призначають у дозі, де діапазон коливається від 150 мг/добу до 600 мг/добу. Режим дозування не залежить від прийому їжі, що є суттєвою перевагою [12].

Метаболізм прегабаліну в печінці несуттєвий; він не індукує та не інгібує ферменти печінки, такі як цитохром P450. Тому ймовірність лікарської взаємодії низька. Менше 2% препарату метаболізується, при цьому

утворюються два метаболіти: N-метильований метаболіт, еквівалентний 0,9%, і незначений елемент, що дорівнює 0,4% отриманої дози прегабаліну. Виводиться майже у незміненому вигляді нирками [13].

Найбільш поширеними симптомами передозування прегабаліном є сонливість, сплутана свідомість, апатія, запаморочення і кома, смерть настає від зупинки серця та дихання [14–15].

Останнім часом з'явилися повідомлення, що вказують на високий потенціал зловживання прегабаліном [16]. Залежність від досліджуваного препарату підкреслюється у численних наукових дослідженнях, одним із яких є робота авторів U. Vonnet et al. (2017), проведена за участю 106 пацієнтів. Результати досліджень авторів показали, що прегабалін викликає більше звикання, ніж габапентин, щодо вираженості симптомів поведінкової залежності, переходу від призначення до самостійного прийому та тривалості самостійного прийому. Передозування габапентинодів у чистому вигляді може призвести до смерті у суміші з іншими психоактивними препаратами, особливо з опіоїдами та седативними засобами. Ґрунтуючись на результатах, автори порівняли ризик звикання до габапентину та прегабаліну з ризиками, пов'язаними з традиційними психоактивними речовинами [17].

У Британському журналі описані спостереження щодо отруєння прегабаліном з 1 липня 2014 року по 30 червня 2019 року, за цей період було 488 звернень пацієнтів. Навмисні отруєння становили 342 (70%) випадки, 121 (25%) – рекреаційні отруєння. Середня доза прегабаліну становила 1200 мг. У 427 (88%) був сумісний прийом: 387 (78%) – опіоїди і бензодіазепіни. Кома виникла у 89 (18%), гіпотензія – у 26 (5%), судоми – у 11 (2%) випадках. Передозування препаратом не призвело до сильної токсичності, проте з підвищенням дози токсичність зростає. Отруєння проявляється седативною дією, судомами, комами і летальними випадками [18].

У дослідженні авторів Limon K Nahar et al. (2022) повідомляється, що прегабаліном зловживають споживачі героїну, оскільки він посилює дію героїну [19].

У Судово-медичному інституті Марселя (Франція) протягом липня 2019 року – лютого 2021 року було виявлено 7 випадків смерті, спричиненої прийомом прегабаліну. Для кожного випадку аналізи периферичної крові дозволили визначити кількісно прегабалін,

а також інші речовини. Концентрація прегабаліну коливалася в межах 7,6–102 мг/л, що відповідає летальним [20].

Таким чином, досліджуваний препарат, викликаючи залежність і зловживання, являє зацікавленість як об'єкт хіміко-токсикологічного аналізу.

Ідентифікація та кількісне визначення прегабаліну відповідно до фармакопей світу і Державної Фармакопеї України (ДФУ).

У ДФУ відсутні монографії на досліджувану субстанцію. Європейська і Британська Фармакопеї пропонують ідентифікувати прегабалін такими методами: абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ- та УФ-ділянках та рідинної хроматографії (РХ) (порівнюючи з фармакопейним стандартним зразком). Максимум поглинання в УФ-ділянці спостерігають при довжині хвилі 210 нм. Умови хроматографування: колонка (0,25 м x 4,6 мм), нерухома фаза: силікагель для хроматографії *октадецильний Р* (5 мкм), температура колонки – 30°C, рухома фаза: *ацетонітрил Р*, 1% об/об. Розчин триетиламін *Р*, попередньо доведений до рН 3,0 фосфорною кислотою (38:62 об/об), швидкість рухомої фази – 2,0 мл/хв, детектування спектрофотометричне при довжині хвилі 340 нм, об'єм проби – 10 мкл [21; 22].

Відповідно до Американської Фармакопеї ідентифікацію проводять методом УФ-спектрофотометрії, повинно бути один максимум поглинання між 205 і 210 нм. Кількісне визначення виконують методом рідинної хроматографії [23].

Японська Фармакопея теж рекомендує метод рідинної хроматографії для визначення прегабаліну у лікарській формі капсули. Аналіз проводили на колонці Luna C18 (250 мм x 4,6 мм, 5 мкм) з використанням потрібної рухомої фази, що складається з 0,022 М дигідрофосфату калію (рН 6), метанолу та ацетонітрилу (92:5:3, об./об./об.) зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Стандартні розчини та розчини зразків вводили для аналізу ВЕРХ. Виявлення прегабаліну проводили при довжині хвилі 205 нм. Час утримання – 13,42 хв. Розрахунки проводили за площею піків стандарту та хроматограм зразка [24].

ВИКОРИСТАННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ПРЕГАБАЛІНУ. Вченими Mohamed I. Walash, Fathallah F. Belal, Nahed M. El-Epany і Mahmoud H. El-Maghrabeu описано корисність певних реакцій нуклеофільного ароматичного заміщення для

аналізу прегабаліну. Розроблено 2 чутливих і простих спектрофотометричних методи визначення прегабаліну. Перший метод заснований на реакції прегабаліну з 1,2-нафтохінон-4-сульфонатом натрію, в результаті утворюється продукт оранжевого кольору, який вимірюють при довжині хвилі 473 нм. Другий метод заснований на реакції препарату з 2,4-динітрофторбензолом, що призводить до утворення продукту жовтого кольору, вимірюють за максимуму поглинання 373 нм. Нижні межі виявлення (LOD) становили 0,15 і 0,13 мкг/мл⁻¹, а нижні межі кількісного визначення (LOQ) становили 0,46 і 0,4 мкг/мл⁻¹ для першого і другого методів відповідно. Спектрофотометричні методи, що були запропоновані науковцями, забезпечили специфічні, чутливі та недороговартісні аналітичні методи для визначення прегабаліну [25].

У виданні International Journal of Biomedical Science описали простий і чутливий метод УФ-спектрофотометрії, який розроблений і валідований для визначення прегабаліну у фармацевтичних композиціях. Капсули були точно зважені та подрібнені. Порошок екстрагували струшуванням з дистильованою водою. Після фільтрації розчин розбавляли до необхідної концентрації. Далі проводився аналіз відповідно до запропонованих процесів – вимірювали поглинання при довжині хвилі 210 нм. Цей метод успішно використаний для оцінки якості п'яти препаратів прегабаліну [26].

У статті Бразильського журналу було розпочато спробу розробити УФ-колориметричний метод аналізу прегабаліну, підтримуючи лужний рН розчинів без використання дорогівартісних реактивів. Прегабалін у своєму складі має первинну аміногрупу, на яку можна подіяти у лужному рН середовищі розчином нінгідрину за температури навколишнього середовища (25°C). Утворений комплекс прегабалін-нінгідрин (Ruheman's Purple), який має фіолетове забарвлення, сканували в діапазоні хвиль 400–700 нм. Максимальне поглинання спостерігається при 575 нм (λ max). Розроблений аналітичний метод довів свою чутливість – LOD 0,917 мкг/мл, LOQ 3,055 мкг/мл [27].

Автори статті Індійського журналу описують новий підтверджений УФ-спектрофотометричний метод для оцінки прегабаліну в його чистій та лікарській формі з використанням бромфенолового синього. У цьому методі розчинником виступає вода. Такий метод заснований на утворенні комплексу

коричневого кольору, який утворився внаслідок взаємодії прегабаліну з бромфеноловим синім. Комплекс отриманий у присутності фталатного буферного розчину з рН 3. Утворений комплекс має максимальне поглинання при довжині хвилі 592 нм. Було встановлено, що межа виявлення (LOD) становить 10,91 мкг/мл, а межа кількісного визначення – 33,06 мкг/мл. Розроблений метод був валідований відповідно до рекомендацій ІСН щодо лінійності і точності [28].

У науковій статті описаний новий метод кількісного аналізу суміші прегабаліну та трамадолу. Ця комбінація є звичною і схвалена для лікування нейропатичного болю. Тому для визначення суміші цих речовин у плазмі крові та сечі людини було розроблено метод зеленої високоефективної тонкошарової хроматографії (HPTLC), який відповідає екологічним і аналітичним вимогам. Розділення проводили на алюмінієвих пластинках (20x10 см), вкритих 0,25 мм силікагелем, етанол–етилацетат–ацетон–розчин аміаку (8:2:1:0,05) як рухома фаза. Пластини висушували на повітрі, далі проводили сканування при двох довжинах хвилі. Для трамадолу максимум поглинання становить 220 нм, прегабалін спочатку обробляли розчином нінгідрину для отримання кон'югованого комплексу. Отриманий комплекс визначали при довжині хвилі 550 нм. Окрім цього, розроблений метод відповідав нормам Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) і є ефективним у аналізі препаратів цієї терапевтичної комбінації [29].

Вчені з Індії описують спектрофотометричний метод для визначення прегабаліну. Метод заснований на реакції з аміногрупою препарату. Амін, що утворився, піддають конденсації з ароматичним альдегідом-ваніліном, виникає жовте забарвлення – основа Шиффа. Їх визначають за максимумом поглинання ваніліну при 472 нм [30].

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПРЕГАБАЛІНУ. Вчені Tadesse Bekele Tafesse, Fatemeh Zamani Mazdeh, Anita Chalipour, Mehdi Tavakoli, Mannan Hajimahmoodi та Mohsen Amini описують високоспецифічний, точний і відтворюваний метод для визначення прегабаліну в плазмі крові людини – методом газової хромато-мас-спектрометрії. Процедура включає осадження білка, рідинно-рідинну екстракцію і дериватизацію. Розділення проводили на колонці HP (30 м x 0,25 мм ID, 0,25мкм) у поєднанні з мас-спектрометричним детектором з використанням

моніторингу вибраних іонів за допомогою електронно-ударної хроматографії. Аналіз показав відмінну лінійність у діапазоні концентрацій 0,36–10 мкг/мл⁻¹. Межа кількісного визначення була при 0,36 мкг/мл⁻¹ [31].

Одна зі статей наукового журналу Drug Testing and Analysis описує метод дослідження прегабаліну у волоссі. Екстрагували препарат з біологічного матеріалу метанолом, успішно модифікували для отримання похідного етилхлорформіату. Аналізували прегабалін за допомогою газової хроматографії та тандемної мас-спектрометрії. Було оцінено селективність, лінійність, межу виявлення, межу кількісного виявлення, точність процедури, внутрішньо- та міждобову прецизійність. Межі виявлення та кількісного визначення були 30 пк/мл і 50 пк/мл відповідно. Середня концентрація препарату прегабалін була вищою за терапевтичну [32].

Автори статті N. Yoshikawa, T. Naito, T. Yagi описують метод флуориметричної ультра-високоефективної рідинної хроматографії (UHPLC) для вимірювання концентрації прегабаліну у пацієнтів, які страждали від болю. Проводили попередню обробку плазми крові, яка полягала в осадженні білка. Далі утворювали комплекс прегабаліну з 4-фтор-7 нітробензофуразаном (NBD-F), дотримуючись таких умов реакції: температура 60°C, рН 10 і 1 хв часу. Розділення проводили, використовуючи колонку з розміром частинок 2,3 мкм. Флуоресцентний детектор був встановлений на довжину хвилі вимірювання 530 нм. Кров була зібрана у 40 пацієнтів, які отримували препарат у дозі 75 мг два рази на добу. Час хроматографування становив 1,25 хвилини. Лінійність спостерігалася в діапазоні 0,05–10 мкг/мл. Нижня межа кількісного визначення становила 0,05 мкг/мл. Точність і прецизійність внутрішнього аналізу дорівнювала 98,3–99,8% та в межах 4,3% відповідно; міждобовий аналіз 103,2–107,1% та в межах 4,1% відповідно. Такий метод є ефективним і може бути застосований для клінічних досліджень чи моніторингу терапевтичних доз прегабаліну [33].

У статті наукового журналу Analytical Toxicology описують метод одночасного виявлення протіепілептичних засобів (прегабалін, габапентин і вігабатрин) у крові людини за допомогою ГХ-МС. У цьому методі використовують алкілхлорформіати, які дають можливість швидко модифікувати і аміно, і карбоксильні групи досліджуваних протіепілептичних препаратів за короткий період часу. Метод успішно застосований для визначення

вибраних аналогів ГАМК у сироватці крові пацієнтів як у токсикологічному, так і у терапевтичному розмасі концентрацій [34].

У міжнародному журналі Archives Clinical Toxicology описане кількісне визначення прегабаліну в зразках тканин і рідин. Дослідження проводилося за допомогою газової хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією, виділенням і осадженням білків сульфатом амонію. Межа виявлення (LOD) становить 200 нг, а межа кількісного визначення (LOQ) становить 400 нг. Як внутрішній стандарт використовувався ібупрофен [35].

У журналі фармацевтичного і біомедичного аналізу описано розробку, валідацію та порівняння двох методів мікроекстракції для швидкого та чутливого визначення прегабаліну у сечі та фармацевтичних композиціях. Для цього використовують твердофазну мікроекстракцію і дисперсійну рідинно-рідинну мікроекстракцію з подальшим аналізом ГХ-МС після дериватизації етилхлорформіатом. Було встановлено, що межа виявлення (LOD) і межа кількісного визначення (LOQ) становлять 0,019 мкг/мл і 0,063 мкг/мл для твердофазної мікроекстракції і 0,022 мкг/мл і 0,075 мкг/мл для дисперсійної рідинно-рідинної мікроекстракції відповідно. Розроблені методи після дериватизації виявилися простими, швидкими, ефективними та бюджетними. Дисперсійна рідинно-рідинна мікроекстракція має кілька переваг, таких як менший час вилучення та економічна ефективність, порівняно з твердофазною мікроекстракцією. Розроблені методи можуть знайти широке застосування для рутинного визначення прегабаліну у біологічних зразках, а також у зразках контролю якості фармацевтичних препаратів [36].

