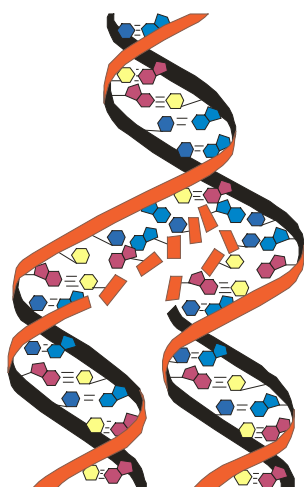


Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

4(106) ТОМ 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 № 18 від 30 грудня 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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Н. Р. Грицевич, Н. С. Нікітіна, Л. І. Степанова, Т. І. Галенова, В. В. Верещака
ФАКТОРИ РОСТУ ТА HIF-1 α В РАНОВОМУ
ЛОЖІ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ
СИНДРОМОМ

5

С. Б. Крамар, Д. В. Литвинюк, І. Я. Андрійчук, З. М. Небесна
ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНИХ
ФЕРМЕНТІВ У ТИМУСІ БІЛИХ ЩУРІВ
ЗА УМОВ ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

13

К. В. Козак
РІВЕНЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ
РОСТУ- β 1 У ДІТЕЙ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ
ХВОРОБОЮ ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИМ
ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ: ВПЛИВ
НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ

19

Н. М. Островський, І. М. Дейкало
АСОЦІАЦІЯ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ
ІЗ ТРИВАЛІСТЮ ЖОВТЯНИЦІ
ЗА УМОВИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ
ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ

25

І. М. Кліщ, М. А. Швед
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ
РЕДОКС-СИСТЕМИ ЗА ХІМІЧНОГО
ЛУЖНОГО ОПІКУ РОГІВКИ

33

Н. Я. Кравець
ВПЛИВ КУРІННЯ НА СТРУКТУРУ МІКРОБІОТИ
ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ У ПАЦІЄНТІВ
З ГОСТРИМ ТОНЗИЛІТОМ

40

Д. Л. Усенко, А. Г. Каплаушенко
ВАЛІДАЦІЯ ТА ОЦІНКА ПРОФІЛЮ
ВЕРХ – МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО
ВИЗНАЧЕННЯ АФІ НАТРІЙ
2-((4-АМІНО-5-ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-
ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТУ

48

О. В. Гавриленко, Л. С. Логойда
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СТРЕСОВИХ ФАКТОРІВ
НА СТАБІЛЬНІСТЬ НАФТИФІНУ
ГІДРОХЛОРИДУ У КРЕМОВІЙ ЛІКАРСЬКІЙ
ФОРМІ ЯК ЧАСТИНА РОЗРОБКИ
АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ
КОНТРОЛЮ ДОМІШОК

55

О. І. Качур, Л. С. Фіра, Н. І. Гарліцька
ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО
ЕКСТРАКТУ ІЗ КВІТІВ ЦИННІ ВІТОНЧЕНОЇ

64

І. З. Кернична
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ОЗНАК
МОЛОДИХ ПАГОНІВ ХОЛОДКУ ЛІКАРСЬКОГО
ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЇХ АМІНОКИСЛОТНОГО
СКЛАДУ

69

Contents

ORIGINAL RESEARCHES

N. R. Hrytsevych, N. S. Nikitina, L. I. Stepanova, T. I. Halenova, V. V. Vereshchaka
CONTENT OF GROWTH FACTORS AND HIF-1 α
IN THE WOUND BED OF RATS WITH METABOLIC
SYNDROME

5

S. B. Kramar, D. V. Lytvyniuk, I. Ya. Andriichuk, Z. M. Nebesna
DYNAMICS OF ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITY
IN THE THYMUS OF WHITE RATS
DURING INDUCED CARCINOGENESIS

13

K. V. Kozak
LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH
FACTOR- β 1 IN CHILDREN
WITH CORONAVIRUS DISEASE
AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY
SYNDROME: IMPACT ON DISEASE SEVERITY
AND DIAGNOSTIC VALUE

19

N. M. Ostrovsky, I. M. Deykalo
ASSOCIATION OF LABORATORY MARKERS
WITH THE DURATION
OF JAUNDICE IN COMPLICATED
CHOLEDOCHOLITHIASIS

25

I. M. Klishch, M. A. Shved
SPECIFIC FEATURES OF REDOX SYSTEM
ACTIVITY IN ALKALINE CHEMICAL CORNEAL
BURN

33

N. Ya. Kravets
SMOKING AS A PREDICTOR OF CHANGES
IN THE MICROBIOTA OF THE PALATINE TONSILS
IN ACUTE TONSILLITIS

40

D. L. Usenko, A. H. Kaplaushenko
VALIDATION AND ASSESSMENT OF THE HPLC
METHOD PROFILE FOR THE QUANTITATIVE
DETERMINATION OF THE API SODIUM
2-((4-AMINO-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4Н-
1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE

48

O. V. Havrylenko, L. S. Logoyda
STUDY OF THE IMPACT OF STRESS
CONDITIONS ON THE STABILITY OF NAFITIFINE
HYDROCHLORIDE IN A CREAM DOSAGE FORM
AS PART OF THE DEVELOPMENT
OF AN ANALYTICAL METHOD FOR IMPURITY
CONTROL

55

O. I. Kachur, L. S. Fira, N. I. Garlitska
STUDY OF THE ACUTE TOXICITY OF THE THICK
EXTRACT FROM ZINNIA ELEGANS FLOWERS

64

I. Z. Kernychna
MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF YOUNG SHOOTS OF ASPARAGUS
OFFICINALIS L. AND DETERMINATION
OF THEIR AMINO ACID COMPOSITION

69

Н. О. Зарівна
ВАЛІДАЦІЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ
МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТУ
ІЗ БРОМКРЕЗОЛОВИМ ПУРПУРОВИМ
У ТАБЛЕТКАХ

N. O. Zarivna
VALIDATION OF SPECTROPHOTOMETRIC
METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION
OF BISOPROLOL FUMARATE
WITH BROMOCRESOL PURPLE
77 IN TABLETS

*V. V. Cherniashova, O. M. Oleshchuk,
Kh. V. Zelenevich, O. O. Pokotylo, A. I. Marchenko*
COMPREHENSIVE ANALYSIS
OF THE MEDICINES' ASSORTMENT
FOR THE SYMPTOMATIC TREATMENT
OF STRESS

*V. V. Cherniashova, O. M. Oleshchuk,
Kh. V. Zelenevich, O. O. Pokotylo, A. I. Marchenko*
COMPREHENSIVE ANALYSIS
OF THE MEDICINES' ASSORTMENT
FOR THE SYMPTOMATIC TREATMENT
OF STRESS
85

Р. Д. Левчук
АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗНА АКТИВНІСТЬ
СИРОВАТКИ КРОВІ В ДИНАМІЦІ
МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ,
УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ
КРОВОВТРАТОЮ

R. D. Levchuk
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY
IN BLOOD SERUM IN THE DYNAMICS
OF MECHANICAL TRAUMA OF VARIOUS
LOCATIONS, COMPLICATED BY ACUTE BLOOD
LOSS
103

ОГЛЯДИ

REVIEWS

А. В. Чорномидз, В. В. Буката, І. Б. Чорномидз
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГЛУТАМАТ-АСПАРТАТНОЇ
СИГНАЛІЗАЦІЇ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ:
МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ, ФІЗІОЛОГІЧНІ
ФУНКЦІЇ, ПАТОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ ТА ШЛЯХИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВПЛИВУ

A. V. Chornomydz, V. V. Bukata, I. B. Chornomydz
THE INTERPLAY OF GLUTAMATE-ASPARTATE
SIGNALING AND THE NITRIC OXIDE SYSTEM:
MOLECULAR MECHANISMS, PHYSIOLOGICAL
FUNCTIONS, PATHOLOGICAL CONSEQUENCES,
AND THERAPEUTIC INTERVENTIONS
113

Л. В. Радецька
РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-ДІЄТИЧНА ТЕРАПІЯ
ЯК ІНСТРУМЕНТ БІОХІМІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ
ОРГАНІЗМУ: ПРЕВЕНТИВНІ,
КЛІНІЧНІ ТА ANTI-AGING ЕФЕКТИ

L. V. Radetska
FASTING AND DIETARY THERAPY
AS A TOOL FOR BIOCHEMICAL REGULATION
OF THE BODY: PREVENTIVE, CLINICAL
AND ANTI-AGING EFFECTS
126

Н. Р. Грицевич¹, Н. С. Нікітіна², Л. І. Степанова², Т. І. Галенова², В. В. Верещака²¹ ЛЬВІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМЕНІ АНДРЕЯ КРУПІНСЬКОГО,² КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ORCID: 0000-0002-9627-2099

ORCID: 0000-0003-4209-5741

ORCID: 0000-0002-8833-9409

ORCID: 0000-0003-2973-2646

ORCID: 0009-0001-0552-1134

ФАКТОРИ РОСТУ ТА IGF-1 α В РАНОВОМУ ЛОЖІ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Вступ. Процес гоєння ран шкіри починається одразу після ураження і є динамічним та складним біологічним процесом. Причини того, що рани не закриваються, загалом досі незрозумілі. У цьому плані найбільшу увагу привертають до себе фактори росту – клас сигнальних молекул, які необхідні для регуляції різноманітних клітинних процесів, зокрема й проліферації, диференціації, ангіогенезу, виживання, запалення та відновлення тканин або фіброзу.

Мета дослідження – з'ясувати концентрації факторів росту у шкірі при загоєнні повношарових вирізаних площинних ран у щурів різної статі із глутамат-індукованим ожирінням за умови їх лікування гелем карбополу з меланіном.