Описаний Reza Ahmadkhaniha, Siavash Mottaghi, Mohammad Zargarpoor, Effat Sourі метод високоефективної рідинної хроматографії для кількісного визначення прегабаліну в плазмі крові людини з використанням 1-фтор-2,4-динітробензолу як агента передколонкової дериватизації. Для хроматографії використовували аналітичну колонку з оберненою фазою (C18) та суміш Na_2HPO_4 10 мМ (рН 8,0) – метанол (35 : 65 об/об) як нерухому та рухому фази відповідно. Детектування проводили за допомогою УФ-детектора при довжині хвилі 360 нм. Лінійність методу перевіряли в діапазоні концентрацій 1–4500 нг/мл у 500 мкл плазми людини, і були отримані задовільні результати ($r^2 > 0,999$). Було встановлено, що межа кількісного визначення методу становить

1 нг/мл, що є хорошим показником і вказує на можливість його застосування для чутливого біоаналізу [37].

У літературі представлений селективний і чутливий метод високоефективної рідинної хроматографії–іонізації з електророзпиленням–мас/мас-спектрометрії (ESI–LC–MS/MS) для визначення трамадолу і прегабаліну, як у ЛЗ, так і в біологічних рідинах людини (плазма/сеча), з використанням габапентину як внутрішнього стандарту. Хроматографічне розділення здійснювалося за 2,5 хв на колонці Phenomenex Luna[®] Omega 1,6 мкм polar C¹⁸ (LC 150 Ч 2,1 мм) з рухомою фазою метанол/вода (70:30, об/об), 0,1% (об/об) мурашиної кислоти зі швидкістю потоку 0,3 мл/хв. Іонізацію аналітів отримували за допомогою електророзпилення в режимі позитивних іонів (ESI+). Виявлення MS/MS проводили шляхом моніторингу фрагментів для трамадолу, прегабаліну і габапентину на потрібному квадрупольному мас-спектрометрі. Калібрування аналізу проходило в діапазоні 10–1000 нг/мл для трамадолу і прегабаліну з коефіцієнтами кореляції понад 0,999 у ЛЗ, плазмі людини та сечі з додаванням досліджуваних сполук. Дані валідації показали, що відносні стандартні відхилення (RSD) між серіями становили менше 4,3% для трамадолу і 3,8% для прегабаліну. Цей метод був успішно виконаний на реальних зразках плазми та сечі, взятих у пацієнтів з невропатією, і виявився зручним для рутинного терапевтичного моніторингу запропонованої комбінації препаратів [38].

У 2019 році був описаний простий і надійний метод високоефективної рідинної хроматографії для кількісного визначення прегабаліну в масі та лікарській формі. Прегабалін, аналог γ -аміномасляної кислоти, має незначну чутливість до ультрафіолетового або флуоресцентного детектування. Таким чином, він був дериватизований нінгідрином з утворенням хромофорного комплексу, який можна кількісно визначити за допомогою УФ-детектування. Розроблений метод показав лінійну відповідь у діапазоні від 50 до 600 мкг/мл прегабаліну. Метод був точним із середніми значеннями відновлення в межах $100 \pm 2\%$. Повторюваність методу встановлювалася за допомогою внутрішньодобового та міждобового прецизійного дослідження. Таким чином, розроблений метод можна вважати суттєвим удосконаленням кількісного визначення прегабаліну, і його можна легко застосувати для рутинних тестів контролю якості прегабаліну [39].

Огляд вітчизняної і зарубіжної літератури показав, що більшість публікацій присвячено фармацевтичному аналізу прегабаліну, а також ідентифікації цих речовин і продуктів їх метаболізму у сечі й плазмі крові. З цією метою в основному використовують рідинну хроматографію з різним способом детектування. Мало праць присвячено виділенню речовини з біологічних об'єктів і дослідженню метаболітів.

Усе вищенаведене робить актуальною розробку приватних та загальних методик ізолювання, очищення, ідентифікації

і кількісного визначення прегабаліну під час дослідження у біологічних об'єктів. Окрім того, використання експресних біоаналітичних методів аналізу лікарських засобів і/чи їх метаболітів у цьому випадку потребує наявності сучасного обладнання, висококваліфікованих фахівців, відпрацьованих методик досліджень, які постійно оновлюють. Тому розробка і валідація нових та вдосконалення вже наявних методик, розробка методів ізолювання з різних об'єктів натеper є актуальними для проведення хіміко-токсикологічного аналізу та фармацевтичного контролю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Becerra-Bolacos B. Pain Prevalence and Satisfaction with Pain Management in Inpatients: A Cross-Sectional Study / B. Becerra-Bolacos, A. Armas-Domínguez, L. Valencia et al. *Healthcare (Basel)*. 2023. Vol. 11. No. 24. P. 311–316. DOI: 10.3390/healthcare11243191.

2. International Association for the Study of Pain (IASP). Terminology IASP: Website. URL: <http://www.iasp-pain.org/terminology.navItemNumber=576>.

3. Дельва М. Ю. Теорія і практика застосування прегабаліну: погляд невролога, психіатра та клінічного фармаколога. / М. Ю. Дельва, Є. А. Хаустова, А. В. Зайченко. *Неврологія і нейрохірургія. Східна Європа*. 2020. Т. 10, № 4. С. 69–74. DOI: 10.1126/science.288.5472.1769.

4. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5486971, Pregabalin PubChem. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971>.

5. Компендіум 2019 лікарські препарати / за ред. В.М. Коваленка. Київ: МОПОН, 2019. 2480 с.

6. Tjandrawinata R. Pharmacokinetic equivalence study of two formulations of the anticonvulsant pregabalin / R. Tjandrawinata, E. Setiawati, R. Putri. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2015. Vol. 7. P. 69–75. DOI: 10.2147/CPAA.S82143.

7. Henderson J. Blood-brain barrier: An impediment to neuropharmaceuticals / J. Henderson, M. Piquette-Miller. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 97, No. 4. P. 308–313. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059.

8. Belliotti T.R. Structure–activity relationships of pregabalin and analogues that target the $\alpha_2\text{-}\delta$ protein / T. R. Belliotti, T. O. Capiris, I. V. Ekhatov. *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 48. P. 2294–2307. DOI: 10.1021/jm049762.

9. Silverman R.B. Basic science to blockbuster drug: invention of pregabalin (Lyrica®). *Technology & Innovation*. 2016. Vol. 17, No. 4. P. 153–158. DOI: 10.3727/194982416X14520374942861.

10. Morrison E. A. Gabapentin and pregabalin: do the benefits outweigh the harms / E. A. Morrison, D. J. Sandilands, D. Webb. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2017. Vol. 47, No. 4. P. 310–313. DOI: 10.4997/jrcpe.2017.402.

11. Zhang Z., et al. Pregabalin mitigates microglial activation and neuronal injury by inhibiting HMGB1 signaling pathway in radiation-induced brain injury. *Journal of Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 61–65. DOI: 10.1186/s12974-022-02596-7.

12. Manjushree N. A review of the drug pregabalin / N. Manjushree, A. Chakraborty, K. Shashidhar, S. Narayanaswamy. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 4, No. 4. P. 601–605. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20150359.

13. Quintero-Castellanos M. Pregabalin-induced liver injury – Case report. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2017. Vol. 45, No. 4. P. 349–352.

14. Buoli M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder / M. Buoli, A. Caldiroli, M. Serati. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017. Vol. 13, No. 3. P. 351–359. DOI: 10.1080/17425255.2017.1281247.

15. Rietjens S. J. Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship / S. J. Rietjens, M. A. Sikma, C. C. Hunault. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022. Vol. 88, No. 3. P. 1288–1297.

16. Almutashiri N. Determining the Toxicological Significance of Pregabalin in Fatalities / N. Almutashiri, A. AL Farga. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2020. Vol. 30, No. 3. P. 284–290. DOI: 10.26717/BJSTR.2020.30.004962.

17. Sastre C. Pregabalin misuse: About seven cases of death in the region of Marseille / C. Sastre, V. Baillif-Couniou, N. Fabresse. *Journal of Analytical and Clinical Toxicology*. 2021. Vol. 30, No. 3. P. 234–239. DOI: 10.1016/toxac.2021.12.006.

18. Ashwini S. O. Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior. A case report / S. O. Ashwini, R. A. Dharmadhikari, S. I. Netto, V. A. Pawar. *Indian Journal of Psychiatry*. 2015. Vol. 57, No. 1. P. 110–116. DOI: 10.4103/0019-5545.148550.

19. Nahar L. K. Toxicological Relevance of Pregabalin in Heroin Users: A Two-Year Postmortem Population Study / L. K. Nahar, K. Murphy, S. Paterson. *Journal of Analytical Toxicology*. 2022. Vol. 46, No. 5. P. 471–478. DOI: 10.1093/jat/bkab070.

20. Shintani-Ishida K. Fatal pregabalin poisoning in Japan: A case report / K. Shintani-Ishida, M. Kawamoto,

- H. Kondo. *Legal Medicine (Tokyo)*. 2024. Vol. 71. P. 102–112. Doi: 10.1016/j.legalmed.2024.102522.
21. European Pharmacopoeia. 11 edn. 2022. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeiaph.eur.11th-edition>.
22. British Pharmacopoeia, 2021. URL: <https://www.pharmacopoeia.com>.
23. United States Pharmacopoeia. Validation of compendial procedures. USP40–NF35. 2017.
24. Japan Pharmacopoeia. 18th edition, June 7, 2021. URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html>.
25. Walash M. I. Utility of certain nucleophilic aromatic substitution reactions for the assay of pregabalin in capsules / M. I. Walash, F. F. Belal, N. M. El-Enany. *Chemistry Central Journal*. 2016. Vol. 6, No. 4. P. 375–380. Doi: 10.1186/1752-153X-5-36.
26. Gujral R. S. Development and Validation of Pregabalin in Bulk, Pharmaceutical Formulations and in Human Urine Samples by UV Spectrophotometry / R. S. Gujral, S. M. Haque, P. Shanker. *International Journal of Biomedical Science*. 2019. Vol. 5, No. 2. P. 175–180. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3614770/>.
27. Rashid M. Precise and Sensitive Ambient Temperature Based Analytical Colorimetric Method for Pregabalin / M. Rashid, T. Hussain, M. Sarfraz. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 58. No. 2. P. 375–380. DOI: 10.1590/s2175-97902022e201048.
28. Swapna A. S. A New Validated UV-Visible Spectrophotometric Method for the Estimation of Pregabalin in its Pure and Dosage Form Using Bromophenol Blue / A. S. Swapna, K. Akshay, V. Anaswara. *Asian Journal of Research in Chemistry*. 2022. Vol. 15, No. 6. P. 417–421. DOI: 10.52711/0974-4150.2022.00073.
29. Naguib I. A. Ecologically Evaluated and FDA-Validated HPTLC Method for Assay of Pregabalin and Tramadol in Human Biological Fluids / I. A. Naguib, N. A. Ali, F. A. Elroby. *Journal of Biomedical Chromatographia*. 2021. Vol. 35, No. 4. P. 117–121. DOI: 10.1002/bmc.5023.
30. Senthilkumar G. P. Spectrophotometric Determination of Pregabalin Through Schiff's Base System Using Vanillin as Reagent in Bulk and Pharmaceutical Preparations / G. P. Senthilkumar, R. Sowmiya, M. Manoyogambiga. *NeuroQuantology*. 2022. Vol. 20, No. 15. P. 349–357. DOI: 10.14704/NQ.2022.20.15.
31. Tafesse T. B. Gas Chromatography – Mass Spectrometry Determination of Pregabalin in Human Plasma Using Derivatization Method / T. B. Tafesse, F. Z. Mazdeh, A. Chalipour. *Journal of Chromatographia*. 2018. Vol. 81. P. 501–508. DOI: 10.1007/s10337-017-3458-0.
32. Ianni F. GC-MS/MS Detects Potential Pregabalin Abuse in Susceptible Subjects' Hair / F. Ianni, K. Aroni, A. Gili. *Journal of Drug Testing and Analysis*. 2018. Vol. 10, No. 6. P. 968–976. DOI: 10.1002/dta.2347.
33. Yoshikawa N. A Validated Fluorometric Method for the Rapid Determination of Pregabalin in Human Plasma Applied to Patients With Pain / N. Yoshikawa, T. Naito, T. Yagi. *Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*. 2016. Vol. 38, No. 5. P. 628–633. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000325.
34. Hložek T. Gabapentin, Pregabalin and Vigabatrin Quantification in Human Serum by GC–MS After Hexyl Chloroformate Derivatization / T. Hložek, M. Bursov6, P. Coufal. *Journal of Analytical Toxicology*. 2016. Vol. 40, No. 9. P. 749–753. DOI: 10.1093/jat/bkw070.
35. Elessawy A. M. Determination of Pregabalin in Tissues and Fluids by Using GC / A. M. Elessawy, R. H. Abdel Elaziz, M. A. Shihata. *Arch Clin Toxicol*. 2019. Vol. 1, No. 1. P. 4–6.
36. Mudiam R. M. K. Development, validation and comparison of two microextraction techniques for the rapid and sensitive determination of pregabalin in urine and pharmaceutical formulations after ethyl chloroformate derivatization followed by gas chromatography – mass spectrometric analysis / R. M. K. Mudiam, A. Chauhan, R. Jain, R. Ch., G. Fatima, E. Malhotra, R.C. Murthy. *J Pharm Biomed Anal*. 2022. Vol. 70. P. 310–319. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.05.001.
37. Ahmadkhaniha R. Validated HPLC Method for Quantification of Pregabalin in Human Plasma Using 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzene as Derivatization Agent / R. Ahmadkhaniha, S. Mottaghi, M. Zargarpoor, E. Souri. *J Pharm Biomed Anal*. 2024. Vol. 50. P. 360–369. DOI: 10.1155/2014/450461.
38. Almalki A. H. ESI–LC–MS/MS for Therapeutic Drug Monitoring of Binary Mixture of Pregabalin and Tramadol: Human Plasma and Urine Applications / A. H. Almalki, N. A. Ali, F. A. Elroby, M. R. El Ghobashy, A. A. Emam, I. A. Naguib. *Separations*. 2021. Vol. 8. P. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.3390/separations8020021>.
39. Mutalabisin F. Quantitation of Pregabalin by HPLC-UV Method using Ninhydrin Derivatization: Development and Validation / F. Mutalabisin, A. B. M. Helaluddin, P. Sengupta, F. Mohamed, B. Chatterjee. *Current Pharmaceutical Analysis*. 2021. Vol. 17, No. 1. P. 165–171. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573412916666191114120213>.