Методи дослідження. Новонароджені самці і самки окремо були рандомізовано розділені на 6 груп. Три групи без ожиріння та три групи із глутамат-індукованим ожирінням. Моделювання ран на спинній поверхні здійснювали під загальним наркозом за допомогою тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг маси тварини. У 6-й групі тварин із глутамат-індукованим ожирінням рани щоденно обробляли гелем карбополу (0,5 %) – універсальним загушувачем для надання розчину желеподібної консистенції (Carborol 980) з меланіном (0,1 %). Рівень факторів росту визначали за допомогою відповідних наборів реактивів, методом непрямого імуноферментного аналізу (ELISA) за стандартним протоколом

Результати й обговорення. Показано, що у щурів контрольної групи із глутамат-індукованими ожирінням концентрація інсуліноподібного фактору росту (IGF) зростає в 1,5 раза щодо контролю без ожиріння. За наявності глутамат-індукованого ожиріння і площинної рани концентрація даного фактору росту зростає в 1,9 раза, а в разі індукованого ожиріння і наявності площинної рани, обробленої меланіном, концентрація даного фактору зростає в 1,7 раза щодо відповідних значень без ожиріння. Концентрації епідермального фактору росту (EGF) за глутамат-індукованого ожиріння теж зростають, як у контролі, так і за наявності площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, в 1,4, 2,2 і 1,6 раза відповідно. Показано, що за глутамат-індукованого ожиріння концентрація факторів росту фібробластів зростає в 1,6 раза щодо контролю. За наявності площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, вона зростає у 2,0 і 1,8 раза відповідно. У самців і самок із глутамат-індукованим ожирінням щоденна обробка ран гелем карбополу з меланіном прискорювала загоєння ран, у цьому процесі задіяні фактори росту (IGF, EGF, FGF, PDGF, TGF, NGF, VEGF), концентрація яких вірогідно зростає щодо контрольних значень без ожиріння.

Висновки. У самців і самок із глутамат-індукованим ожирінням щоденна обробка ран гелем карбополу з меланіном прискорювала загоєння ран і суттєво зменшувала площу уражень упродовж експерименту. У цьому процесі задіяні фактори росту, концентрація яких достовірно зростає.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: глутамат-індуковане ожиріння; повношарові вирізани площинні рани; гель карбополу з меланіном; фактори росту.

ВСТУП. Відомо, що ожиріння, зокрема абдомінальне/вісцеральне ожиріння, є станом підвищеної інсулінорезистентності та хронічного запалення [1], а також значно

порушеного загоєння шкірних ран [2]. У сучасній літературі наголошується, що причини того, що рани не закриваються, загалом досі незрозумілі, а сучасні методи лікування обмежені [3].

Процес гоєння ран шкіри починається одразу після ураження і є динамічним та

складним біологічним процесом, що включає декілька фаз. Початкова фаза – це фаза гемостазу, запалення і міграції тривалістю 2–3 дні від початку травмування. Під час цієї фази відбувається дегрануляція тромбоцитів і мобілізація нейтрофілів до місця ураження, після чого мобілізуються інші лейкоцити, як-от макрофаги, що продукують фактори росту й цитокіни [1; 2].

У цьому плані найбільшу увагу привертають до себе фактори росту. Фактори росту – це клас сигнальних молекул, які необхідні для регуляції різноманітних клітинних процесів, зокрема й проліферації, диференціації, ангиогенезу, виживання, запалення та відновлення тканин або фіброзу [4].

Відомо, що різні фактори росту можуть виконувати різноманітні функції в підтримці належної клітинної проліферації, диференціації, апоптозу та гомеостазу [5; 6].

Інсуліноподібні фактори росту (IGF) 1 та 2 відносять до анаболічних протеїнів, що беруть участь у рості, а також опосередковують виникнення багатьох анаболічних і мітогенних ефектів гормону росту [7; 8]. Було ідентифіковано три різні рецептори IGF: рецептор інсуліну, IGF-1R та IGF-2R [9]. Інсуліновий рецептор та IGF-1R мають приблизно 60 % подібності за структурою амінокислот. IGF-1R відіграє важливу роль у рості та диференціації клітин [10].

Гіперінсулінемія підвищує рівень вільного IGF-1 у сироватці крові та знижує рівень протеїну, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-3), у сироватці крові. Гіперінсулінемія та підвищений рівень IGF-1 безпосередньо призводять до росту епітеліальних і фібробластичних клітин шляхом активації рецепторів [11; 12].

Актуальним є дослідження процесу загоєння за розвитку ожиріння та пошук нових ефективних дерматотропних засобів. Важливо відмітити, що кожний з дерматотропних препаратів діє у визначену фазу ранового процесу, відповідно до його патогенезу. Наявна необхідність у створенні/пошуку препаратів, що діятимуть у всі фази ранового процесу.

Останніми роками зусилля вчених спрямовані на вивчення натуральних біологічно активних сполук, здатних прискорювати гоєння ран і впливати на інші захворювання. Серед них особливе місце належить меланіну [13–15]. Аналіз літератури показує, що перспективними в даному напрямі є препарати на основі меланіну.

Меланіни – це клас органічних сполук поліфенольної природи, які поширені

в живому світі: у рослинах, тваринах, найпростіших і бактеріях, де насамперед виконують роль пігментів, що надають забарвлення всьому живому. У людини меланін міститься в меланоцитах волосяних фолікул і епідермісу шкіри, у райдужній оболонці ока, чорній субстанції мозку й іншому, він є необхідним для пігментації шкіри, захисту шкіри й очей від ультрафіолетового опромінення та радіаційного ураження [13].

Через природне походження меланінів, низький рівень їхньої токсичності вони, як і всі фенольні сполуки, є перспективними для створення засобів для шкіри, що старіє, лікування шкірних захворювань, а також ран різного генезу, опіків [5; 6]. Серед усіх меланінів нашу увагу привернув меланін, продуцентом якого є чорні дріжджеподібні гриби *Pseudonadsoniella brunnea* (штам X1-M), які були висіяні зі зразків вертикальних скель острова Галіндез Аргентинського архіпелагу, де розташована Українська антарктична станція «Академік Вернадський», і які люб'язно були надані нам для досліджень. Було показано, що меланін, продуцентом якого є *Pseudonadsoniella brunnea*, суттєво прискорює загоєння площинно-вирізаных і гнійно-некротичних ран [16; 17]. Проте в літературі відсутні дані про вплив меланіну на рановий процес у щурів різної статі із глутамат-індукованим ожирінням та концентрації факторів росту.

Мета дослідження – з'ясувати концентрації факторів росту у шкірі при загоєнні повношарових вирізаных площинних ран у щурів різної статі із глутамат-індукованим ожирінням за умови їх лікування гелем карбополу з меланіном.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводились на білих нелінійних лабораторних щурах ($n = 64$) віком 4 місяці, відповідно до рекомендацій Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються з дослідними й іншими науковими цілями (Страсбург, 1986 р.), за правилами Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE), а також за рекомендаціями «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (Київ, 2006 р.).

Щури були народжені 8 самками з різницею в 1–2 дні. Новонароджених самців і самок окремо було рандомізовано розділено на 6 груп. 1-ша група – інтактний контроль – група здорових щурів без моделювання ран ($n = 10$); 2-га група – у щурів даної

групи віком 4 місяці моделювали повношарові вирізани площинні рани, які нічим не обробляли ($n = 11$); 3-тя група – у 4-місячних щурів даної групи моделювали повношарові вирізани площинні рани, їх щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном ($n = 11$).

Щурам 4-ї, 5-ї та 6-ї груп на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й і 10-й дні після народження підшкірно вводили розчин глютамату натрію в дозі 4,0 мг/кг [9]. Для створення однакових умов для всіх тварин щурам 1-ї, 2-ї і 3-ї груп у ті самі дні підшкірно вводили фізіологічний розчин у дозі 8 мкг/мл. У контрольних щурів 4-ї групи із глютамат-індукованим ожирінням (далі – ГІО) рани не моделювали ($n = 10$). У 5-й групі тварин із ГІО віком 4 місяці моделювали повношарові вирізани площинні рани, які нічим не обробляли ($n = 11$), а у 6-й групі тварин із ГІО рани щоденно обробляли гелем карбополу (0,5 %) – універсальним загущувачем, для надання розчину желеподібної консистенції (Carbopol 980), з меланіном (0,1 %) ($n = 11$).

Моделювання ран на спинній поверхні здійснювали під загальним наркозом за допомогою тіопенталу натрію в дозі 60 мг/кг маси тварини (Thiopental sodium, Biochemie GmbH/Austria). На 1-й, 3-й, 6-й, 9-й, 14-й, 18-й, 21-й та 24-й дні в усіх групах тварин вимірювали площу ранової поверхні в мм².

У день повного загоєння ранової поверхні тварин зважували, умертвляли під ефірним наркозом, вимірювали назо-анальну довжину для визначення індексу Лі, виділяли та зважували вісцеральний жир. Усіх щурів перевіряли на наявність ожиріння за допомогою індексу Лі. Його розраховували за формулою: кубічний корінь маси тіла (у грамах) / довжину тіла (у сантиметрах). Якщо індекс Лі виявлявся меншим за 0,30, ожиріння було відсутнім. Якщо він дорівнював або був більшим за 0,30, ми констатували ожиріння [18]. У щурів усіх груп вирізали шкіру в ділянках колишнього ранового ложа.

Рівень факторів росту визначали за допомогою відповідних наборів реактивів, методом непрямого імуноферментного аналізу (ELISA), за стандартним протоколом [19]. У лунки мікропланшета вносили по 100 мкл гомогенату шкіри (попередньо розведеного 1:100 в 0,05 М Трис-НСl буфері з рН 7,4), інкубували з відповідними специфічними первинними антитілами (Santa Cruz, USA). Після цього додавали вторинні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Sigma-Aldrich, США). Для появи кольорової реакції додавали о-фенілендіамін з додаванням H_2O_2 (Sigma, USA); реакцію розвивали 7 хв

у темряві за кімнатної температури та зупиняли додаванням 1,5 М H_2SO_4 . Визначення оптичної густини проводили на спектрофотометрі (мікропланшетному рідері) (BioTek, USA) за довжини хвилі 492 нм. Результати виражали в умовних одиницях на 1 мг протеїну (ум. од./мг протеїну).

Результати досліджень піддавали статистичній обробці з використанням методів варіаційної статистики у програмі "Statistica 8.0". Отримані дані тестували на нормальність розподілу за допомогою тесту Шапіро – Вілка. Оскільки результати виявились нормально розподіленими, для порівняння вибірок був використаний t-критерій Стюдента. Результати досліджень представлені як $M + SD$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У результаті проведених досліджень, наведених у таблиці 1, показано, що в щурів контрольної групи із глютамат-індукованими ожирінням концентрація інсуліноподібного фактору росту (далі – IGF) зростає в 1,5 раза щодо контролю без ожиріння. За наявності глютамат-індукованого ожиріння та площинної рани концентрація даного фактору росту зростає в 1,9 раза, а за індукованого ожиріння і наявності площинної рани, обробленої меланіном, концентрація даного фактору зростає в 1,7 раза щодо відповідних значень без ожиріння. Зазначимо, що IGF відіграє ключову роль у рості та розвитку організму, опосередковує більшість фізіологічних ефектів гормону росту в периферичних тканинах, стимулює ріст і розвиток тканин [20; 21].

Концентрації епідермального фактору росту (далі – EGF) за наявності глютамат-індукованого ожиріння теж зростають, як у контролі, так і за площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, в 1,4, 2,2 і 1,6 раза відповідно. EGF – важливий фактор, що стимулює ріст і проліферацію клітин, відіграє важливу роль у регенерації шкіри, продукуванні колагену й еластину, пришвидшує загоєння ран [22].

Фактори росту фібробластів (далі – FGF) належать до родини факторів росту, що беруть участь в ангиогенезі та загоєні ран. Показано, що за наявності глютамат-індукованого ожиріння його концентрація зростає в 1,6 раза щодо контролю. За наявності площинної рани та площинної рани, обробленої меланіном, вона зростає у 2,0 і 1,8 раза відповідно.

Базовий фактор росту фібробластів (далі – b-FGF), також відомий як фактор

Таблиця 1 – Концентрація факторів росту в гомогенаті шкіри щурів із глутамат-індукованим ожирінням ($M \pm SD$)

♂	Контроль	Контроль + площинна рана	Контроль + площинна рана + гель карбополу з меланіном	ГІО	ГІО + площинна рана	ГІО + площинна рана + гель карбополу з меланіном
IGF	30,00 ± 6,18	33,41 ± 7,48	37,45 ± 12,92	45,30 ± 15,91*	62,94 ± 12,07 ^{#, &&&}	63,10 ± 14,80 ^{#, \$\$\$}
EGF	36,90 ± 11,69	35,61 ± 11,03	43,98 ± 15,98	51,47 ± 18,12	77,72 ± 17,69 ^{###, &&&}	71,57 ± 11,64 ^{#, \$\$}
FGF	29,59 ± 6,99	33,00 ± 9,31	38,34 ± 14,65	47,51 ± 15,72**	68,29 ± 12,17 ^{###, &&&}	71,26 ± 11,18 ^{###, \$\$\$}
PDGF	33,67 ± 8,62	37,17 ± 9,25	41,59 ± 17,51	52,21 ± 17,31*	71,66 ± 11,76 ^{#, &&&}	74,81 ± 14,41 ^{#, \$\$}
TGF	31,66 ± 7,97	33,55 ± 7,98	39,41 ± 13,12	53,41 ± 16,56**	69,39 ± 11,87 ^{&&&}	68,74 ± 14,84 ^{\$\$\$}
NGF	7,96 ± 1,60	3,53 ± 0,89 ^{***}	6,10 ± 3,07 [^]	7,86 ± 2,60	8,03 ± 2,91 ^{&&}	6,31 ± 1,71
VEGF	14,40 ± 4,41	6,00 ± 1,58 ^{**}	13,19 ± 5,52 ^{^^}	14,84 ± 4,51	15,35 ± 4,98 ^{&}	11,39 ± 4,84

$M \pm SD$, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, порівняно з контролем; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$, порівняно із щурами із глутамат-індукованим ожирінням. && – $p < 0,01$; &&& – $p < 0,001$, порівняно із групою контроль + рана; \$ – $p < 0,05$; \$\$ – $p < 0,01$; \$\$\$ – $p < 0,001$, порівняно із групою контроль + рана + меланін; @ – $p < 0,05$, порівняно із групою ГІО + рана; ^ – $p < 0,05$, порівняно із групою контроль + рана.

росту фібробластів 2, або FGF- β , продукується ендотеліальними клітинами та фібробластами та впливає на фібробласти й ендотеліальні клітини. Як і інші члени родини FGF, b-FGF відіграє важливу роль у рості клітин, відновленні тканин і ангиогенезі. Виявлено, що b-FGF є найпотужнішим фактором стимуляції росту серед інших, що ін'єкція b-FGF спричиняє незначне набрякове утворення гранульованої тканини [23].

Повідомлялось також, що b-FGF збільшує кількість фібробластів шкіри людини (далі – HDF) [24]. Ця проліферація, індукована b-FGF, пригнічувалася інгібітором Jun N-кінцевої кінази (далі – JNK) SP600125 та інгібіторами мітоген-активованої протеїнкінази (далі – MEK) PD98059 та U0126. Окрім того, b-FGF підвищував рівні фосфорилування позаклітинної сигнально-регульованої кінази 1/2 (ERK1/2) та Jun N-кінцевої кінази 1 (JNK1). Обробка ERK1, ERK2 або JNK1 siRNA значно пригнічувала b-FGF-індуковану проліферацію. Автори показали, що шляхи ERK1/2 та JNK відіграють важливу роль у b-FGF-опосередкованому ефекті в HDF. Окрім того, було зроблено висновок, що контроль сигналізації ERK1/2 та/або JNK може забезпечити новий терапевтичний засіб для лікування хронічних виразок шкіри [24].

Фактор росту тромбоцитів (далі – PDGF) є одним із багатьох факторів росту, які регулюють ріст і поділ клітин. Показано, що за наявності ГІО, ГІО і площинної рани, а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном, його концентрація зростає в 1,5, 1,9 та 1,8 раза щодо контролів.

Відомо, що трансформувальний фактор росту – бета (TGF- β) – білок (представник цитокінів), що контролює проліферацію, клітинне диференціювання та інші функції.

У нормальних клітинах TGF- β діє через свій сигнальний шлях, блокує клітинний цикл на G1-стадії, зупиняє, таким чином, проліферацію [25]. Нами показано, що за наявності ГІО, ГІО і площинної рани, а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном, його концентрація зростає в 1,7, 2,0 та 1,7 раза щодо контрольних значень.

Концентрація фактору росту нервів (NGF) за наявності ГІО достовірно зростає тільки в разі площинної рани, у 2,3 раза. Зауважимо, що NGF – білок, що за функціями належить до інгібіторів протеаз, факторів росту, інгібіторів металоферментів. Він відіграє ключову роль у розвитку, підтримці життєздатності та функціонуванні окремих нейронів. Його дисфункція пов'язана з різними захворюваннями, зокрема й хронічним болем [26].

Фактор росту ендотелію судин (далі – VEGF) є підсімейством факторів росту. Його концентрація теж достовірно зростає у 2,5 раза тільки за наявності площинної рани. Відомо, що цей фактор стимулює утворення нових кровоносних судин (ангиогенез). Його основні функції включають створення судин під час ембріонального розвитку та після травм, а також забезпечення колатерального кровообігу [27].

Фактор, що індукується гіпоксією – 1-альфа (далі – HIF-1 α) не належить до факторів росту. Однак він відіграє центральну роль у регуляції метаболізму, сприяє ангиогенезу, регулює регенеративні процеси [28]. Показано, що його концентрація за ГІО теж зростає (рис. 1).

Так, за наявності ГІО, ГІО і площинної рани, а також ГІО та площинної рани, обробленої меланіном, його концентрація зростає в 1,4, 1,9 та 1,5 раза щодо контролю. Відомо, що цей білок є субодиницею

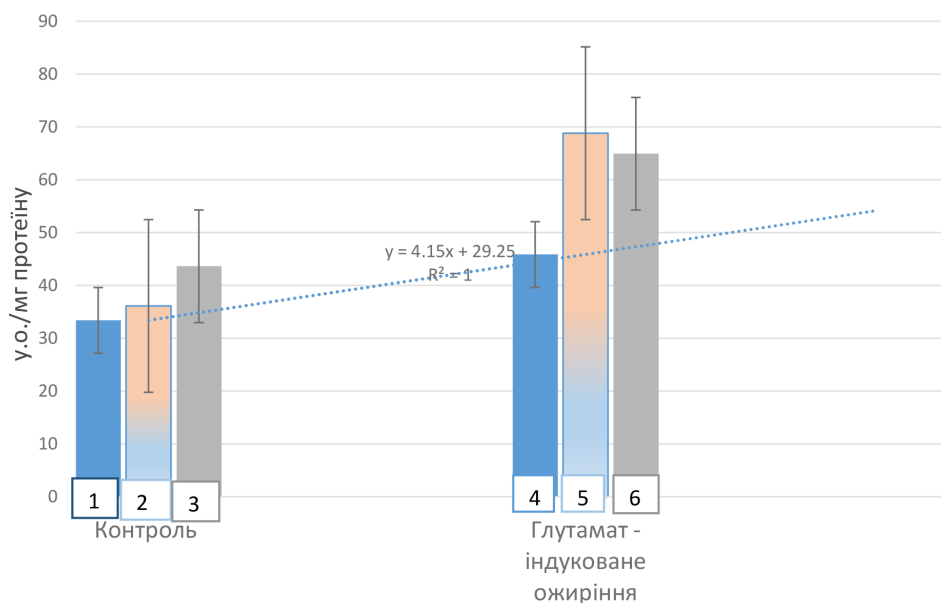


Рис. 1. Концентрація HIF-1α в гомогенаті шкіри щурів із глутамат-індукованим ожирінням (M ± SD).