REFERENCES

1. Becerra-Bolacos, B., Armas-Domínguez, A., Valencia, L., et al. (2023). Pain prevalence and satisfaction with pain management in inpatients: A cross-sectional study. *Healthcare (Basel)*, 11(24), 311-316. <https://doi.org/10.3390/healthcare11243191>.
2. International Association for the Study of Pain (IASP). (n.d.). Terminology. Retrieved from: <http://www.iasp-pain.org/terminology>.
3. Delva, M.Yu., Khaustova, Ye.A., & Zaychenko, A.V. (2020). Teoriya i praktyka zastosuvannya pregabalínu: pohlyad nevroloha, psykhiatra ta klinichnoho farmakoloha [Theory and practice of pregabalin application: Perspectives of a neurologist, psychiatrist, and clinical pharmacologist]. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Skhidna Yevropa – Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*, 10(4), 69-74. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1769>.
4. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). PubChem compound summary for CID 5486971, pregabalin. Retrieved from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971>.
5. Kovalenko, V.M. (Ed.). (2019). *Kompendium 2019 – likars'ki preparaty* [Compendium 2019 – medicinal products]. Morion.
6. Tjandrawinata, R., Setiawati, E., & Putri, R. (2015). Pharmacokinetic equivalence study of two formulations of the anticonvulsant pregabalin. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 7, 69-75. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S82143>.
7. Henderson, J., & Piquette-Miller, M. (2015). Blood-brain barrier: An impediment to neuropharmaceuticals. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(4), 308-313. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.059>.
8. Belliotti, T.R., Capiris, T.O., & Ekható, I.V. (2015). Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the $\alpha\text{-}\delta$ protein. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 2294-2307. <https://doi.org/10.1021/jm049762>.
9. Silverman, R.B. (2016). Basic science to blockbuster drug: Invention of pregabalin (Lyrica®). *Technology & Innovation*, 17(4), 153-158. <https://doi.org/10.3727/194982416X14520374942861>.
10. Morrison, E.A., Sandilands, D.J., & Webb, D. (2017). Gabapentin and pregabalin: Do the benefits outweigh the harms? *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 47(4), 310-313. <https://doi.org/10.4997/jrcpe.2017.402>.
11. Zhang, Z., et al. (2022). Pregabalin mitigates microglial activation and neuronal injury by inhibiting HMGB1 signaling pathway in radiation-induced brain injury. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 61-65. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02596-7>.
12. Manjushree, N., Chakraborty, A., Shashidhar, K., & Narayanaswamy, S. (2017). A review of the drug pregabalin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 4(4), 601-605. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20150359>.
13. Quintero-Castellanos, M. (2017). Pregabalin-induced liver injury – Case report. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 45(4), 349-352.
14. Buoli, M., Caldiroli, A., & Serati, M. (2017). Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(3), 351-359. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1281247>.
15. Rietjens, S.J., Sikma, M.A., & Hunault, C.C. (2022). Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(3), 1288-1297.
16. Almutashiri, N., & AL Farga, A. (2020). Determining the toxicological significance of pregabalin in fatalities. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 30(3), 284-290. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.30.004962>.
17. Sastre, C., Baillif-Couniou, V., & Fabresse, N. (2021). Pregabalin misuse: About seven cases of death in the region of Marseille. *Journal of Analytical and Clinical Toxicology*, 30(3), 234-239. <https://doi.org/10.1016/toxac.2021.12.006>.
18. Ashwini, S.O., Dharmadhikari, R.A., Netto, S.I., & Pawar, V.A. (2015). Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior. A case report. *Indian Journal of Psychiatry*, 57(1), 110-116. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.148550>.
19. Nahar, L.K., Murphy, K., & Paterson, S. (2022). Toxicological relevance of pregabalin in heroin users: A two-year postmortem population study. *Journal of Analytical Toxicology*, 46(5), 471-478. <https://doi.org/10.1093/jat/bkab070>.
20. Shintani-Ishida, K., Kawamoto, M., & Kondo, H. (2024). Fatal pregabalin poisoning in Japan: A case report. *Legal Medicine (Tokyo)*, 71, 102-112. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2024.102522>.
21. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2022). *European Pharmacopoeia 11th edition*. Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/d/882150edqm.eu>.
22. British Pharmacopoeia. (2021). Retrieved from: <https://www.pharmacopoeia.com>.
23. United States Pharmacopoeial Convention. (2017). *United States Pharmacopoeia USP40–NF35: Validation of compendial procedures*. <https://www.usp.org/>.
24. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. (2021). *Japanese Pharmacopoeia 18th edition*. Retrieved from: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.htmlpmda.go.jp+1>.
25. Walash, M.I., Belal, F.F., & El-Enany, N.M. (2016). Utility of certain nucleophilic aromatic substitution reactions for the assay of pregabalin in capsules. *Chemistry Central Journal – Хімічний центральний журнал*, 6(4), 375-380. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-36>.
26. Gujral, R.S., Haque, S.M., & Shanker, P.O. (2019). Development and validation of pregabalin in bulk, pharmaceutical formulations and in human urine samples by UV spectrophotometry. *International Journal of Biomedical Science*, 5(2), 175-180. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614770/>.
27. Rashid, M., Hussain, T., & Sarfraz, M. (2022). Precise and sensitive ambient temperature based analytical colorimetric method for pregabalin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(2), 375-380. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e201048>.
28. Swapna, A.S., Akshay, K., & Anaswara, V. (2022). A new validated UV-visible spectrophotometric method for the estimation of pregabalin in its pure and dosage

form using bromophenol blue. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 15(6), 417-421. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2022.00073>.

29. Naguib, I.A., Ali, N.A., & Elroby, F.A. (2021). Ecologically evaluated and FDA-validated HPTLC method for assay of pregabalin and tramadol in human biological fluids. *Journal of Biomedical Chromatography*, 35(4), 117-121. <https://doi.org/10.1002/bmc.5023>.

30. Senthilkumar, G.P., Sowmiya, R., & Manoyogambiga, M. (2022). Spectrophotometric determination of pregabalin through Schiff's base system using vanillin as reagent in bulk and pharmaceutical preparations. *NeuroQuantology*, 20(15), 349-357. <https://doi.org/10.14704/NQ.2022.20.15>.

31. Tafesse, T.B., Mazdeh, F.Z., & Chalipour, A.O. (2018). Gas chromatography–mass spectrometry determination of pregabalin in human plasma using derivatization method. *Journal of Chromatographia*, 81, 501-508. <https://doi.org/10.1007/s10337-017-3458-0>.

32. Ianni, F., Aroni, K., & Gili, A. (2018). GC-MS/MS detects potential pregabalin abuse in susceptible subjects' hair. *Journal of Drug Testing and Analysis*, 10(6), 968-976. <https://doi.org/10.1002/dta.2347>.

33. Yoshikawa, N., Naito, T., & Yagi, T. (2016). Validated fluorometric method for the rapid determination of pregabalin in human plasma applied to patients with pain. *Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, 38(5), 628-633. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000325>.

34. Hložek, T., Bursová, M., & Coufal, P. (2016). Gabapentin, pregabalin and vigabatrin quantification in human serum by GC–MS after hexyl chloroformate derivatization. *Journal of Analytical Toxicology*, 40(9), 749-753. <https://doi.org/10.1093/jat/bkw070>.

35. Elessawy, A.M., Abdel Elaziz, R.H., & Shihata, M.O. (2019). Determination of pregabalin in tissues and fluids by using GC. *Archives of Clinical Toxicology*, 1(1), 4-6.

36. Mudiam, R.M.K., Chauhan, A., Jain, R., Fatima, G., Malhotra, E., & Murthy, R.C. (2022). Development, validation and comparison of two microextraction techniques for the rapid and sensitive determination of pregabalin in urine and pharmaceutical formulations after ethyl chloroformate derivatization followed by gas chromatography–mass spectrometric analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis – Zhurnal farmatsevychnoho ta biomedychnoho analizu*, 70, 310-319. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.05.001>.

37. Ahmadkhaniha, R., Mottaghi, S., Zargarpoor, M., & Souri, E. (2024). Validated HPLC method for quantification of pregabalin in human plasma using 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene as derivatization agent. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis – Zhurnal farmatsevychnoho ta biomedychnoho analizu*, 50, 360-369. <https://doi.org/10.1155/2014/450461>.

38. Almalki, A.H., Ali, N.A., Elroby, F.A., El Ghobashy, M.R., Emam, A.A., & Naguib, I.A. (2021). ESI–LC–MS/MS for therapeutic drug monitoring of binary mixture of pregabalin and tramadol: Human plasma and urine applications. *Separations – Separationii*, 8, 21-27. <https://doi.org/10.3390/separations8020021>.

39. Mutalabisin, F., Helaluddin, A.B.M., Sengupta, P., Mohamed, F., & Chatterjee, B. (2021). Quantitation of pregabalin by HPLC-UV method using ninhydrin derivatization: Development and validation. *Current Pharmaceutical Analysis – Suchasnyi farmatsevychnyi analiz*, 17(1), 165-171. <https://doi.org/10.2174/1573412916666191114120213>.

Адреса для листування: horlachuk@tdmu.edu.ua

N. V. Horlachuk

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

PREGABALIN AS AN OBJECT OF CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS (LITERATURE REVIEW)

Summary

Introduction. According to literature, the greatest toxicological danger is posed by drugs that affect the central nervous system. Epilepsy is one of the most common neurological diseases; according to WHO, about 50 million people in the world have this disorder. One of the new class of drugs used to treat pharmacoresistant forms of epilepsy, effective in neuropathic pain, generalized anxiety disorder and fibromyalgia is pregabalin. It is a structural analogue of gabapentin and is widely and effectively used in medical practice both abroad and in Ukraine.

The purpose of studying pregabalin in the chemical-toxicological aspect is to analyze its pharmacological and toxicological characteristics, study the mechanisms of addiction formation, assess the risks of abuse, and develop methods for qualitative and quantitative determination of the drug in biological objects. This includes improving approaches to laboratory diagnostics of acute poisoning, identifying cases of abuse and assessing toxicological risks in combination with other psychoactive substances.

The Aim of the Study is to summarize information on existing methods for the detection and quantitative determination of pregabalin in various objects.

Conclusions. The analysis of literary sources showed that the development and validation of new and improvement of existing analytical and bioanalytical methods, the development of isolation methods from various objects are currently relevant for conducting chemical-toxicological analysis and pharmaceutical control.

KEY WORDS: pregabalin; epilepsy; chemical-toxicological analysis; poisoning; toxicological effect.

О. Є. Оксенюк¹, О. П. Мялюк²¹ДЗ «ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», РІВНЕ²КЗВО «РІВНЕНСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ», РІВНЕ

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЛІКАРСЬКО-РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ВИДІВ CANNABIS

Вступ. Канабіс має давню історію використання в медицині, що налічує тисячі років, і історично застосовується для лікування різноманітних захворювань. Після заборони вживання канабісу у 20-му столітті західна медична практика перейшла від використання ботанічних екстрактів і настоянок до фармакопеї, яка переважно складалася з одномолекулярних терапевтичних засобів, і встановлення жорстких правил щодо перевірки та схвалення нових ліків на висококонкурентному та прибутковому ринку ліків.

Мета роботи – розглянути й оцінити всі можливі варіанти створення лікарських препаратів на основі лікарсько-рослинної сировини видів Cannabis.

Методи та матеріали. Дані дослідження були отримані за допомогою публікацій різних пошукових систем наукової літератури.

Результати й обговорення. Декілька фармацевтичних компаній інтенсивно працюють над розробкою нових ліків з ізольованими натуральними продуктами канабісу, тоді як інші зосереджуються на вивченні ефектів сирих екстрактів із суцвіть канабісу, які нещодавно довели перевагу над використанням однієї молекули в медичному лікуванні. Життєво важливо розрізняти канабідіол (CBD) та формули CBD плюс THC (тетрагідроканабінол), щоб забезпечити чітке розуміння відмінностей між активними інгредієнтами та рецептурами, оскільки вони стосуються конкретних застосувань. Вчені підкреслюють, що канабіс – це не один лікарський засіб, а радше ціла група ліків, тож зосереджуватися треба саме на створенні лікарських препаратів на основі канабідіолу. Велика кількість фармакологічних доказів підтверджує роль THC як агента, що викликає залежність у канабісі. THC створює ефект, якого прагнуть рекреаційні споживачі канабісу. Включення CBD у всі форми законодавчо призначеного медичного канабісу створює підстави для молекулярного механічного захисту від залежності. У США схвалено два препарати з одномолекулярними канабіноїдами (дронабінол і набілон), але жодних рослинних канабіноїдних продуктів. Помилково вважають, що існує відмінність в ефектах однієї молекули фітоканабіноїду (наприклад, CBD) залежно від того, чи є вона синтетичною чи рослинною. Обставини, за яких це може бути правдою щодо ботанічних канабіноїдних продуктів проти синтетичних продуктів, обмежуються випадками, коли одна з двох речовин містить домішки, які сприяють загальному фармакологічному чи токсикологічному ефекту, або через невідповідне позначення синтетичних ізомерів як справжніх копій канабіноїдів природного походження.