1 – інтактний контроль – група здорових щурів без моделювання ран; 2 – група щурів із моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які нічим не обробляли; 3 – група щурів із моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном; 4 – група контрольних щурів із ГІО без моделювання ран; 5 – група тварин із ГІО і моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які нічим не обробляли; 6 – група тварин із ГІО та моделюванням повношарових вирізаних площинних ран, які щоденно обробляли гелем карбополу з меланіном

гетеродимерного фактору транскрипції. Він вважається основним регулятором транскрипції, клітинної та прогресуючої відповіді на гіпоксію [29]. Бере участь у таких біологічних процесах, як ангиогенез і еритропоез, що забезпечує доступ кисню до гіпоксичних тканин [30]. Упродовж процесу гоєння ран численні фактори росту відіграють роль у контролі проліферації і диференціації клітин.

ВИСНОВКИ. У щурів обох статей із глутамат-індукованим ожирінням порушувався процес загоєння повношарових вирізаних площинних ран. Гель карбополу з меланіном справляв виражену дерматотропну дію, яка супроводжувалась достовірним зростанням факторів росту – IGF, EGF, FGF, PDGF, TGF, NGF, VEGF.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ:

МОН України фінансував виконання прикладного дослідження «Розробка нових м'яких пов'язок та методик їх застосування при лікуванні ран».

Номер державної реєстрації: 0118U002056; власні кошти.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ Credit:

Грицевич Н. Р. – концептуалізація, дослідження, написання – оригінальний проєкт, перегляд і редагування;

Степанова Л. І. – методологія;

Нікітіна Н. С. – формальний аналіз;

Галенова Т. І. – дослідження;

Верещака В. В. – адміністрування проєкту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Guo S., Dipietro L. A. Factors affecting wound healing. *J. DENT. RES.* 2010. V. 89. P. 219–29. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Reinke J. M., Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012. № 49. P. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Hameedaldeen A., Liu J., Batres A., Graves G. S., Graves D. T. FOXO1, TGF-beta regulation and wound

healing. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15. P. 16257–16269. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150916257>

- Matwiejuk M., Myśliwiec H., Chabowski A., Flisiak I. An Overview of Growth Factors as the Potential Link between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 2023. V. 13. № 1. P. DOI: [10.3390/jcm13010109](https://doi.org/10.3390/jcm13010109).

- Wang X.-R., Wang W.-J., Yu X., Hua X., Ouyang F., Luo Z.-C. Insulin-Like Growth Factor Axis Biomarkers and Gestational Diabetes Mellitus : A Systematic Review and

- Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2019. № 10. P. 444. DOI: 10.3389/fendo.2019.00444
6. Wang Z., Wang Y., Bradbury N., Bravo C. G., Schnabi B., Di Nardo A. Skin wound closure delay in metabolic syndrome correlates with SCF deficiency in keratinocytes. *Sci Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 21732. DOI: 10.1038/s41598-020-78244-y
7. Keleş M., Tırkeli M. İnsülin benzeri büyüme faktör sistemi ve kanser. *Tip Araştırmaları Dergisi.* 2005. № 3. P. 39–43.
8. Altas A., Kuzu F., Arpacı D., Unal M., Can M., Barut F., Kokturk F., Ilikhan S. U., Bayraktaroglu T. The Clinical Values of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Blood and Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol.* 2017. № 2017. P 3145234. DOI: 10.1155/2017/3145234.
9. Zolak R. İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı proteinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.* 2007. № 3. P. 10–17.
10. Harbili S. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tip Dergisi.* 2008. № 18. P. 177–184.
11. Tamega A. A., Aranha A. M. P., Guiotoku M. M., et al. Associação entre acrocardons e resistência a insulina. *An Bras Dermatol.* 2010. V. 85. № 1. P. 25–31.
12. Maaran A. T., Prathiba P. Acanthosis nigricans and skin tags as markers of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2020. V. 7. № 6. P. 270–274. DOI: 10.18410/jebmh/2020/57
13. Solano F. Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules.* 2020. V. 25. № 7. P. 1537. DOI: 10.3390/molecules25071537
14. Agrawal M. Natural polyphenols based new therapeutic avenues for advanced biomedical applications. *Drug Metabolism Reviews.* 2015. V. 47. № 4. P. 1–11.
15. Taburets O. V., Morgaienko O. O., Kondratyuk T. O., Beregova T. V., Ostapchenko L. I. The Effect of “Melanin-Gel” on the Wound Healing. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS).* 2016. V. 7. № 3. P. 2031–2038.
16. Diaz D. F. Z., Busch L., Kroger M., Klein A. L., Lohan S. B., et al. Significance of melanin distribution in the epidermis for the protective effect against UV light. *Scientific Reports.* 2024. V. 14. P. 3488.
17. Табурець О. В., Грінченко О. О., Дворщенко К. О., Верещак В. В., Остапченко Л. І. Вплив меланіну на прооксидантно-оксидантний гомеостаз у сироватці крові за умов різаної рани шкіри шурів. *Вісник проблем біології та медицини.* 2017. № 1. С. 191–196.
18. Bernardis L. L., Patterson B. D. Correlation between “Lee index” and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968. № 40. P. 527–528.
19. Crowther J. R. The ELISA Guidebook. Totowa, New Jersey : Humana Press Inc., 2001, 436 p.
20. Bartke A. Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health.* 2019. V. 37. № 1. P. 19–30. DOI: 10.5534/wjmh.180018
21. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Molecular Pathology.* 2001. V. 54. № 5. P. 311–316. DOI: 10.1136/mp.54.5.311
22. Tito C., Masciarelli S., Calotti G., Fazi F. EGF receptor in organ development, tissue homeostasis and regeneration. *Journal of Biomedical Science.* 2025. V. 32. P. 6952.
23. Takehara K. Growth regulation of skin fibroblasts. *Journal of Dermatological Science.* 2000. № 1. P. S70–S77.
24. Mokito T., Jinnin M., Muchemwa F. C., et al. Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation of human dermal fibroblasts via the ERK1/2 and JNK pathways. *British Journal of Dermatology.* 2010. V. 162. № 4. P. 717–723. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09581.x
25. Massague J. How cells read TGF- β signals. *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.* 2000. № 1. P. 169–178.
26. Kale A., Joshi S., Pillai A., Naphade N., Raju M., Nasrallah Mahadik S. P. Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naive psychotic patients. *Schizophrenia Research.* 2009. V. 115. №№ 2–3. P. 209–214. DOI: 10.1016/j.schres.2009.07.022
27. Amo Y., Masuzawa M., Hamada Y., Katsuoka K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *British Journal of Dermatology.* 2004. V. 150. № 1. P. 160–161. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05751.x
28. Pagani A., Kirsch B.M., Hopfner U., Aitzetmueller M. M., Brett E. A., Thor D., Mela P., Machens H. G., Duscher D. Deferiprone Stimulates Aged Dermal Fibroblasts Via HIF-1 α Modulation. *Aesthetic Surgery Journal.* 2020. V. 41. № 4. P 514–524. DOI: 10.1093/asj/sjaa142
29. Iyer N. V., Kotch L. E., Agani F., Leung S. W., Laughner E., Wenger R. H., Gassmann M., Gearhart J. D., Lawler A. M., Yu A. Y., Semenza G. L. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes & Development.* 1998. V. 12. № 2. P. 149–162. DOI: 10.1101/gad.12.2.149
30. Lee J. W., Bae S. H., Jeong J. W., Kim S. H., Kim K. W. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental and Molecular Medicine.* 2004. V. 36. № 1. P. 1–12. DOI: 10.1038/emm.2004.1

REFERENCES

- Guo, S., & Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 89, 219–229. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>.
- Reinke, J.M., & Sorg, H. (2012). Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 49, 35–43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Hameedaldeen, A., Liu, J., Batres, A., Graves, G. S., & Graves, D. T. (2014). FOXO1, TGF-beta regulation and wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 16257–16269. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150916257>
- Matwiejuk, M., Myśliwiec, H., Chabowski, A., & Flisiak, I. (2023). An Overview of Growth Factors as the Potential Link between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Clin Med.* 13 (1), 109. 10.3390/jcm13010109
- Wang, X.-R., Wang, W.-J., Yu, X., Hua, X., Ouyang, F., & Luo, Z.-C. (2019). Insulin-Like Growth Factor Axis Biomarkers and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 10, 444. DOI: 10.3389/fendo.2019.00444
- Wang, Z., Wang, Y., Bradbury, N., Bravo, C.G., Schnabi, B., & Di Nardo, A. (2020). Skin wound closure delay in metabolic syndrome correlates with SCF deficiency in keratinocytes. *Sci Rep.* 10 (1), 21732. DOI: 10.1038/s41598-020-78244-y
- Keleş, M., & Türkeli, M. (2005). İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi ve kanser. *Tip Araştırmaları Dergisi*, 3, 39–43.
- Altas, A., Kuzu, F., Arpacı, D., Unal, M., Can, M., Barut, F., Kokturk, F., Ilikhan, S.U., & Bayraktaroglu, T. (2017). The Clinical Values of Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels in Blood and Thyroid Nodules. *Int J Endocrinol.* 2017, 3145234. DOI: 10.1155/2017/3145234
- Zolak, R. (2007). İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 3, 10–17.
- Harbili, S. (2008). İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF): Egzersiz metabolizması ve kas dokusu üzerine etkileri. *Genel Tip Dergisi*, 18, 177–184.
- Tamega, A. A., Aranha, A. M. P., & Guiotoku, M. M., et al. (2010). Associação entre acrocordons e resistência a insulina. *An Bras Dermatol.* 85 (1), 25–31.
- Maaran, A. T., & Prathiba, P. (2020). Acanthosis nigricans and skin tags as markers of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. *J. Evid. Based Med. Health.* 7 (6), 270–274. DOI: 10.18410/jebmh/2020/57
- Solano, F. (2020). Photoprotection and Skin Pigmentation: Melanin-Related Molecules and Some Other New Agents Obtained from Natural Sources. *Molecules.* 25 (7), 1537. DOI: 10.3390/molecules25071537
- Agrawal, M. (2015). Natural polyphenols based new therapeutic avenues for advanced biomedical applications. *Drug Metabolism Reviews.* 47 (4), 1–11.
- Taburets, O. V., Morgaienko, O. O., Kondratyuk, T. O., Beregova, T. V., & Ostapchenko, L. I. (2016). The Effect of "Melanin-Gel" on the Wound Healing. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (RJPBCS)*, 7 (3), 2031–2038.
- Diaz, D. F. Z., Busch, L., Kroger, M., Klein, A. L., & Lohan, S. B., et al. (2024). Significance of melanin distribution in the epidermis for the protective effect against UV light. *Scientific Reports*, 14, 3488.
- Taburets, O. V., Hrinchenko, O. O., Dvorshchenko, K. O., Vereshchaka, V. V., & Ostapchenko, L. I. (2017). Vplyv melaninu na prooksydantno-oksydantnyi homeostaz u syrovatki krvi za umov rizadoi rany shkiry shchuriv [Effect of melanin on prooxidant-antioxidant homeostasis in blood serum under conditions of incised skin wound in rats]. *Visnyk problem biologii ta medytsyny*, (1), 191–196. [in Ukrainian].
- Bernardis, L. L., & Patterson, B. D. (1968). Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 40, 527–528.
- Crowther, J. R. (2001). The ELISA Guidebook. Totowa, New Jersey : Humana Press, 436 p.
- Bartke, A. (2019). Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health.* 37 (1), 19–30. DOI: 10.5534/wjmh.180018
- Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Molecular Pathology.* 54 (5), 311–316. DOI: 10.1136/mp.54.5.311
- Tito, C., Masciarelli, S., Calotti, G., & Fazi, F. (2025). EGF receptor in organ development, tissue homeostasis and regeneration. *Journal of Biomedical Science.* 32, 6952.
- Takehara, K. (2000). Growth regulation of skin fibroblasts. *Journal of Dermatological Science.* 1, S70–S77.
- Mokito, T., Jinnin, M., & Muchemwa, F. C., et al. (2010). Basic fibroblast growth factor stimulates the proliferation of human dermal fibroblasts via the ERK1/2 and JNK pathways. *British Journal of Dermatology.* 162 (4), 717–723. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09581.x
- Massague, J. (2009). How cells read TGF- β signals. *Nature rev. Mol. Cell. Biol.* 1, 169–178.
- Kale, A., Joshi, S., Pillai, A., Naphade, N., Raju, M., Nasrallah, H., & Mahadik S. P. (2009). Reduced cerebrospinal fluid and plasma nerve growth factor in drug-naïve psychotic patients. *Schizophrenia Research.* 115 (2–3), 209–214. DOI: 10.1016/j.schres.2009.07.022
- Amo, Y., Masuzawa, M., Hamada, Y., & Katsuoka, K. (2004). Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *British Journal of Dermatology.* 150 (1), 160–161. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05751.x
- Pagani, A., Kirsch, B.M., Hopfner, U., Aitzetmueller, M. M., Brett, E. A., Thor, D., Mela, P., Machens, H.G., & Duscher, D. (2020). Deferiprone Stimulates Aged Dermal Fibroblasts Via HIF-1 α Modulation. *Aesthetic Surgery Journal.* 41 (4), 514–524. DOI: 10.1093/asj/sjaa142
- Iyer, N. V., Kotch, L. E., Agani, F., Leung, S. W., Laughner, E., Wenger, R. H., Gassmann, M., Gearhart, J. D., Lawler, A. M., Yu, A. Y., & Semenza, G. L. (1998). Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes & Development.* 12 (2), 149–162. DOI: 10.1101/gad.12.2.149
- Lee, J. W., Bae, S. H., Jeong, J. W., Kim, S. H., & Kim K. W. (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Experimental and Molecular Medicine.* 36 (1), 1–12. DOI: 10.1038/em.2004.1. PMID 15031665

Адреса для листування: hrytsevych@gmail.com

CONTENT OF GROWTH FACTORS AND HIF-1A IN THE WOUND BED OF RATS WITH METABOLIC SYNDROME

Summary

Introduction. The process of skin wound healing begins immediately after injury and is a dynamic and complex biological process. The reasons why wounds do not close are still largely unclear. In this regard, growth factors, a class of signaling molecules that are essential for the regulation of a variety of cellular processes, including proliferation, differentiation, angiogenesis, survival, inflammation, and tissue repair or fibrosis, have attracted the most attention.

The Aim of the Study. To determine the concentrations of growth factors in the skin during the healing of full-thickness excisional flat wounds in rats of different sexes with glutamate-induced obesity, provided that they were treated with carbopol gel with melanin.

Research Methods. Newborn males and females were randomly divided into 6 groups. Three groups – non-obese and three groups with glutamate-induced obesity. Simulation of wounds on the dorsal surface was performed under general anesthesia using sodium thiopental at a dose of 60 mg/kg of animal weight. In the 6th group of animals with glutamate-induced obesity, wounds were treated daily with carbopol gel (0,5 %) – a universal thickener to give a solution a jelly-like consistency (Carbopol 980) with melanin (0,1 %). The level of growth factors was determined using the appropriate reagent sets by indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to a standard protocol.

Results and Discussion. It was shown that in control rats with glutamate-induced obesity, the concentration of insulin-like growth factor (IGF) increases 1.5 times compared to non-obese controls. In glutamate-induced obesity and the presence of a planar wound, the concentration of this growth factor increases by 1,9 times, and in induced obesity and the presence of a planar wound treated with melanin, the concentration of this factor increases by 1,7 times compared to the corresponding values without obesity. Epidermal growth factor (EGF) concentrations in glutamate-induced obesity also increase, both in control and in flat wound and flat wound treated with melanin, by 1,4, 2,2, and 1,6 times, respectively. It has been shown that in glutamate-induced obesity, the concentration of fibroblast growth factors increases 1,6 times compared to control. In a flat wound and a flat wound treated with melanin, it increases by 2,0 and 1,8 times, respectively. In males and females with glutamate-induced obesity, daily wound treatment with carbopol gel with melanin accelerated wound healing, and this process involved growth factors, the concentration of which significantly increased relative to non-obese controls.

Conclusions. In males and females with glutamate-induced obesity, daily wound treatment with carbopol gel with melanin accelerated wound healing and significantly reduced the area of lesions throughout the experiment. Growth factors are involved in this process, the concentration of which increases significantly.

KEY WORDS: glutamate-induced obesity; full-thickness excised planar wounds; carbopol gel with melanin; growth factors.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2025

Стаття прийнята 18.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



С. Б. Крамар^{1,2}, Д. В. Литвинюк¹, І. Я. Андрійчук¹, З. М. Небесна¹

¹ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

² НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ТА МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (INSERM) U1297 – УНІВЕРСИТЕТ ТУЛУЗИ,

ORCID: 0000-0003-3654-4950

ORCID: 0009-0000-5411-2612

ORCID: 0000-0002-3354-7032

ORCID: 0000-0002-6869-0859

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ У ТИМУСІ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІНДУКОВАНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Вступ. Онкологічні захворювання залишаються однією із провідних причин смертності у світі. Одним із ключових чинників, що сприяють ініціації та прогресуванню неопластичного процесу, є оксидативний стрес. Тимус, як центральний орган Т-лімфопоезу, особливо чутливий до змін оксидативного статусу, а дослідження стану антиоксидантних ферментів у цьому органі як показника системної відповіді організму на розвиток пухлинного процесу набуває значної актуальності.

Мета дослідження – визначити зміни активності супероксиддисмутази і КТ в тимусі білих інтактних щурів і у тварин із моделлю N,N-диметилгідразин-індукованого канцерогенезу.

Методи дослідження. Дослідження виконано на 98 білих безпородних щурах-самцях.

Тварини були розподілені на групи: I – інтактні тварини; II – тварини, яким індукували колоректальний рак шляхом ін'єкції N,N-диметилгідразину гідрохлориду. Тривалість індукування становила 210 днів, тварин виводили з експерименту кожні 30 днів з метою простеження динаміки змін (7 етапів дослідження). Активність супероксиддисмутази в гомогенаті тимуса визначали за здатністю ферменту пригнічувати відновлення нітротетразолію синього. Каталазну активність оцінювали спектрофотометрично на основі здатності пероксиду водню розкладатися на воду та кисень і утворювати зі сполукою амонію молібдату стабільний жовтий комплекс. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали із застосуванням двовибіркового незалежного двостороннього t-критерію Стьюдента та за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з постхок-тестом Тьюкі.

Результати й обговорення. У гомогенаті тимуса інтактних щурів встановлено поступове зниження активності супероксиддисмутази й каталази, яке переважно не досягало статистичної значущості між послідовними термінами, але виявляло достовірне зменшення щодо вихідного рівня на пізніх етапах експерименту. За умов N,N-диметилгідразин-індукованого канцерогенезу спостерігали ранні адаптаційні коливання супероксиддисмутази з подальшим прогресивним її пригніченням, що досягало 43,55 % на 210-ту добу. Каталаса виявила вищу чутливість до дії канцерогену: достовірне зниження її активності фіксували вже зі 120-ї доби, а максимальне пригнічення становило 39,79 % на завершальному етапі досліду.