Висновки. Існує потреба в розробці чітких, послідовних і цільових канабіноїдних ліків. Незалежно від того, чи є це рослинними чи одномолекулярними речовинами, ці продукти мають пройти встановлені стандарти якості, безпеки й ефективності перед тим, як отримати дозвіл на використання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: канабіс; тетрагідроканабінол; канабідіол; лікарські препарати; суцвіття.

ВСТУП. Тисячоліттями людству відоме лікувальне використання трав у медицині, зокрема у вигляді відварів, настоїв, сухих екстрактів, рідких екстрактів, настоянок та ефірних олій з лікарських рослин [1]. Загальноновизнано, що народна медицина заснована на травах і ліках рослинного походження. Стародавні знання про лікувальні властивості трав і лікарських рослин (фітотерапія) можна знайти в працях грецьких, китайських, єгипетських або аюрведичних лікарів [2]. Активні інгредієнти лікарських рослин називають біоактивними фітохімічними речовинами [3]. Вважається, що ці біоактивні

сполуки збільшують здатність рослин вижити або адаптуватися до навколишнього середовища [4] і використовуються як ліки, ароматизатори та рекреаційні наркотики для людей. Одними з відомих лікарських рослин, які продовжують привертати увагу протягом багатьох років, а особливо останнім часом, є рослини різних видів Cannabis.

Канабіс має давню історію використання в медицині, що налічує тисячі років, і історично застосовується для лікування різноманітних захворювань, як-от астма, депресія, епілепсія, втома, глаукома, безсоння, мігрень, нудота, біль, ревматизм і правець [5]. Проте широкомасштабний політичний

рух на початку 20-го століття призвів до заборони вживання канабісу в усьому розвиненому світі. Після цієї заборони західна медична практика перейшла від використання ботанічних екстрактів і настоянок до фармакопеї, яка переважно складалася з одномолекулярних терапевтичних засобів, і встановлення жорстких правил щодо перевірки та схвалення нових ліків на висококонкурентному та прибутковому ринку ліків.

За час, що пройшов після заборони канабісу, було відкрито багато відомостей про хімічні складові рослини канабісу та їхню фармакологію. Дослідники в Ізраїлі в середині 1960-х років визначили Δ^9 -тетрагідроканабінол (Δ^9 -THC) як основний психоактивний агент у рослині коноплі [6]. Це відкриття призвело до масштабних досліджень канабіноїдів у 1970-х роках, які також збіглися з відновленням інтересу до потенційних терапевтичних ефектів канабіноїдів. У 1985 році Управління з контролю якості харчових продуктів і медикаментів США схвалило синтетичний препарат Δ^9 -THC (дронабінол) і синтетичний аналог Δ^9 -THC (набілон) для лікування нудоти та блювоти, пов'язаних із хіміотерапією раку. Згодом вони також були схвалені для лікування анорексії, пов'язаної зі втратою ваги, у пацієнтів із синдромом набутого імунodefіциту (СНІД). Цей прогрес слідував усталеній моделі західної медицини, у якій окремі хімічні складові рослин, що історично використовувалися в медицині, виділяються, а потім розробляються в запатентовані ліки.

Тому **метою** нашого огляду було розглянути й оцінити всі можливі варіанти створення лікарських препаратів на основі лікарсько-рослинної сировини видів *Cannabis*.

МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ. Дані дослідження були отримані за допомогою публікацій різних пошукових систем наукової літератури, зокрема Springer, Wiley Online, PubMed, Google Scholar, ResearchGate, ScienceDirect, Taylor & Francis, Web of Science, MDPI, Academia.edu, Bentham, Thieme, Scopus, SpringerLink і SciFinder. У наукових пошуках використовувалися терміни «лікарсько-рослинна сировина видів *Cannabis*», «створення ліків на основі канабісу», «лікарська сировина» та ін. Ресурси були вибрані відповідно до теми. Було розглянуто приблизно 185 наукових статей, і лише 67 посилань були включені до цього аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ. Ліки на основі канабісу дозволені у 56 країнах, зокрема у країнах

ЄС, Канаді, Великій Британії та Сполучених Штатах [7]. Розробка фармацевтичних препаратів є складною сферою, яку часто неправильно розуміють, і існують унікальні міркування щодо канабіноїдних ліків. На цей час у США та багатьох інших країнах канабіс і деякі його складові компоненти, незважаючи на дозвіл використання, залишаються контрольованими речовинами [8]. Щоб засіб називався ліками, його треба зареєструвати. Для цього компанія повинна сформулювати реєстраційне досьє, тобто надати результати доклінічних та клінічних досліджень за встановленими дизайном і вимогами й отримати схвалення від регуляторного органу країни, де подано заявку. Українські фармацевтичні заводи стежать за клінічними дослідженнями в цій сфері та роботою іноземних фірм, однак стримано ставляться до включення ліків на основі медичного канабісу у власний продуктивний портфель. Новий препарат повинен мати конкурентні переваги порівняно з наявними лікарськими засобами й раціональну ціну. Позиція фармацевтичних компаній щодо цього питання динамічна: результати нових клінічних досліджень чи інші нові фактори можуть вплинути на неї в той чи інший бік. Культивування медичного канабісу також потребує значних інвестицій. Керівництво Української асоціації медичного канабісу припускає, що для організації виробництва й отримання сертифікатів потрібно інвестувати щонайменше 2 млн доларів, про що свідчить міжнародний досвід [9].

Декілька фармацевтичних компаній інтенсивно працюють над розробкою нових ліків з ізольованими натуральними продуктами канабісу, тоді як інші зосереджуються на вивченні ефектів сирих екстрактів із суцвіть канабісу, які нещодавно довели перевагу над використанням однієї молекули в медичному лікуванні [10]. Незважаючи на глибокі фармацевтичні досягнення, різноманітність канабісу продовжує ускладнювати вивчення цієї рослини. Багато досліджень уже підтвердили відмінності в хімічних профілях між різними видами коноплі [11–16]. Деякі з цих варіацій пов'язані з генетичним фоном [17], але відмінності також спричинені різними умовами вирощування [18–20] та залежать від періоду збору [21; 22]. Різноманітність матеріалів, які використовуються в клінічних випробуваннях, дуже ускладнює порівняння результатів, оскільки рослини з різним хімічним складом можуть бути більш чи менш ефективними для лікування

певних захворювань [23]. Ці варіації в межах рослин і частин рослин дуже ускладнюють стандартизацію та відтворюваність лікарських засобів [24; 25]. Додатковою проблемою в клінічних дослідженнях є відсутність рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань, які особливо важко забезпечити, коли досліджуваний препарат є психоактивним або вважається «чудодейним» [26].

Суцвіття є найвідомішою та майже виключно використовуваною частиною канабісу у фармацевтичній промисловості, хоча в минулому всі частини рослини відігравали важливу роль у традиційній медицині [27; 28]. Конкретні частини рослин містять різні типи та кількості хімічних сполук, і залежно від хвороби використовувалися різні частини рослин і препарати [29; 30]. Суцвіття містять найбільшу щільність залозистих трихом, особливо багатих на канабіноїди [31], і тому вони є центром більшості медичних досліджень. Тільки нещодавно інші частини рослини почали привертати більше уваги. В останньому дослідженні Джін та співав. перевірили різні частини конопель і виявили, що суцвіття та листя є найпоширенішим джерелом канабіноїдів, моно- та сесквітерпеноїдів і флавоноїдів. Однак фармакологічно відповідні кількості тритерпеноїдів і стеролів також можна знайти в коренях, стеблах і корі. Ідентифікація біохімічно активних сполук у різних частинах рослин є основою для розробки нових ліків [32].

У 2019 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала медичне застосування канабісу [33]. Однак існують суттєві відмінності в тому, як вводиться в дію політика використання медичного канабісу, і немає міжнародних стандартів щодо найкращого способу регулювання цього. Тому зрозуміло, що визначення, нормативні акти, доступ до медичного канабісу, перспективи створення лікарських засобів на його основі відрізняються між країнами [34]. У Великій Британії часто існує невизначеність щодо того, що саме визначає канабіс, канабіноїд або ТНС, а також різні доступні форми. Життєво важливо розрізняти канабідіол (CBD) (неконтрольований препарат у Великій Британії) та формули CBD плюс ТНС, щоб забезпечити чітке розуміння відмінностей між активними інгредієнтами та рецептурами, оскільки вони стосуються конкретних застосувань. Фрімен та ін. [35] підкреслюють, що канабіс – це не один лікарський засіб, а радше ціла група ліків, тож

зосереджуватися треба саме на створенні лікарських препаратів на основі канабідіолу, як це визначено в Положеннях про зловживання наркотиками (поправки 2018 року, Англія, Уельс і Шотландія) [36]. Основним канабіноїдом із психоактивними властивостями є ТНС, який був включений до Списку 1 наркотиків відповідно до Конвенції ООН про психотропні речовини, оскільки він здатний викликати стан залежності [37]. Велика кількість фармакологічних доказів підтверджує роль ТНС як агента, що викликає залежність у канабісі. ТНС створює ефект, якого прагнуть рекреаційні споживачі канабісу; вони повідомляють, що їм це подобається і вони хочуть більше [38]. Крім того, марихуана з вищим вмістом ТНС (наприклад, 5 % проти 2 %) створює сильніше підкріплення в парадигмах людського вибору [39]. ТНС зв'язується з рецептором CB_1 , щоб проявити свій психоактивний ефект, а антагоністи рецептора CB_1 прискорюють абстиненцію у мишей, які зазнали впливу ТНС [40]. Крім того, відомі дослідження, згідно з якими швидке введення ТНС призводить до звикання, незалежно від того, чи вживається CBD одночасно [41; 42]. Оскільки активне використання наркотиків вважається одним із компонентів переходу від добровільного до примусового вживання [43], ці результати свідчать про те, що канабіс із високим вмістом ТНС підвищує вразливість до залежності. Дійсно, збільшення кількості нових учасників лікування розладу, пов'язаного з вживанням канабісу, супроводжувалося підвищенням активності ТНС [44]. Ризик рекреаційної залежності від канабісу є більш поширеним для високоактивних штамів ТНС з низьким вмістом CBD, споживанням у великих кількостях, частим вживанням (інтенсивне, щоденне) і в разі початку вживання в ранньому підлітковому віці [38]. CBD не має потенціалу зловживання [33], тому він ніколи не був контрольованим препаратом у Великій Британії. CBD має комплексний спектр фармакологічної дії. Наприклад, хоча CBD має низьку спорідненість з рецептором CB_1 , він може послабити ефекти агоніста рецептора CB_1 у мозку навіть за низьких концентрацій [45; 46]. CBD зменшує клітинне повторне захоплення та гідроліз ендogenous канабіноїду мозку анандаміду (AEA, також відомого як N-арахідо-нілетаноламід) [47; 48]. Виявлено, що CBD регулює мезолімбічну активність дофаміну [49] і послаблює спричинену речовиною дисрегуляцію мезолімбічної системи [50]. Отже, включення CBD у всі форми законодавчо

призначеного медичного канабісу створює підстави для молекулярного механічного захисту від залежності. Є деякі докази того, що CBD може відігравати активну роль у зменшенні болю та призводити до певної форми психологічної залежності. Однак ці докази не узгоджуються між дослідженнями [51]. Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження трьох доз CBD і відповідного плацебо виявило, що CBD (400, 800 мг на день протягом 4 тижнів) призводить до зменшення щоденного вживання канабісу в чоловіків із CUD (розлад вживання канабісу) [52].

У США окремі штати законодавчо легалізували використання канабісу в медицині, але на федеральному рівні канабіс залишається незаконним. Ця регуляторна трясовина шкодить розробці канабіноїдних препаратів, оскільки підприємствам, які виробляють і продають ботанічні продукти канабісу для медичного використання на рівні штату, заборонено отримувати дозволи федеральних регуляторів на проведення клінічних випробувань для оцінки безпеки й ефективності їхніх продуктів. Крім того, той факт, що вони можуть продавати ці продукти без відповідності стандартам визначення продукту, контролю якості, безпеки й ефективності, є стримувальним фактором для будь-якого із цих підприємств фактично брати участь у належних методах розробки ліків. Результатом цього є небезпечне середовище для споживачів цієї продукції. Це також ставить постачальників послуг у складне становище, коли вони намагаються брати участь у прийнятті клінічних рішень щодо використання пацієнтом цих продуктів за відсутності достовірної інформації, яка зазвичай міститься у вкладиші до лікарського засобу, наприклад рекомендована доза, частота приймання, очікувані побічні ефекти, протипоказання, порівняння ефективності з альтернативними методами лікування тощо. Як зазначено вище, на сьогодні Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) США схвалено два препарати з одномолекулярними канабіноїдами (дронабінол і набілон), але жодних рослинних канабіноїдних продуктів. Є два поширені помилкові уявлення, які пов'язані із синтетичними та природними фітоканабіноїдами. Одне з них полягає в тому, що існують відмінності в ефектах однієї молекули фітоканабіноїду (наприклад, CBD) залежно від того, чи є вона синтетичною чи рослинною. Це не повинно бути так, оскільки хімія є точною

наукою щодо хімічного складу та структури. Обставини, за яких це може бути правдою щодо ботанічних канабіноїдних продуктів проти синтетичних продуктів, обмежуються випадками, коли одна з двох речовин містить домішки, які сприяють загальному фармакологічному чи токсикологічному ефекту, або через невідповідне позначення синтетичних ізомерів як справжніх копій канабіноїдів природного походження. У цих випадках відмінності були б через нечисту екстракцію канабіноїдів рослинного походження або помилки в синтезі канабіноїдів. Інша поширена помилка полягає в тому, що синтетичні канабіноїди, яких немає в канабісі природного походження, є більш шкідливими, ніж фітоканабіноїди. Це значною мірою зумовлено актуальними проблемами, пов'язаними з незаконним продажем синтетичних повних агоністів CB_1 [53]. Потенційна шкода, спричинена будь-яким новосинтезованим препаратом, безпосередньо пов'язана з його фармакологічними ефектами (рецепторною специфічністю, спорідненістю, дією) в організмі. Дійсно, однією з переваг розробки ліків на основі ботанічного канабісу або синтезованих фітоканабіноїдів є те, що рослина канабісу має дуже добре встановлений і позитивний профіль безпеки.