Висновки. Розвиток неопластичного процесу супроводжується глибоким дисбалансом ферментативної ланки антиоксидантної системи тимуса, який проявляється виснаженням супероксиддисмутази й особливо каталази, що може посилювати оксидативний стрес та призводити до порушення імунорегуляторної функції тимуса в умовах канцерогенезу, що прогресує.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: супероксиддисмутаза; каталаза; тимус; N,N-диметилгідразин гідрохлорид; канцерогенез.

ВСТУП. Онкологічні захворювання залишаються однією із провідних причин смертності у світі [1]. Одним із ключових чинників, що сприяють ініціації та прогресуванню неопластичного процесу, є оксидативний стрес [2–4]. Баланс між продукцією активних форм кисню (далі – АФК) і системою антиоксидантного захисту є надзвичайно важливим у підтриманні клітинного гомеостазу та

нормального функціонування імунних органів [3; 5].

Тимус, як центральний орган Т-лімфопоезу, особливо чутливий до змін оксидативного статусу: надмірна генерація АФК призводить до ушкодження клітинних компонентів і може сприяти функціональній дисфункції органа [6]. Інволюція тимуса спостерігається як у межах природного старіння, так і за умов різних патологічних станів, що супроводжується системним запаленням, імуносупресією та посиленням оксидативним

стресом, що зрештою порушує морфоархітектуру органа [6–8].

Супероксиддисмутаза (далі – СОД) та каталаза (далі – КТ) становлять критичні ланки ферментного захисту: СОД каталізує дисмутацію супероксид-аніона (O_2^-) до H_2O_2 , тоді як КТ швидко розкладає H_2O_2 до води й кисню, зменшуючи утворення більш реактивних радикалів. Зміни їхньої активності є інформативними біохімічними маркерами оксидативного навантаження і клітинної адаптації до стресу [3; 9; 10]. У зв'язку із цим дослідження стану антиоксидантних ферментів у тканині тимуса як показника системної відповіді організму на розвиток пухлинного процесу набуває значної актуальності.

Попри наявність численних робіт, присвячених ролі оксидативного стресу в канцерогенезі загалом, особливості динаміки активності СОД і КТ саме у тканині тимуса за N,N-диметилгідрозин-індукованого канцерогенезу залишаються не досить вивченими.

Мета роботи – визначити зміни активності СОД і КТ в тимусі білих інтактних щурів і у тварин із моделлю N,N-диметилгідрозин-індукованого канцерогенезу. Отримані дані дозволяють уточнити роль ферментної антиоксидантної системи як у віковому аспекті, так і в умовах патологічних процесів, пов'язаних із пухлинною прогресією.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконано на 98 білих безпородних щурах-самцях масою тіла 210 ± 5 г. Тварин утримували у стандартних умовах виварію. Усі маніпуляції із тваринами протягом усього експерименту відповідали міжнародним вимогам і були акредитовані Комітетом з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 75 від 1 листопада 2023 р.). Усі експерименти проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших медичних цілей».

Дане дослідження є частиною науково-дослідної роботи «Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена Bcl-2 на стан протипухлинного імунітету та за корегування впливу наноматеріалів», яка фінансувалася Міністерством охорони здоров'я України (грант № 0119U002307), а також є фрагментом ініціативної НДР «Морфологічні та метаболічні аспекти канцерогенезу» (№ 0123U100070).

Тварини були розподілені на групи: I (інтактні) – інтактні тварини, яким

проводили ін'єкції 0,9 % NaCl; II (ДМГ) – тварини, яким індукували колоректальний рак шляхом ін'єкції N,N-диметилгідрозину гідрохлориду (далі – ДМГ) (DMH, Sigma-Aldrich Chemie (Японія)) (підшкірні ін'єкції в міжлопаткову область у дозі 7,2 мг/кг/тиждень). Тривалість індукування становила 210 днів, тварин виводили з експерименту кожні 30 днів із метою простеження динаміки змін (7 етапів дослідження). Через 30 тижнів уведення N,N-диметилгідрозину дигідрохлориду (ДМГ) у всіх тварин II групи гістологічно підтверджено аденокарциному товстої кишки *in situ*.

Активність супероксиддисмутази в гомогенаті тимуса визначали згідно із загальноприйнятою методикою [11]. Суть методу полягає у здатності ферменту пригнічувати відновлення нітротетразолію синього.

Каталазну активність у гомогенаті тимуса оцінювали спектрофотометрично. Метод ґрунтується на здатності пероксиду водню розкладатися на воду та кисень і утворювати зі сполукою амонію молібдату стабільний жовтий комплекс [11].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (σ) та похибки середнього (m). Для оцінювання достовірності різниць між середніми значеннями у групах застосовували двовибірковий незалежний двосторонній t-критерій Стьюдента. Динамічні зміни показників у межах кожної групи аналізували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з постхок-тестом Тьюкі для порівняння з попереднім терміном експерименту. Різницю вважали статистично достовірною за значення $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Біохімічні дослідження активності СОД у гомогенаті тимуса інтактних тварин показали поступове зниження цього показника протягом усього періоду спостереження. Під час порівняння між кожним наступним терміном рівень активності СОД не зазнавав достовірно значущого зниження. Натомість, порівняно з вихідним значенням (30-та доба) встановлено достовірне зниження активності СОД на 150-ту добу ($p < 0,05$), яке прогресувало до 180-ї ($p < 0,0001$) та 210-ї діб ($p < 0,0001$). Максимальне зниження активності СОД – на 28 % порівняно із 30-ю добою – зареєстровано на 210-ту добу експерименту (рис. 1).

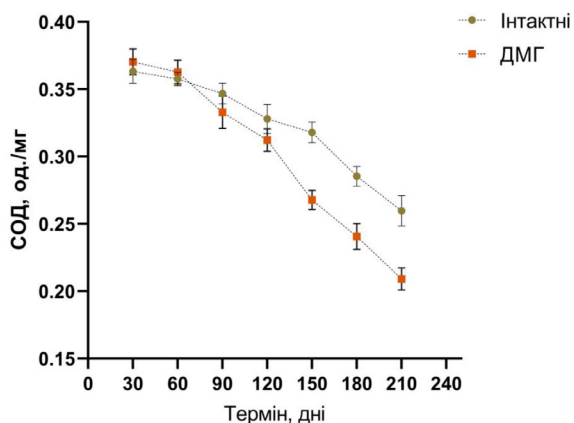


Рис. 1. Динаміка змін активності супероксиддисмутазу в гомогенатах тимуса піддослідних тварин

Ці дані узгоджується з концепцією вікової інволюції тимуса, де накопичення реактивних форм кисню (АФК) через ослаблення антиоксидантного захисту призводить до оксидативного стресу, апоптозу тимоцитів та дегенерації стромы органа [12]. Зниження активності СОД, як первинного ферменту, що нейтралізує супероксид-аніон (O_2^-), є раннім маркером такого дисбалансу, сприяє подальшому пошкодженню ДНК, ліпідів та білків у клітинах тимуса [13].

За умов індукованого N,N-диметилгідразином колоректального канцерогенезу в гомогенаті тимуса білих щурів на 30-ту та 60-ту доби експерименту відзначали незначуще підвищення активності СОД порівняно з інтактною групою. Подібні коливання описано як адаптаційні реакції у відповідь на зростання рівня супероксид-аніона (O_2^-) і активацію ферментативної детоксикації за умов початкової дії хімічних канцерогенів [14]. На 90-у та 120-у добу зафіксовано помірне зниження показника – на 3,98 та 4,79 % відповідно. Надалі виявлено вже достовірне зменшення супероксиддисмутазної активності, яке становило 15,79 % ($p < 0,001$) на 150-у добу, 15,70 % ($p < 0,01$) на 180-у добу, 19,52 % ($p < 0,01$) на 210-й день експерименту, порівняно з відповідними термінами інтактного контролю (див. рис. 1), що є характерною ознакою хронічного оксидативного стресу, що супроводжує канцерогенез [15].

Аналіз динаміки змін у межах групи з індукуванням неопластичного процесу показав, що достовірне зниження активності СОД щодо попереднього терміну спостерігалось лише на 150-ту добу експерименту ($p < 0,05$). Водночас порівняння з вихідним значенням (30-та доба) засвідчило, що

достовірне зменшення активності ферменту в гомогенаті тимуса відбувалося зі 120-ої доби ($p < 0,001$) та значуще прогресувало до термінального етапу експерименту зі зниженням на 43,55 % ($p < 0,0001$) на 210-ту добу досліду.

Дослідження активності каталази (КТ) у гомогенаті тимуса інтактної групи тварин показало помірне, але статистично незначуще зниження цього показника на кожному наступному етапі експерименту. Аналіз динаміки щодо вихідного значення (30-та доба) встановив достовірне його зменшення, яке спостерігалось зі 180-ої доби – на 12,60 % ($p < 0,01$), тоді як на 210-ту добу активність КТ знижувалася вже на 17,38 % ($p < 0,001$) (рис. 2). Це може вказувати на дисбаланс антиоксидантного захисту, особливо в контексті високої метаболічної активності тимуса, яка генерує значну кількість АФК під час Т-лімфопоезу. Дослідження на мишах демонструють, що стромальний дефіцит КТ прискорює інволюцію тимуса, спричиняє передчасне старіння через оксидативні пошкодження, це явище посилюється з віком, призводячи до фіброзу та зменшення об'єму кортикальної речовини органа [16]. Дефіцит каталази корелює з підвищенням рівня H_2O_2 та запальних маркерів у тимусі, що сприяє системній імуносупресії та зниженню продукування наївних Т-клітин [17].

В умовах розвитку неопластичного процесу у тварин другої дослідної групи зафіксовано статистично значуще ($p < 0,05$) зниження активності КТ у гомогенаті тимуса на 120-ту добу досліду порівняно з відповідним терміном у тварин інтактної групи. Тенденція статистично достовірного зменшення активності даного ферменту щодо відповідних інтактних показників зберігалася до

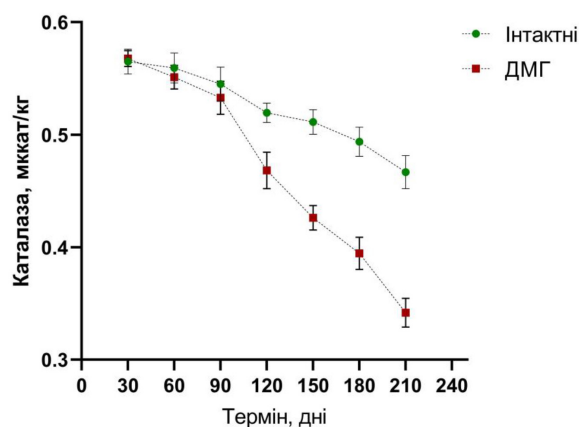


Рис. 2. Динаміка змін активності каталази в гомогенатах тимуса піддослідних тварин

завершення досліджу і на 210-ту добу становила 26,76 % ($p < 0,0001$) (див. рис. 2). Оскільки каталаза забезпечує детоксикацію H_2O_2 , її зниження призводить до різкого посилення оксидативного ушкодження клітин [10].

Аналіз динаміки активності КТ у межах групи з N,N-диметилгідрозин-індукованим розвитком колоректального раку показав достовірне її зниження щодо вихідного значення (30-та доба): зі 120-ї доби активність була меншою на 17,54 % ($p < 0,0001$) із подальшим зростанням різниці до 39,79 % ($p < 0,0001$) на завершальному терміні досліджу (210-та доба). Статистично значуще зниження порівняно з попереднім терміном було відмічено лише на 120-ту добу ($p < 0,05$) (див. рис. 2). Більш глибоке пригнічення КТ порівняно із СОД узгоджується з літературними даними, де саме КТ виявляється одним із найчутливіших ферментів до хронічного канцерогенного та запального навантаження [10; 18]. Це може свідчити, що детоксикація H_2O_2 стає критично порушеною, і тимус переходить у стан оксидативного виснаження.

ВИСНОВКИ. Отже, біохімічно встановлено, що активність супероксиддисмутази та каталази в гомогенаті тимуса білих щурів зазнає прогресивних змін як в інтактних тварин, так і за умов N,N-диметилгідрозин-індукованого канцерогенезу.

У контрольних тварин виявлено поступове зниження активності обох ферментів, що відображає природні віково-зумовлені зміни антиоксидантного статусу тимуса.

Розвиток неопластичного процесу супроводжується глибоким дисбалансом ферментативної ланки антиоксидантної системи тимуса, який проявляється виснаженням СОД і особливо КТ, що може посилювати оксидативний стрес та призводити до порушення імунорегуляторної функції тимуса в умовах канцерогенезу, що прогресує.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel R. L., Giaquinto A. N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024. 74 (1). P. 12–49.
2. Reuter S., Gupta S. C., Chaturvedi M. M., Aggarwal B. B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free radical biology & medicine*. 2010. 49 (11). P. 1603–1616.

Встановлено, що в умовах канцерогенезу початкове короткочасне підвищення активності СОД у гомогенаті тимуса змінюється стійким зниженням, яке досягає максимального пригнічення на термінальних етапах експерименту. Активність КТ в органі виявляє вищу чутливість до канцерогенного впливу: достовірне зменшення її рівня реєструється вже зі 120-ї доби та надалі посилюється до завершення досліджу.

ДЖЕРЕЛО ФІНАНСУВАННЯ: частину дослідження виконано в межах держбюджетної науково-дослідної роботи «Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена Bcl-2 на стан протипухлинного імунітету та при корегуючому впливі наноматеріалів» (грант № 0119U002307), фінансованої Міністерством охорони здоров'я України; решта робіт проведена власним коштом авторів.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ НОРМАМ БІОЕТИКИ: усі маніпуляції із тваринами протягом усього експерименту відповідали міжнародним вимогам та були акредитовані Комітетом з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 75 від 1 листопада 2023 р.).

ВНЕСОК АВТОРІВ: Крамар С. Б. – концептуалізація, аналіз даних, дослідження, візуалізація, керівництво проєктом, написання рукопису, рецензування та редагування.

Литвинюк Д. В. – обробка даних, дослідження, ресурси, написання рукопису.

Андрійчук І. Я. – дослідження, методологія, ресурси, написання рукопису.

Небесна З. М. – концептуалізація, керівництво проєктом, рецензування та редагування.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

3. Zahra K. F., et al. The involvement of the oxidative stress status in cancer pathology: A double view on the role of the antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. P. 9965916.

4. Андрійчук І. Я. та ін. Корегуюча дія наночастинок Au/Ag/Fe за умов оксидативного стресу при індукованій аденокарциномі товстої кишки. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. P. 56–64.

5. Poljsak B., Šuput D., Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013. P. 956792.

6. Barbouti A., et al. Implications of oxidative stress and cellular senescence in age-related thymus involution. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. P. 7986071.

7. Wang W., Thomas R., Oh J., Su D. M. Thymic aging may be associated with COVID-19 pathophysiology in the elderly. *Cells*. 2021. 10 (3). P. 628.

8. Bhattacharyya S., et al. Tumor-induced oxidative stress perturbs nuclear factor-kappaB activity-augmenting tumor necrosis factor-alpha-mediated T-cell death: Protection by curcumin. *Cancer Res*. 2007. 67(1). P. 362–370.

9. Rosa A. C., et al. Superoxide dismutase administration : A review of proposed human uses. *Molecules*. 2021. 26 (7). P. 1844.

10. Glorieux C., Buc Calderon P. Targeting catalase in cancer. *Redox Biol*. 2024. 77. P. 103404.

11. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / В. В. Влізло та ін. Львів : Сполом, 2012. 764 с.

12. Gavia-Garcna G., et al. Oxidative damage and antioxidant defense in thymus of malnourished lactating rats. *Nutr (Burbank)*. 2015. 31 (11–12). P. 1408–1415.

13. Liang Z., et al. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging Cell*. 2022. 21 (8). P. e13671.

14. Sun Y., Li Y., Oberley L. W. Superoxide dismutase activity during dimethylhydrazine colon carcinogenesis and the effects of cholic acid and indole. *Free Radic Res Commun*. 1988. 4 (5). P. 299–309.

15. Silva-Reis R., et al. An integrative approach to characterize the early phases of dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis in the rat. *Biomedicines*. 2022. 10. P. 409.

16. Semwal M. K., Xiao Y., Venables T., Griffith A. V. Catalase deficiency in thymic stromal cells promotes key stromal functions in the young, steady state mouse thymus. *J Immunol*. 2016. 196 (1 Supplement). P. 204.17.

17. Griffith A. V., et al. Metabolic damage and premature thymus aging caused by stromal catalase deficiency. *Cell Rep*. 2015. 12 (7). P. 1071–1079.

18. Arnhold J. Inflammation-associated cytotoxic agents in tumorigenesis. *Cancers*. 2023. 16 (1). P. 81.

REFERENCES

1. Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., & Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74 (1), 12–49.

2. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radical Biology and Medicine*, 49 (11), 1603–1616. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>

3. Zahra, K. F., Lefter, R., Ali, A., Abdellah, E. C., Trus, C., Ciobica, A., & Timofte, D. (2021). The involvement of the oxidative stress status in cancer pathology: A double view on the role of the antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 9965916. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9965916>.

4. Andriichuk, I. Ya., Hrytsyshyn, L. Ye., Ivanchuk, I. M., Soroka, Yu. V., Lisnychuk, N. Ye. (2023). Korehuiuucha diia nanochastynok Au/Ag/Fe za umov oksydatyvnoho stresu pry indukovanii adenokartsynomi tovstoi kyshky. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 11, 56–64. [in Ukrainian].

5. Poljsak, B., Šuput, D., & Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 956792. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/956792>

6. Barbouti, A., Vasileiou, P. V. S., Evangelou, K., Vlasis, K. G., Papoudou-Bai, A., Gorgoulis, V. G., & Kanavaros, P. (2020). Implications of oxidative stress and cellular senescence in age-related thymus involution. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 7986071. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7986071>

7. Wang, W., Thomas, R., Oh, J., & Su, D.M. (2021). Thymic aging may be associated with COVID-19

pathophysiology in the elderly. *Cells*, 10 (3), 628. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030628>.

8. Bhattacharyya, S., Mandal, D., Sen, G. S., Pal, S., Banerjee, S., Lahiry, L., Finke, J. H., Tannenbaum, C. S., Das, T., & Sa, G. (2007). Tumor-induced oxidative stress perturbs nuclear factor-kappaB activity – Augmenting tumor necrosis factor-alpha-mediated T-cell death: Protection by curcumin. *Cancer Research*, 67 (1), 362–370. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2583>

9. Rosa, A. C., Corsi, D., Cavi, N., Bruni, N., & Dosio, F. (2021). Superoxide dismutase administration: A review of proposed human uses. *Molecules*, 26 (7), 1844. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26071844>

10. Glorieux, C., & Buc Calderon, P. (2024). Targeting catalase in cancer. *Redox Biology*, 77, 103404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103404>

11. Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., Ratych, I. B., et al. (2012). *Laboratorni metody doslidzhen u biologii, tvarynyystvi ta veterinaryarnii medytsyni*. Lviv : Spolom. 764 s.

12. Gavia-Garcna, G., Gonz6lez-Martinez, H., Miliar-Garcna, B., Bonilla-Gonz6lez, E., Rosas-Trejo, M. de L., Kцnigsberg, M., N6jera-Medina, O., Luna-Lypez, A., & Gonz6lez-Torres, M. C. (2015). Oxidative damage and antioxidant defense in thymus of malnourished lactating rats. *Nutrition*, 31 (11–12), 1408–1415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.014>

13. Liang, Z., Dong, X., Zhang, Z., Zhang, Q., & Zhao, Y. (2022). Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging Cell*, 21 (8), e13671. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.13671>.