Як фітоканабіноїди, так і синтетичні канабіноїди можуть безпосередньо впливати на ендоканабіноїдну систему за допомогою різноманітних фармакологічних механізмів, зокрема агонізму, антагонізму та алостеричної модуляції [54; 55]. Хоча було ідентифіковано 120 фітоканабіноїдів, вони дещо обмежені щодо фармакологічної взаємодії з ендоканабіноїдною системою. Через це є очевидні переваги зосередження на розробці одномолекулярних синтетичних канабіноїдних препаратів просто завдяки тому факту, що хіміки-медики можуть систематично модифікувати відомі молекули канабіноїдів для досягнення дуже специфічних фармакологічних ефектів. Цей тип «тонкого налаштування» має потенціал для отримання ліків із дуже специфічним механізмом дії (наприклад, повний агонізм рецепторів CB_1 за межами ЦНС), які можуть як покращити терапевтичну ефективність, так і зменшити побічні ефекти порівняно з фітоканабіноїдами, як-от THC, який не є ані селективним до певного підтипу канабіноїдного рецептора, ані «обмеженим» відносно проходження через гематоенцефалічний бар'єр. Вважається, що використання одномолекулярних і синтетичних препаратів

канабіноїдів дає можливість отримати унікальну терапевтичну користь від динамічної взаємодії між безліччю хімічних речовин, які містяться в коноплі. Унікальні терапевтичні ефекти канабісу, які називаються «ефектом антуражу», передбачають, що вони досягаються завдяки комплексній синергії між фітоканабіноїдами та багатьма іншими вторинними компонентами рослини [56]. Термін «ефект антуражу» був введений Рафаелем Мечуламом [57; 58], оскільки він уточнив той факт, що присутність ефірів жирних кислот гліцерину поряд із 2-арахідоноілгліцерином (2-AG), важливим ендоканабіноїдом, який знижує швидкість гідролізу 2-AG, чим посилює його активність. Пізніше цей термін був використаний вченими [59; 60], щоб підкреслити внесок інших канабіноїдів і неканабіноїдних компонентів у дію препаратів канабісу. Карліні та співавт. [61] надали ранній приклад ефекту антуражу, продемонструвавши, що 2 з 3 екстрактів канабісу, введені різним видам, зокрема людям, викликали ефект у 2–4 рази сильніший, ніж той, який спостерігався після введення чистого ТГК в тих самих дозах, що містилися в екстрактах. Обмеження ефекту антуражу полягає в тому, що на цей час неясно, які сполуки викликають ефект, на які фармакодинамічні ефекти канабісу він впливає і чи можна це використовувати для покращення терапії канабіноїдами. Ітан Руссо запропонував дуже чіткі гіпотези про те, як вибрані терпени сприяють ефекту антуражу канабісу [62], але емпіричне дослідження, необхідне для перевірки цих гіпотез із канабісом, ще триває (понад 10 років). В одному дослідженні Вахтель та його колеги [63] безпосередньо порівнювали пероральний природний канабіс із дронабінолом (пероральний синтетичний ТНС) і виявили, що дронабінол справляє такі самі суб'єктивні ефекти, як «трав'яний» канабіс. Подібним чином три рандомізовані контрольовані випробування значних обсягів не змогли виявити відмінностей у медичних ефектах між синтетичними та рослинними препаратами канабісу порівняно з плацебо [64–66]. Проте використовувати ці висновки для того, щоб відкинути потенціал ефекту антуражу, є передчасним і за загальним визнанням базується на нульовій гіпотезі. Потрібні додаткові контрольовані дослідження в цій сфері.

Накопичення біомедичних відкриттів про ендоканабіїдну систему чітко вказує на те, що вона є важливою метою розробки ліків для різноманітних захворювань. Однак

через справді унікальний і мінливий нормативний простір, у якому зараз «живуть» канабіс і канабіноїди, є кілька важливих міркувань щодо навігації різними шляхами розробки ліків. Розробка ботанічних лікарських засобів обіцяє синергію між різноманітними хімічними характеристиками рослини коноплі, для якої в деяких дослідженнях є кілька прикладів посилення вибраних ефектів. Існує також перевага масштабного природничого експерименту, який триває та потребує збору даних для оцінки впливу вживання канабісу серед мільйонів людей, які використовують його рослинні продукти для лікування різноманітних захворювань. Однак існують значні проблеми у визначенні правильного балансу складових компонентів рослини, щоб створити продукт, з яким можна рухатися вперед у клінічній розробці. Залишається багато компонентів канабісу, поведінкова фармакологія та токсикологія яких погано вивчені. Крім того, з кожним збільшенням кількості «активних» речовин у ліках виклики щодо клінічної оцінки та точності виробництва зростають експоненціально.

Пошук одномолекулярних канабіноїдних препаратів має перевагу над ботанічними препаратами передусім тому, що цей шлях узгоджується з тим, як зараз розробляється більшість інших ліків. Існують чіткі вказівки щодо відкриття ліків, оцінки фармакології та токсикології, контролю якості, а також методів доклінічного та клінічного дослідження. Крім того, розробка синтетичних ліків просто пропонує більше можливостей, отже, існує потенціал для більшої точності, ніж те, що доступно щодо природних фітоканабіноїдів. Однією з проблем розробки одномолекулярних канабіноїдних препаратів є те, що, схоже, зростає думка, хоча й необґрунтована в опублікованих наукових дослідженнях, що «натуральний» канабіс безпечніший і кращий за фармацевтичні препарати. Іншим, певною мірою пов'язаним ускладнюючим фактором у розробці канабіноїдних препаратів є існування та структура законодавчо схваленої медичної, а віднедавна й «рекреаційної» промисловості канабісу. З економічного погляду для підприємств, які можуть продавати продукти канабісу через законодавчо санкціоновані механізми, мало стимулів інвестувати десятки мільйонів доларів у клінічні дослідження, оскільки наразі від них цього не вимагається. Водночас фармацевтичні компанії стикаються з фінансовою невизначеністю щодо того, чи зможе будь-який препарат

(ботанічний або окрема молекула), виведений на ринок за допомогою традиційних методів розробки ліків, конкурувати з існуючою індустрією канабісу. З позиції регулювання розробка традиційних ліків також стикається зі значними проблемами. З огляду на те, що марихуана та багато одномолекулярних канабіноїдів все ще жорстко регулюються в більшості країн, існують значні проблеми з імпортом / експортом продуктів, жорсткі вимоги для проведення досліджень і мало джерел сирих ботанічних або синтетичних матеріалів, які відповідають стандартам якості, необхідним для створення лікарських препаратів [67].

ВИСНОВКИ. Загалом, незважаючи на величезний терапевтичний потенціал канабіноїдних ліків, існує потреба в розробці

чітких, послідовних і цільових препаратів. Незалежно від того, чи є це рослинними чи одномолекулярними речовинами, ці продукти мають пройти встановлені стандарти якості, безпеки й ефективності перед тим, як отримати дозвіл на використання. Наразі державним установам потрібно пом'якшити регуляторні перешкоди, пов'язані з розробкою фармацевтичних препаратів з канабіноїдів, включно з тими, які наразі вимагаються для проведення належної клінічної оцінки як ботанічних, так і одномолекулярних продуктів. Дослідження рослинної сировини канабісу повинно зосереджуватися не лише на певних його частинах, як-от суцвіття чи листя, а збагачуватися новими необхідними сполуками інших частин рослини для створення якісних і ефективних ліків для боротьби з різними патологіями.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Leonti M., Verpoorte R. Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *J. Ethnopharmacol.* 2017. № 199. P. 161–167.
2. Zairi A., Nouir S., NM H., Bennani M., Bergaoui I., Miraoui A., et al. Antioxidant, antimicrobial and the phenolic content of infusion, decoction and methanolic extracts of thyme and rosmarinus species. *Curr Pharm Biotech.* 2018. № 19 (7). P. 590–599.
3. Saeidnia S., Gohari A.R., Manayi A. Reverse pharmacognosy and reverse pharmacology; two closely related approaches for drug discovery development. *Curr Pharm Biotech.* 2016. № 17 (11). P. 1016–1022.
4. Choudhary N., Siddiqui M., Bi S., Khatoon S. Variation in preliminary phytochemicals screening of Cannabis sativa L. leaf, stem and root. *Int. J. Pharmacogn.* 2014. № 1. P. 516–519.
5. Bandar H., Hijazi A., Rammal H., Hachem A., Saad Z., Badran B. Techniques for the extraction of bioactive compounds from Lebanese *Urtica Dioica*. *Am. J. Phytomed. Clin. Ther.* 2013. № 1. P. 507–513.
6. Zuardi A.W. History of Cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2006. № 28. P. 153–157.
7. Українська правда. Життя. Медичний канабіс – легальний. Що зміниться, коли запрацює новий закон? *Українська правда. Життя.* URL: <https://life.pravda.com.ua/health/2023/12/21/258434/> (дата звернення: 25.10.2024).
8. Bonn-Miller M.O., ElSohly M.A., Loflin M.J.E., Chandra S., Vandrey R. Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England).* 2018. № 30 (3). P. 277–284. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474730>.
9. Mechoulam R. Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids.* 2000. № 108. P. 1–13.
10. Koltai D. Namdar Cannabis phytomolecule “entourage”: from domestication to medical use. *Trends Plant Sci.* 2020. № 25. P. 976–984. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.007>.
11. Abdollahi M., Sefidkon F., Calagari M., Mousavi M., Mahomoodally M.F. Impact of four hemp (*Cannabis sativa* L.) varieties and stage of plant growth on yield and composition of essential oils. *Ind. Crop. Prod.* 2020. № 155. P. 112793. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112793>.
12. Bueno J., Greenbaum E.A. (-)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Content of Cannabis sativa Inflorescence from Various Chemotypes. *J. Nat. Prod.* 2021. № 84 (2). P. 531–536. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01034>.
13. Eržen M., Košir I.J., Ocvirk M., Kreft S., Čerenak A. Metabolomic Analysis of Cannabinoid and Essential Oil Profiles in Different Hemp (*Cannabis sativa* L.) Phenotypes. *Plants (Basel).* 2021. № 10 (5). P. 966. Published 2021 May 12. <https://doi.org/10.3390/plants10050966>.
14. Kornpointner C., Sainz Martinez A., Marinovic S., Haselmair-Gosch C., Jamnik P., Schröder K., Lufke C., Halbwirth H. Chemical composition and antioxidant potential of Cannabis sativa L. *Roots Ind. Crop. Prod.* 2021. № 165. P. 113422. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113422>.
15. Li J., Wang G., Qin Y., Zhang X., Wang H.F., Liu H., et al. Neuroprotective constituents from the aerial parts of Cannabis sativa L. subsp. sativa. *RSC Adv.* 2020. № 10 (53). P. 32043–32049. Published 2020 Aug 28. DOI: 10.1039/d0ra04565a, <https://doi.org/10.1039/d0ra04565a>.

16. Nagy D.U., Cianfaglione K., Maggi F., Sut S., Dall'Acqua S. Chemical Characterization of Leaves, Male and Female Flowers from Spontaneous Cannabis (*Cannabis sativa* L.) Growing in Hungary. *Chemistry & biodiversity*. 2019. № 16 (3). P. e1800562. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800562>.
17. Vergara D., Husche, E.L., Keepers K.G., Givens R.M., Cizek C.G., Torres A., Gaudino R., Kane N.C. Gene copy number is associated with phytochemistry in *Cannabis sativa*. *AoB PLANTS*. 2019. № 11 (6). P. plz074. <https://doi.org/10.1093/aobpla/plz074>.
18. Burchard L., Hartung J., Graeff-Hueningner S. Impact of different growing substrates on growth, yield and cannabinoid content of two *Cannabis sativa* L. genotypes in a pot culture. *Horticulturae*. 2020. № 6. P. 62. <https://doi.org/10.3390/horticulturae604006>
19. Saloner A., Bernstein N. Nitrogen supply affects cannabinoid and terpenoid profile in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.). *Ind. Crop. Prod.* 2021. № 167. P. 113516. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113516>.
20. Wei X., Zhao X., Long S., Xiao Q., Guo Y., Qiu C., Qiu H., Wang Y. Wavelengths of LED light affect the growth and cannabidiol content in *Cannabis sativa* L. *Ind. Crop. Prod.* 2021. № 165. P. 113433. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113433>.
21. Kovalchuk I., Pellino M., Rigault P., van Velzen R., Ebersbach J., Ashnest J.R., et al. The Genomics of *Cannabis* and Its Close Relatives. *Annual review of plant biology*. 2020. № 71. P. 713–739. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-081519-040203>.
22. Stack G.M., Toth J.A., Carlson C.H., Cala A.R., Rebecca M.I.M., Deanna L.W., et al. Season-long characterization of high-cannabinoid hemp (*Cannabis sativa* L.) reveals variation in cannabinoid accumulation, flowering time, and disease resistance. *GCB Bioenergy*. 2021. № 13. P. 546–561. <https://doi.org/10.1111/gcbb.12793>.
23. Mudge E.M., Brown P.N., Murch S.J. The Terroir of Cannabis: Terpene Metabolomics as a Tool to Understand Cannabis sativa Selections. *Planta medica*. 2019. № 85 (9–10). P. 781–796. <https://doi.org/10.1055/a-0915-2550>.
24. Bernstein N., Gorelick J., Koch S. Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.) *Ind. Crop. Prod.* 2019. № 129. P. 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.039>.
25. Gorelick J., Bernstein N. Elicitation: an underutilized tool in the development of medicinal plants as a source of therapeutic secondary metabolites D.L. Sparks (Ed.), *Advances in Agronomy, Academic Press*. 2014. P. 201–230. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800138-7.00005-X>.
26. Gertsch J. The Intricate Influence of the Placebo Effect on Medical Cannabis and Cannabinoids. *Medical cannabis and cannabinoids*. 2018. № 1 (1). P. 60–64. <https://doi.org/10.1159/000489291>.
27. Russo E.B. Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues. *Frontiers in pharmacology*. 2016. № 7. P. 309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00309>.
28. Stuart G.A., Smith F.P. Chinese materia medica. Part 1. Vegetable kingdom. Shanghai: Presbyterian mission, 1911. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.25114>.
29. Chopra I.C., Chopra R.N. The use of Cannabis drugs in India *Bull. Narc.* 1957. № 9. P. 4–29.
30. Kienzl M., Storr M., Schich, R. Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical and translational gastroenterology*. 2020. № 11 (1). P. e00120. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000120>.
31. Livingston S.J., Quilichini T.D., Booth J.K., Wong D.C.J., Rensing K.H., Laflamme-Yonkman J., et al. Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant journal: for cell and molecular biology*. 2020. № 101 (1). P. 37–56. <https://doi.org/10.1111/tpj.14516>.
32. Jin D., Dai K., Xie Z., Chen J. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Scientific reports*. 2020. № 10 (1). P. 3309. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60172-6>.
33. World Health Organization (WHO). Cannabidiol (CBD) critical review report. In: Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting, Geneva, 2018.
34. Schlag A.K., Baldwin D.S., Barnes M., Bazire S., Coathup R., Curran H.V., et al. Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2020. № 34 (9). P. 931–937. <https://doi.org/10.1177/0269881120926677>.
35. Freeman A.M., Petrilli K., Lees R., Hindocha C., Mokrysz C., Curran H.V., et al. How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019. № 107. P. 696–712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.036>.
36. Overview. Cannabis-based medicinal products. Guidance. NICE. *Homepage*. NICE. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144> (date of access: 25.10.2024).
37. *United Nations Office on Drugs and Crime*. URL: https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf (date of access: 25.10.2024).
38. Curran H.V., Freeman T.P., Mokrysz C., Lewis D.A., Morgan C.J., Parsons L.H. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*. 2016. № 17 (5). P. 293–306. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.2839>.
39. Justinova Z., Goldberg S.R., Heishman S.J., Tanda G. Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2005. № 81 (2). P. 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.026>.
40. Stewart J.L., McMahon L.R. Rimonabant-induced Delta9-tetrahydrocannabinol withdrawal in rhesus monkeys: discriminative stimulus effects and other withdrawal signs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2010. № 334 (1). P. 347–356. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.168435>.
41. Hindocha C., Freeman T.P., Schafer G., Gardener C., Das R.K., Morgan C.J., Curran H.V. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2015. № 25 (3). P. 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>.

42. Haney M., Malcolm R.J., Babalonis S., Nuzzo P.A., Cooper Z.D., Bedi G., et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2016. № 41 (8). P. 1974–1982. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.367>.
43. Everitt B.J., Robbins T.W. Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual review of psychology*. 2016. № 67. P. 23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>.
44. Freeman T.P., vanderPol P., Kuijpers W., Wisselink J., Das R.K., Rigter S., et al. Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands. *Psychological medicine*. 2018. № 48 (14). P. 2346–2352. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003877>.
45. Tham M., Yilmaz O., Alaverdashvili M., Kelly M.E.M., Denovan-Wright E.M., Laprairie R.B. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*. 2019. № 176 (10). P. 1455–1469. <https://doi.org/10.1111/bph.14440>.
46. Straiker A., Dvorakova M., Zimmowitch A., Mackie K. Cannabidiol inhibits endocannabinoid signaling in autaptic hippocampal neurons. *Mol. Pharmacol.* 2018. № 94. P. 743–748.
47. Pertwee R. G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.* 2008. № 153. P. 199–215.
48. Muniyappa R., Sable S., Ouwerkerk R., Mari A., Gharib A.M., Walter M., et al. Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes care*. 2013. № 36 (8). P. 2415–2422. <https://doi.org/10.2337/dc12-2303>.
49. Murillo-Rodríguez E., Palomero-Rivero M., Millón-Aldaco D., Mechoulam R., Drucker-Colín R. Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life sciences*. 2011. № 88 (11–12). P. 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.013>.
50. Renard J., Loureiro M., Rosen L. G., Zunder J., de Oliveira C., Schmid S., et al. Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2016. № 36 (18). P. 5160–5169. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016>.
51. Argueta D.A., Ventura C.M., Kiven S., Sagi V., Gupta K. A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Frontiers in pharmacology*. 2020. № 11. P. 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00561>.
52. Freeman T.P., Hindocha C., Baio G., Shaban N.D.C., Thomas E.M., Astbury D., et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The lancet. Psychiatry*. 2020. № 7 (10). P. 865–874. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30290-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30290-X).
53. Fattore L., Fratta W. Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2011. № 5. P. 60. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00060>.
54. Vandrey R., Dunn K.E., Fry J.A., Girling E.R. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and alcohol dependence*. 2012. № 120 (1–3). P. 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.011>.
55. Pertwee R.G., Howlett A.C., Abood M.E., Alexander S.P., Di Marzo V., Elphick M.R., et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological reviews*. 2010. № 62 (4). P. 588–631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>.
56. Russo E.B., McPartland J.M. Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*. 2003. № 165 (4). P. 431–434. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1348-z>.
57. Ben-Shabat S., Fride E., Sheskin T., Tamiri T., Rhee M.H., Vogel Z., et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European journal of pharmacology*. 1998. № 353 (1). P. 23–31. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00392-6](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00392-6).
58. Mechoulam R., Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and physics of lipids*. 2000. № 108 (1–2). P. 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(00\)00184-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00184-5).
59. Fowler C.J. Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain research. Brain research reviews*. 2003. № 41 (1). P. 26–43. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(02\)00218-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(02)00218-7).
60. Sanchez-Ramos J. The entourage effect of the phytocannabinoids. *Annals of neurology*. 2015. № 77 (6). P. 1083. <https://doi.org/10.1002/ana.24402>.
61. Carlini E.A., Karniol I.G., Renault P.F., Schuster C.R. Effects of marijuana in laboratory animals and in man. *British journal of pharmacology*. 1974. № 50 (2). P. 299–309. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb08576.x>.
62. Russo E.B. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*. 2011. № 163 (7). P. 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.
63. Wachtel S.R., ElSohly M.A., Ross S.A., Ambre J., de Wit H. Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology*. 2002. № 161 (4). P. 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1033-2>.
64. Haney M., Gunderson E.W., Rabkin J., Hart C.L., Vosburg S.K., Comer S.D., Foltin R.W. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007. № 45 (5). P. 545–554. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31811ed205>.
65. O'Neil M.E., Nugent S.M., Morasco B.J., Freeman M., Low A., Kondo K., et al. Benefits and Harms of Plant-Based Cannabis for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2017. № 167 (5). P. 332–340. <https://doi.org/10.7326/M17-0477>.

66. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F., Luftner D., Possinger K., Ernst G., Ruhstaller T., et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the*

American Society of Clinical Oncology. 2006. № 24 (21). P. 3394–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1847>.

67. Bonn-Miller M.O., ElSohly M.A., Loflin M.J.E., Chandra S., Vandrey R. Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2018. № 30 (3). P. 277–284. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474730>.

REFERENCES

1. Leonti, M., & Verpoorte, R. (2017). Traditional Mediterranean and European herbal medicines. *Journal of ethnopharmacology*, 199, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.052>.

2. Zairi, A., Nour, S., M Hamdi, N., Bennani, M., Bergaoui, I., Mtraoui, A., Chaouachi, M., & Trabelsi, M. (2018). Antioxidant, Antimicrobial and the Phenolic Content of Infusion, Decoction and Methanolic Extracts of Thyme and Rosmarinus Species. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19 (7), 590–599. <https://doi.org/10.2174/1389201019666180817141512>.

3. Saeidnia, S., Gohari, A. R., & Manayi, A. (2016). Reverse Pharmacognosy and Reverse Pharmacology; Two Closely Related Approaches for Drug Discovery Development. *Current pharmaceutical biotechnology*, 17 (11), 1016–1022. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160709200208>.

4. Choudhary, N., Siddiqui, M., Bi, S., & Khatoon, S. (2014). Variation in preliminary phytochemicals screening of Cannabis sativa L. leaf, stem and root. *Int. J. Pharmacogn*, 1, 516–519.

5. Bandar, H., Hijazi, A., Rammal, H., Hachem, A., Saad, Z., & Badran, B. (2013). Techniques for the extraction of bioactive compounds from Lebanese Urtica Dioica. *Am. J. Phytomed. Clin. Ther*, 1, 507–513.

6. Zuardi, A.W. (2006). History of Cannabis as a medicine: a review. *Brazilian Journal of Psychiatry* 28, 153–157.

7. Ukrainska pravda. Zhyttia (2023). Medychnyi kanabis – lehalnyi. Shcho zminytsia, koly zapratsiue novyi zakon? [Medical cannabis is legal. What will change when the new law takes effect?]. Retrieved from <https://life.pravda.com.ua/health/2023/12/21/258434/> [in Ukrainian].

8. Bonn-Miller, M.O., ElSohly, M.A., Loflin, M.J.E., Chandra, S., & Vandrey, R. (2018). Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 30 (3), 277–284.

9. Mechoulam R., & Hanus, L. (2000). A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and Physics of Lipids*, 108, 1–13.

10. Koltai, H., & Namdar, D. (2020). Cannabis Phytomolecule 'Entourage': From Domestication to Medical Use. *Trends in plant science*, 25 (10), 976–984. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.007>.

11. Abdollahi, M., Sefidkon, F., Calagari, M., Mousavi, A., & Mahomoodally, M. F. (2020). Impact of four hemp (Cannabis sativa L.) varieties and stage of

plant growth on yield and composition of essential oils. *Ind. Crop. Prod.* 155, 112793. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112793>.

12. Bueno, J., & Greenbaum, E.A. (2021). (–)-trans- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Content of Cannabis sativa Inflorescence from Various Chemotypes. *Journal of natural products*, 84 (2), 531–536. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01034>.

13. Eržen, M., Košir, I.J., Ocvirk, M., Kreft, S., & Čerenak, A. (2021). Metabolomic Analysis of Cannabinoid and Essential Oil Profiles in Different Hemp (Cannabis sativa L.) Phenotypes. *Plants (Basel, Switzerland)*, 10 (5), 966. <https://doi.org/10.3390/plants10050966>.

14. Kornpointner, C., Sainz Martinez, A., Marinovic, S., Haselmair-Gosch, C., Jamnik, P., Schrüder, K., Lufke, C., Halbwirth, H. (2021). Chemical composition and antioxidant potential of Cannabis sativa L. *Roots Ind. Crop. Prod.*, 165, 113422, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113422>.

15. Li, J., Wang, G., Qin, Y., Zhang, X., Wang, H.F., Liu, H.W., Zhu, L.J., & Yao, X.S. (2020). Neuroprotective constituents from the aerial parts of Cannabis sativa L. subsp. sativa. *RSC advances*, 10 (53), 32043–32049. <https://doi.org/10.1039/d0ra04565a>.

16. Nagy, D.U., Cianfaglione, K., Maggi, F., Sut, S., & Dall'Acqua, S. (2019). Chemical Characterization of Leaves, Male and Female Flowers from Spontaneous Cannabis (Cannabis sativa L.) Growing in Hungary. *Chemistry & biodiversity*, 16 (3), e1800562. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800562>.

17. Vergara, D., Huscher, E.L., Keepers, K.G., Givens, R.M., Cizek, C.G., Torres, A., Gaudino, R., & Kane, N.C. (2019). Gene copy number is associated with phytochemistry in Cannabis sativa. *AoB PLANTS*, 11 (6), plz074. <https://doi.org/10.1093/aobpla/plz074>.

18. Burgel, L. Hartung, J., Graeff-Hünninger, S. (2020). Impact of different growing substrates on growth, yield and cannabinoid content of two Cannabis sativa L. genotypes in a pot culture. *Horticulturae*, 6, 62. <https://doi.org/10.3390/horticulturae604006>.

19. Saloner, A., Bernstein, N. (2021). Nitrogen supply affects cannabinoid and terpenoid profile in medical cannabis (Cannabis sativa L.). *Ind. Crop. Prod.*, 167, 113516. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113516>.

20. Wei, X., Zhao, X., Long, S., Xiao, Q., Guo, Y., Qiu, C., Qiu, H., Wang Y. (2021). Wavelengths of LED light affect the growth and cannabidiol content in Cannabis sativa L. *Ind. Crop. Prod.*, 165, 113433. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113433>.

21. Kovalchuk, I., Pellino, M., Rigault, P., van Velzen, R., Ebersbach, J., Ashnest, J.R., Mau, M., Schranz, M.E.,

- Alcorn, J., Laprairie, R.B., McKay, J.K., Burbridge, C., Schneider, D., Vergara, D., Kane, N.C., & Sharbel, T.F. (2020). The Genomics of *Cannabis* and Its Close Relatives. *Annual review of plant biology*, *71*, 713–739. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-081519-040203>.
22. Stack, G.M., Toth, J.A., Carlson, C.H., Cala, A.R., Rebecca, M.I.M., Deanna, L.W., Crawford, J.L., Philippe, G., Rose, J.K.C., Viands, D.R., Smart, C.D., Smart L.B. (2021). Season-long characterization of high-cannabinoid hemp (*Cannabis sativa* L.) reveals variation in cannabinoid accumulation, flowering time, and disease resistance *GCB Bioenergy*, *13*, 546–561. <https://doi.org/10.1111/gcbb.12793>.
23. Mudge, E.M., Brown, P.N., & Murch, S.J. (2019). The Terroir of Cannabis: Terpene Metabolomics as a Tool to Understand Cannabis sativa Selections. *Planta medica*, *85* (9–10), 781–796. <https://doi.org/10.1055/a-0915-2550>.
24. Bernstein, N., Gorelick, J., Koch, S. (2019). Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.) *Ind. Crop. Prod.*, *129*, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.039>.
25. Gorelick, J., Bernstein, N. (2014). Elicitation: an underutilized tool in the development of medicinal plants as a source of therapeutic secondary metabolites D.L. Sparks (Ed.), *Advances in Agronomy, Academic Press*, 201–230. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800138-7.00005-X>.
26. Gertsch, J. (2018). The intricate influence of the placebo effect on medical cannabis and cannabinoids *Med. Cannabis Cannabinoids*, *1*, 60–64. [10.1159/000489291](https://doi.org/10.1159/000489291).
27. Russo, E.B. (2016). Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues. *Frontiers in pharmacology*, *7*, 309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00309>.
28. Stuart, G.A., Smith, F.P. (1911). Chinese materia medica. Part 1. Vegetable kingdom. Shanghai: Presbyterian mission. <https://doi.org/10.5962/bhl.title.25114>.
29. Chopra, I.C., Chopra, R.N. (1957). The use of Cannabis drugs in India *Bull. Narc.*, *9*, 4–29.
30. Kienzl, M., Storr, M., & Schicho, R. (2020). Cannabinoids and Opioids in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical and translational gastroenterology*, *11* (1), e00120. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000120>.
31. Livingston, S.J., Quilichini, T.D., Booth, J.K., Wong, D.C.J., Rensing, K.H., Laflamme-Yonkman, J., Castellarin, S.D., Bohlmann, J., Page, J.E., & Samuels, A.L. (2020). Cannabis glandular trichomes alter morphology and metabolite content during flower maturation. *The Plant journal: for cell and molecular biology*, *101* (1), 37–56. <https://doi.org/10.1111/tpj.14516>.
32. Jin, D., Dai, K., Xie, Z., & Chen, J. (2020). Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Scientific reports*, *10* (1), 3309. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60172-6>.
33. World Health Organization (WHO) (2018). Cannabidiol (CBD) critical review report. In: Expert Committee on Drug Dependence Fortieth Meeting, Geneva.
34. Schlag, A.K., Baldwin, D.S., Barnes, M., Bazire, S., Coathup, R., Curran, H.V., McShane, R., Phillips, L.D., Singh, I., & Nutt, D.J. (2020). Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *34* (9), 931–937. <https://doi.org/10.1177/0269881120926677>.
35. Freeman, A.M., Petrilli, K., Lees, R., Hindocha, C., Mokrysz, C., Curran, H.V., Saunders, R., & Freeman, T.P. (2019). How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *107*, 696–712. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.036>.
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019). Cannabis-Based Medicinal Products. NICE Guidelines [NG144]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144> (accessed 25.10.2024).
37. United Nations (1971). Convention on Psychotropic Substances. Available at: https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf (accessed 25.10.2024).
38. Curran, H.V., Freeman, T.P., Mokrysz, C., Lewis, D.A., Morgan, C.J., & Parsons, L.H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, *17* (5), 293–306. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.28>.
39. Justinova, Z., Goldberg, S.R., Heshman, S.J., & Tanda, G. (2005). Self-administration of cannabinoids by experimental animals and human marijuana smokers. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *81* (2), 285–299. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.026>.
40. Stewart, J.L., & McMahon, L.R. (2010). Rimonabant-induced Delta9-tetrahydrocannabinol withdrawal in rhesus monkeys: discriminative stimulus effects and other withdrawal signs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *334* (1), 347–356. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.168435>.
41. Hindocha, C., Freeman, T.P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R.K., Morgan, C.J., & Curran, H.V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *25* (3), 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.014>.
42. Haney, M., Malcolm, R.J., Babalonis, S., Nuzzo, P.A., Cooper, Z.D., Bedi, G., Gray, K.M., McRae-Clark, A., Lofwall, M.R., Sparenborg, S., & Walsh, S.L. (2016). Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41* (8), 1974–1982. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.367>.
43. Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual review of psychology*, *67*, 23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033457>.
44. Freeman, T.P., van der Pol, P., Kuijpers, W., Wisselink, J., Das, R.K., Rigter, S., van Laar, M., Griffiths, P., Swift, W., Niesink, R., & Lynskey, M.T. (2018). Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands. *Psychological medicine*, *48* (14), 2346–2352. <https://doi.org/10.1017/S0033291717003877>.

45. Tham, M., Yilmaz, O., Alaverdashvili, M., Kelly, M.E.M., Denovan-Wright, E.M., & Laprairie, R.B. (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology*, 176 (10), 1455–1469. <https://doi.org/10.1111/bph.14440>.
46. Straiker, A., Dvorakova, M., Zimmowitch, A., & Mackie, K. (2018). Cannabidiol Inhibits Endocannabinoid Signaling in Autaptic Hippocampal Neurons. *Molecular pharmacology*, 94 (1), 743–748. <https://doi.org/10.1124/mol.118.111864>.
47. Pertwee, R.G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*, 153 (2), 199–215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.
48. Muniyappa, R., Sable, S., Ouwerkerk, R., Mari, A., Gharib, A.M., Walter, M., Courville, A., Hall, G., Chen, K.Y., Volkow, N.D., Kunos, G., Huestis, M.A., & Skarulis, M.C. (2013). Metabolic effects of chronic cannabis smoking. *Diabetes care*, 36 (8), 2415–2422. <https://doi.org/10.2337/dc12-2303>.
49. Murillo-Rodríguez, E., Palomero-Rivero, M., Millón-Aldaco, D., Mechoulam, R., & Drucker-Colín, R. (2011). Effects on sleep and dopamine levels of microdialysis perfusion of cannabidiol into the lateral hypothalamus of rats. *Life sciences*, 88 (11–12), 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.013>.
50. Renard, J., Loureiro, M., Rosen, L.G., Zunder, J., de Oliveira, C., Schmid, S., Rushlow, W.J., & Laviolette, S.R. (2016). Cannabidiol Counteracts Amphetamine-Induced Neuronal and Behavioral Sensitization of the Mesolimbic Dopamine Pathway through a Novel mTOR/p70S6 Kinase Signaling Pathway. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 36 (18), 5160–5169. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3387-15.2016>.
51. Argueta, D.A., Ventura, C.M., Kiven, S., Sagi, V., & Gupta, K. (2020). A Balanced Approach for Cannabidiol Use in Chronic Pain. *Frontiers in pharmacology*, 11, 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00561>.
52. Freeman, T.P., Hindocha, C., Baio, G., Shaban, N.D.C., Thomas, E.M., Astbury, D., Freeman, A.M., Lees, R., Craft, S., Morrison, P.D., Bloomfield, M.A.P., O’Ryan, D., Kinghorn, J., Morgan, C.J.A., Mofeez, A., & Curran, H.V. (2020). Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The lancet. Psychiatry*, 7 (10), 865–874. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30290-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30290-X).
53. Fattore, L., & Fratta, W. (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5, 60. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00060>.
54. Vandrey, R., Dunn, K.E., Fry, J.A., & Girling, E.R. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and alcohol dependence*, 120 (1–3), 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.07.011>.
55. Pertwee, R.G., Howlett, A.C., Abood, M.E., Alexander, S.P., Di Marzo, V., Elphick, M.R., Greasley, P.J., Hansen, H.S., Kunos, G., Mackie, K., Mechoulam, R., & Ross, R.A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological reviews*, 62 (4), 588–631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>.
56. Russo, E.B., & McPartland, J.M. (2003). Cannabis is more than simply delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, 165 (4), 431–434. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1348-z>.
57. Ben-Shabat, S., Fride, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M.H., Vogel, Z., Bisogno, T., De Petrocellis, L., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European journal of pharmacology*, 353 (1), 23–31. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00392-6](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00392-6).
58. Mechoulam, R., & Hanus, L. (2000). A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chemistry and physics of lipids*, 108 (1–2), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(00\)00184-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00184-5).
59. Fowler, C.J. (2003). Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents. Non-psychoactive cannabinoids, 'entourage' compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain research. Brain research reviews*, 41 (1), 26–43. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(02\)00218-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(02)00218-7).
60. Sanchez-Ramos, J. (2015). The entourage effect of the phytocannabinoids. *Annals of neurology*, 77 (6), 1083. <https://doi.org/10.1002/ana.24402>.
61. Carlini, E.A., Karniol, I.G., Renault, P.F., & Schuster, C.R. (1974). Effects of marihuana in laboratory animals and in man. *British journal of pharmacology*, 50 (2), 299–309. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1974.tb08576.x>.
62. Russo, E.B. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British journal of pharmacology*, 163 (7), 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>.
63. Wachtel, S.R., ElSohly, M.A., Ross, S.A., Ambre, J., & de Wit, H. (2002). Comparison of the subjective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology*, 161 (4), 331–339. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1033-2>.
64. Haney, M., Gunderson, E.W., Rabkin, J., Hart, C.L., Vosburg, S.K., Comer, S.D., & Foltin, R.W. (2007). Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*, 45 (5), 545–554. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31811ed205>.
65. O’Neil, M.E., Nugent, S.M., Morasco, B.J., Freeman, M., Low, A., Kondo, K., Zakher, B., Elven, C., Motu’apuaka, M., Paynter, R., & Kansagara, D. (2017). Benefits and Harms of Plant-Based Cannabis for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*, 167 (5), 332–340. <https://doi.org/10.7326/M17-0477>.
66. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., Ernst, G., Ruhstaller, T., Meissner, W., Ko, Y.D., Schnelle, M., Reif, M., & Cerny, T. (2006). Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia

syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24 (21), 3394–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1847>.

67. Bonn-Miller, M.O., ElSohly, M.A., Loflin, M.J.E., Chandra, S., & Vandrey, R. (2018). Cannabis and cannabinoid drug development: evaluating botanical versus single molecule approaches. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 30 (3), 277–284. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1474730>.

Адреса для листування: oksankamp@ukr.net

O. Ye. Oksenyuk¹, O. P. Mialiuk²

¹SE "LUHANSK STATE MEDICAL UNIVERSITY", RIVNE

²MIHE "RIVNE MEDICAL ACADEMY", RIVNE

PROSPECTS OF CREATING MEDICINAL PRODUCTS BASED ON MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF CANNABIS SPECIES

Summary

Introduction. *Cannabis* has a long history of medicinal use, dating back thousands of years, and has historically been used to treat a variety of ailments. Following the prohibition of cannabis use in the 20th century, Western medical practice shifted from the use of botanical extracts and tinctures to a pharmacopeia that was largely composed of single-molecule therapeutics, and the establishment of strict rules for the testing and approval of new drugs in the highly competitive and lucrative pharmaceutical market.

The aim of the study – to consider and evaluate all possible options for creating medicinal products based on medicinal plant raw materials of the *Cannabis* species.

Research methods. The study data were obtained through publications from various scientific literature search engines.

Results. Several pharmaceutical companies are working intensively to develop new drugs with isolated natural cannabis products, while others are focusing on studying the effects of crude extracts from cannabis inflorescences, which have recently proven superior to the use of a single molecule in medical treatment. It is vital to distinguish between cannabidiol (CBD) and CBD plus THC (tetrahydrocannabinol) formulations to ensure a clear understanding of the differences between active ingredients and formulations as they relate to specific applications. Scientists emphasize that cannabis is not a single drug, but rather a whole group of drugs, and the focus should be on creating cannabidiol-based drugs. A large body of pharmacological evidence supports the role of THC as the addictive agent in cannabis. THC produces the effects sought by recreational cannabis users. The inclusion of CBD in all forms of legally prescribed medical cannabis provides the basis for molecular mechanistic protection against addiction. Two single-molecule cannabinoid drugs (dronabinol and nabilone) are approved in the US, but no plant-based cannabinoid products. It is a common misconception that there is a difference in the effects of a single phytocannabinoid molecule (e.g., CBD) depending on whether it is synthetic or plant-based. The circumstances in which this may be true for botanical cannabinoid products versus synthetic products are limited to cases where one of the two substances contains impurities that contribute to the overall pharmacological or toxicological effect, or due to the inappropriate labeling of synthetic isomers as exact copies of naturally occurring cannabinoids.

Conclusions. There is a need to develop clear, consistent, and targeted cannabinoid medicines. Whether they are herbal or single-molecule substances, these products must pass established standards of quality, safety, and efficacy before being approved for use.

KEY WORDS: **cannabis, tetrahydrocannabinol, cannabidiol, medicinal products, inflorescences.**

**ДО 95-РІЧЧЯ ДОКТОРА МЕДИЧНИХ НАУК,
ПРОФЕСОРА ГОНСЬКОГО ЯРОСЛАВА ІВАНОВИЧА (1930–2017)**



Гонський Ярослав Іванович – знаний науковець, великий патріот своєї країни, педагог і вчитель, світла та щира Людина. Таким його запам'ятали студенти, колеги та учні.

Ярослав Іванович народився 31 січня 1930 року в містечку Войниліві Калуського повіту Станіславського воєводства, Польща (нині – Калуський район Івано-Франківської області України) у селянській родині. Батько – сільський господар, брав участь у I Світовій війні у складі Української Галицької Армії. До II Світової війни працював у «Просвіті», був грамотною, освіченою людиною, знав декілька мов. Свою любов до науки він передав і синові Ярославові.

Після закінчення Войнилівської школи Ярослав Гонський вступив на фізико-математичний факультет Станіславського державного учительського інституту, а пізніше до Івано-Франківського медичного інституту, який закінчив у 1959 році з відзнакою.

З 1959 до 1962 року працював головним лікарем Войнилівського районного протитуберкульозного диспансеру. Любов до науки не полишала молодого лікаря і в 1962 році він починає працювати асистентом кафедри біологічної хімії Івано-Франківського медичного інституту. Одночасно займається науковими дослідженнями, виконує дисертаційну роботу під керівництвом академіка Бабенка Г.О., який тоді був ректором цього закладу. Після захисту кандидатської дисертації отримав звання доцента і з 1972 по 1984 рік Ярослав Іванович Гонський очолював курс біофізики при кафедрі

біохімії в Івано-Франківському медичному інституті.

У 1984 році успішно захищає докторську дисертацію. З 1985 року Ярослав Іванович продовжив науково-педагогічну діяльність у Тернопільському медичному інституті (нині – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського): завідувач кафедри медичної хімії (1985–2002), виконувач обов'язків завідувача кафедри (2004–2006), від 2006 – професор цієї кафедри.

Наукова діяльність професора Я.І. Гонського пов'язана із розробкою новітніх підходів до вивчення проблем злоякісного росту, що дало змогу синтезувати нові антиканцерогенні сполуки. Колом його інтересів було вивчення біологічного окиснення, зокрема, за допомогою парамагнітного резонансу, антиоксидантної системи, біоенергетичних процесів за хімічного ураження печінки, ролі процесів вільнорадикального, мітохондріального, мікосомального та інших видів окиснення в механізмах токсичних гепатитів. За його керівництва розроблялися методи корекції порушень цих процесів за допомогою антиоксидантів, мембраностабілізаторів, імуномодуляторів та ентеросорбентів. Професором розроблено і впроваджено в лікувальну практику ентеросорбенти «Фібрабет», «Фібросил», «Фібросорб-віта».

Працюючи у Тернопільському медичному університеті, Ярослав Іванович підготував близько 20 кандидатів наук і 3 докторів наук, які і дотепер продовжують дослідження,

розпочаті ним ще в далекі 80-і роки. Він – автор понад 300 наукових і навчально-методичних публікацій, у тому числі 15 патентів на корисну модель, 34 раціоналізаторських пропозицій, 14 інформаційних листів. У 2001 році проф. Гонський Я.І. видав підручник «Біохімія людини» українською мовою, який неодноразово перевидавався, а також було доповнено та перевидано посібник «Біологічна хімія. Лабораторний практикум».

Професор Гонський Я.І. став першим керівником новоствореного навчально-наукового інституту фармакології, гігієни та медичної біохімії ім. М.П. Скакуна при Тернопільському медичному університеті. Про високий науковий авторитет свідчить його участь у складі спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій при Чернівецькому національному університеті імені Ю. Федьковича, при Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського, в проблемній комісії з біохімії Міністерства охорони здоров'я України, обрання академіком Української академії наук національного прогресу. Наукові доповіді Ярослава Івановича на з'їздах, міжнародних конференціях викликали неабиякий інтерес не тільки в Україні, але й за її межами.

Свідченням його високої педагогічної майстерності було те, що лекції, які читав

професор, завжди з цікавістю слухали студенти та молоді науковці. Він міг доступно, лаконічно, з любов'ю донести навіть важкий матеріал, після чого біохімія ставала одним із улюблених предметів для студентів.

З ініціативи професора Я.І. Гонського Тернопільській медичній академії було присвоєно ім'я академіка Івана Горбачевського, створено садибу-музей вченого у селі Зарубинцях. Ярослав Іванович є автором двох біографічних книг про життєвий і творчий шлях Івана Горбачевського, організатором щорічних Горбачевських читань.

Професійна та громадська діяльність професора Гонського відзначені Почесною грамотою Верховної Ради України, численними грамотами та подяками місцевих органів влади і громадських організацій, адміністрації інституту, академії, університету.

Ярослав Іванович був патріотом своєї країни, щедрою і небайдуючою людиною. Він був прикладом науковця, педагога і просто великої та мудрої Людини.

Помер Ярослав Гонський 26 жовтня 2017 на 88-му році життя в Тернополі, похований у містечку Войнилові Калуського району Івано-Франківської області.

Світла пам'ять про великого Вчителя, професора, науковця завжди житиме у серцях його учнів, рідних та всіх, хто його знав.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Для друку потрібно надсилати статті українською або англійською мовою, в яких публікуються результати оригінальних досліджень, а також інформація про основні наукові проблеми та результати наукових робіт у сфері медицини, біології, фармації, ветеринарної медицини.

2. Під текстом статті обов'язково необхідно вказати прізвище, ім'я, по батькові, місце роботи кожного автора, а також **електронну адресу** автора, з яким можна вести листування і переговори.

3. Електронний варіант статті потрібно зареєструвати в системі OJS на електронній сторінці журналу (сайт <http://ojs.tdmu.edu.ua>) і надіслати на електронну пошту (journal@tdmu.edu.ua або yaroshenko@tdmu.edu.ua, або yaroshenkotya@ukr.net).

4. Обсяг оригінальної статті, включаючи таблиці, рисунки, список літератури, резюме, повинен перевищувати 5 сторінок, обсяг проблемної статті, огляду літератури, лекції – бути більшим 12 сторінок, обсяг короткого повідомлення, рецензії – в межах 5 сторінок.

5. Таблиці, рисунки та інший ілюстративний матеріал потрібно надсилати кожний окремим файлом. Формат файлів для тексту і таблиць – документ MS Word (doc, docx або rtf), для рисунків та іншого ілюстративного матеріалу – jpg, tif, bmp чи pdf. Для формул бажано використовувати редактор формул Microsoft Equation. У підписах до мікрофотографій слід зазначати збільшення і метод фарбування матеріалу. Фотографії повинні бути контрастними, рисунки – чіткими. Таблиці повинні мати короткі заголовки і власну нумерацію. Відтворення одного й того ж матеріалу у вигляді таблиць і рисунків не допускається.

6. Статті треба писати за такою схемою: УДК, ініціали і прізвища авторів українською мовою, повна назва установи українською мовою (великими літерами), назва роботи українською мовою (великими літерами), резюме українською мовою (250–300 слів), яке повинно містити такі структурні елементи, як **вступ, мета дослідження, методи дослідження, результати й обговорення, висновки**, ключові слова українською мовою (до 8), вступ, методи дослідження, результати й обговорення, висновки, список літератури, references, ініціали і прізвища авторів англійською мовою, повна назва установи англійською мовою (великими літерами), назва статті англійською мовою (великими літерами), структуроване резюме англійською мовою (1800 знаків), ключові слова англійською мовою (до 8). Складовими резюме оглядових статей повинні бути **вступ, мета дослідження, висновки**, ключові слова українською мовою (до 8).

7. Текст статті (опис оригінальних та експериментальних досліджень) повинен містити такі розділи, як:

– постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;

– аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор; виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, яким присвячена означена стаття;

– формулювання цілей статті (постановка завдання);

– виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

– висновки з даного дослідження і перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

Кожен із цих розділів потрібно виділити.

8. Усі позначення мір (одиниці різних величин, цифрові дані клінічних і лабораторних досліджень) необхідно подавати відповідно до Міжнародної системи одиниць (СІ) згідно з вимогами групи стандартів ДСТУ 3651-97 "Одиниці фізичних величин". Назви фірм, реактивів і препаратів потрібно наводити в оригінальній транскрипції.

9. В описі експериментальних досліджень слід вказувати вид, стать, кількість тварин, методи анестезії при маніпуляціях, пов'язаних із завданням тваринам болю, метод їх умертвіння. Обов'язковою умовою є гуманне ставлення до тварин при проведенні експериментів.

10. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування у квадратних дужках.

11. Необхідно надсилати два варіанти списку літератури – традиційний і додатковий для закордонних баз даних (references). Перший варіант оформити звичайним способом, згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 – як у дисертаційних роботах. Другий варіант сформувати за стандартом APA – American Psychological Association (<http://www.citethisforme.com>). Він повністю повторює перший, але транслітерований латиницею. У списку латиницею необхідно вказати всіх авторів літературного джерела (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Назву джерела (журналу, книги, конференції) завжди виділяти курсивом.

Вимоги до оформлення додаткового списку літератури (references):

1. Структура бібліографічного посилання на кириличне джерело:

– прізвище(а) й ініціали автора(ів) (транслітерація);

– рік публікації у круглих дужках ();

- назва англійською мовою;
- назва джерела (журналу, конференції) англійською мовою;
- вихідні дані (місце видання, сторінки) англійською мовою.

2. Алгоритм оформлення блоку references:

- додати в кінці [in Ukrainian];
- у книзі вказати англійською мовою повне місце видання (скажімо, Kyiv), назву видавництва транслітерувати.

ВАЖЛИВО: в елементах опису можна використовувати лише прямі лапки (") та заборонено замінювати латинські літери кириличними.

Зразки оформлення цитувань у стилі APA

Стаття в журналі

Прізвище(а) й ініціали автора(ів) транслітеровані. (Рік публікації). *Назва статті англійською мовою. Назва журналу англійською мовою, том, номер, випуск, сторінка(и).*

Приклад:

Author, A.A. (2015). Title of article. *Library science. Document science. Informology*, 4 (1), 121-135 [in Ukrainian].

Один автор – Author, A.A.

Два автори – Author, A.A., & Author, B.B.

Від трьох до семи авторів – Author, A.A., Author, B.B., Author, C.C., Author, D.D., Author, E.E., Author, F.F., & Author, G.G.

Більше семи авторів – Author, A.A., Author, B.B., Author, C.C., Author, D.D., Author, E.E., Author, F.F., ... Author, Z.Z.

Книга

Прізвище(а) й ініціали автора(ів) транслітеровані. (Рік публікації). Назва книги англійською мовою. Місто англійською мовою: Назва видавництва транслітерована.

Приклад:

Author, A.A. (2015). *Title of book*. Kyiv: Naukova dumka [in Ukrainian].

Author, A.A. (2015). Subtitle. In *Title of book* (Vol. 10, pp. 33–44). Kyiv: Naukova dumka [in Ukrainian].

Дисертація, автореферат дисертації

Назву дисертації перекласти. Обов'язково вказати PhD dissertation, Extended abstract of PhD dissertation, Master's thesis. Навести або правильний офіційний переклад назви установи, або транслітерацію назви.

ВАЖЛИВО: краще посилатися на повний текст дисертації, а не на автореферат.

Приклад:

Author, A.A. (2015). *Title of dissertation. PhD dissertation (Social Communication)*. Kharkiv State Academy of Culture, Kharkiv [in Ukrainian].

Author, A.A. (2015). *Title of dissertation. Extended abstract of PhD dissertation (Social Communication)*. Kharkiv State Academy of Culture, Kharkiv [in Ukrainian].

Тези доповідей, матеріали конференцій

Тези доповідей – *Abstracts of Papers*.

Матеріали (труди) конференцій – *Proceedings of the Conference Name*.

Матеріали з Міжнародної конференції/симпозіуму/з'їзду... – *Proceedings of the 3rd International Conference/Symposium/Congress...*

Приклад:

Author, A.A. (2015). Title of the article. *Abstracts of Papers. Conference Name*. Kyiv, June 1–3. 2015. (pp. 29-42). Kyiv: VNLU [in Ukrainian].

Author, A.A. (2015). Title of the article. In *Title of book* (якщо є): *Proceedings of the Conference*. Kyiv, June 1–3. 2015. (pp. 29–42). Kyiv: VNLU [in Ukrainian].

12. Редакція виправляє орфографічні, пунктуаційні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, при потребі скорочує текст.

13. Статей, оформлених без дотримання наведених правил, не реєструють. Перш за все друкують статті передплатників журналу, а також матеріали, що замовлені редакцією.

14. Автор несе повну відповідальність за достовірність даних, наведених у статті, й списку літератури.

15. Публікація статей платна. Оплата здійснюється після рецензування статті (необхідно надсилати рецензії двох незалежних експертів, які є докторами наук із цієї тематики).

НОТАТКИ

Наукове видання

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

1(103)^{ТОМ 27}
2025

Коректура • Ірина Миколаївна Чудеснова

Комп'ютерна верстка • Юрій Васильович Ковальчук

Формат 60x84/8. Гарнітура Arimo. Підписано до друку: 26.03.2025.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 15,35. Замов. № 0725/568. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.