14. Sun, Y., Li, Y., & Oberley, L. W. (1988). Superoxide dismutase activity during dimethylhydrazine colon carcinogenesis and the effects of cholic acid and indole.

Free Radical Research Communications, 4 (5), 299–309. DOI: <https://doi.org/10.3109/10715768809066895>

15. Silva-Reis, R., Castro-Ribeiro, C., Gonzalves, M., Ferreira, T., Pires, M. J., Iglesias-Aguirre, C. E., Cortês-Martín, A., Selma, M. V., Espín, J. C., Nascimento-Gonzalves, E., et al. (2022). An integrative approach to characterize the early phases of dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis in the rat. *Biomedicines*, 10 (2), 409. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020409>

16. Semwal, M. K., Xiao, Y., Venables, T., & Griffith, A. V. (2016). Catalase deficiency in thymic stromal cells promotes key stromal functions in the young, steady

state mouse thymus. *The Journal of Immunology*, 196 (1 Supplement), 204.17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.196.Supp.204.17>

17. Griffith, A. V., Venables, T., Shi, J., Farr, A., van Remmen, H., Szweda, L., Fallahi, M., Rabinovitch, P., & Petrie, H. T. (2015). Metabolic damage and premature thymus aging caused by stromal catalase deficiency. *Cell Reports*, 12 (7), 1071–1079. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.07.008>

18. Arnhold, J. (2023). Inflammation-associated cytotoxic agents in tumorigenesis. *Cancers*, 16 (1), 81. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16010081>

Адреса для листування: kramarsb@tdmu.edu.ua

S. B. Kramar^{1,2}, D. V. Lytvyniuk¹, I. Ya. Andriichuk¹, Z. M. Nebesna¹

¹ IVAN HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

² NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND MEDICAL RESEARCH (INSERM) U1297 – UNIVERSITY OF TOULOUSE

DYNAMICS OF ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITY IN THE THYMUS OF WHITE RATS DURING INDUCED CARCINOGENESIS

Introduction. *Oncological diseases remain one of the leading causes of mortality worldwide. Oxidative stress is one of the key factors in the initiation and progression of the neoplastic process. The thymus, as the central organ of T-lymphopoiesis, is susceptible to alterations in oxidative status, and investigating antioxidant enzyme activity in this organ as an indicator of the systemic response to tumor development is of considerable relevance.*

The Aim of the Study *to determine the changes in SOD and CAT activity in the thymus of intact white rats and in animals with an N,N-dimethylhydrazine-induced carcinogenesis model.*

Research Methods. *The study was performed on 98 white male outbred rats. The animals were divided into groups: I – intact animals; II – animals in which colorectal cancer was induced by injections of N,N-dimethylhydrazine hydrochloride. The induction period lasted 210 days, and the animals were euthanized every 30 days to monitor the dynamics of changes (7 study time points). The activity of superoxide dismutase in thymus homogenates was assessed by the ability of the enzyme to inhibit the reduction of nitroblue tetrazolium. Catalase activity was evaluated spectrophotometrically based on the capacity of hydrogen peroxide to decompose into water and oxygen and to form a stable yellow complex with ammonium molybdate. Statistical analysis of the obtained results was performed using an independent two-sample two-tailed Student's t-test and one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post-hoc test.*

Results and Discussion. *In thymus homogenates from intact rats, a gradual decrease in SOD and CAT activity was observed, which mostly did not reach statistical significance between consecutive time points. Still, it showed a significant reduction relative to baseline at later stages of the experiment.*

Under N, N-dimethylhydrazine-induced carcinogenesis, early adaptive fluctuations in superoxide dismutase activity were observed, followed by progressive suppression, reaching 43,55 % on day 210. Catalase showed greater sensitivity to the carcinogen: a significant decrease in its activity was observed as early as day 120, with a maximum suppression of 39,79 % at the final stage of the experiment.

Conclusions. *The development of the neoplastic process is accompanied by a profound imbalance in the enzymatic component of the thymic antioxidant system, manifested by depletion of SOD and, particularly, CAT, which may exacerbate oxidative stress and impair the thymus's immunoregulatory function during progressive carcinogenesis.*

KEY WORDS: **superoxide dismutase; catalase; thymus; N, N-dimethylhydrazine hydrochloride; carcinogenesis.**

Стаття надійшла до редакції 15.11.2025

Стаття прийнята 04.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



К. В. Козак

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ORCID: 0000-0002-5328-4647

Scopus: 57211213734

РІВЕНЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ- β 1 У ДІТЕЙ ІЗ КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ: ВПЛИВ НА ТЯЖКІСТЬ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Вступ. Серед предикторів тяжкості коронавірусної хвороби виокремлюють трансформуючий фактор росту бета-1 (TGF- β 1), який бере участь у процесах клітинної проліферації, диференціації, міграції та апоптозу та розглядається як маркер профібротичних змін, зокрема в легенях, а також як учасник прозапального каскаду.

Мета дослідження – визначення особливостей рівнів TGF- β 1 у групах дітей із коронавірусною хворобою (COVID-19) та мультисистемним запальним синдромом (MIS-C), виявлення вікових і статевих відмінностей рівнів TGF- β 1 за SARS-CoV-2-інфекції, а також оцінювання сумарного впливу TGF- β 1, віку та статі на ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 і MIS-C у дітей.

Методи дослідження. Проведено обстеження 200 дітей із COVID-19 та 40 дітей із MIS-C. Усім дітям проведено лабораторне визначення рівня TGF- β 1 імуноферментним методом із застосуванням тест-системи TGF- β 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) ELISA Kit (E-EL-0162). Статистичний аналіз результатів здійснено з використанням програмного забезпечення «GraphPad Prism 8.4.3» та «Statistica 13.0». Статистичну значущість встановлено на рівні $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Діти з MIS-C мають достовірно вищі показники TGF- β 1 (2,32 (2,02; 3,02) нг/мл) порівняно з пацієнтами з легким перебігом COVID-19 (1,79 (1,38; 2,07) нг/мл) ($p < 0,05$). Хлопчики з COVID-19 мали статистично значуще нижчі рівні TGF- β 1 порівняно із хлопчиками з MIS-C ($p < 0,05$). За результатами логістичного аналізу встановлено, що тяжкий перебіг COVID-19 не асоціюється зі змінами концентрації TGF- β 1 ($p = 0,759$) і залежить лише від віку пацієнта ($p = 0,014$). Натомість розвиток MIS-C був пов'язаний із підвищенням рівня TGF- β 1 (ВШ 3,58; 95 % ДІ 1,49–8,62; $p = 0,005$).

Висновки. Підвищення рівня TGF- β 1 є характерним для дітей із MIS-C та може розглядатися як потенційний біомаркер ризику розвитку цього стану, що варто враховувати в діагностичному алгоритмі та менеджменті цього SARS-CoV-2-асоційованого стану в педіатричній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: трансформуючий фактор росту- β 1; COVID-19; MIS-C; діти.

ВСТУП. Незважаючи на завершення пандемії COVID-19 та зниження захворюваності й поширення інфекції, проблема патогенетичних маркерів, асоційованих із тяжкістю, залишається актуальною. Серед предикторів тяжкості коронавірусної хвороби виокремлюють трансформуючий фактор росту бета-1 (TGF- β 1), який бере участь у процесах клітинної проліферації, диференціації, міграції та апоптозу, розглядається як маркер профібротичних змін, зокрема у легенях, а також як учасник прозапального каскаду [1–5].

Дослідження в дорослій популяції демонструють характерні зміни рівня TGF- β 1 у пацієнтів із різною тяжкістю перебігу COVID-19: найнижчі його значення виявлено за легкого перебігу, тоді як найвищі – у разі тяжкого та критичного [1]. Патогенетичний зв'язок між

тяжкістю перебігу SARS-CoV-2-інфекції та концентрацією TGF- β 1 пояснюють особливостями його дії. Показано, що за COVID-19 рівень TGF- β 1 зростає, зокрема через здатність нуклеокапсидного білка коронавірусів безпосередньо стимулювати його утворення. Окрім того, концентрація TGF- β 1 змінюється під впливом ангіотензину II, що має ключове значення в патогенезі SARS-CoV-2-інфекції. Коронавіруси знижують експресію ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (ACE2), що зменшує кліренс ангіотензину II (Ang II) у легенях, а останній, у свою чергу, стимулює секрецію TGF- β 1 [6].

Водночас TGF- β 1 розглядається як маркер довгострокового прогнозу після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції: підвищений його рівень у гострий період асоціюється через 6 місяців із потовщенням альвеолярно-капілярної мембрани, а через

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

24 місяці – з порушенням газообміну [7]. З огляду на вплив TGF- β 1 як на ранні, так і на віддалені наслідки COVID-19, ведуться розробки фармакологічних засобів – інгібіторів TGF- β 1, здатних запобігати розвитку несприятливих змін [2].

Проте в дитячій популяції дослідження, спрямовані на вивчення TGF- β 1, є обмеженими, а наявні результати – суперечливими. Тому метою дослідження стало визначення особливостей рівнів TGF- β 1 у групах дітей із COVID-19 та MIS-C, виявлення їхніх вікових і статевих відмінностей за SARS-CoV-2-інфекції, а також оцінювання впливу TGF- β 1 разом із віком і статтю на ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 і MIS-C у дітей.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідженням охоплено 200 дітей із коронавірусною хворобою, лабораторно підтвердженою, діагностованою шляхом полімеразної ланцюгової реакції або шляхом використання швидкого антиген-тесту, та 40 дітей із мультисистемним запальним синдромом, які перебували на стаціонарному лікуванні в медичних закладах міста Тернополя. Тяжкість перебігу COVID-19 та діагноз MIS-C визначали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [8; 9]. Згідно із класифікаційними критеріями, легкий перебіг визначено у 106 дітей (53 %), перебіг середньої тяжкості – у 72 пацієнтів (36 %), тяжкий перебіг – у 22 осіб (11 %).

Серед обстежених дітей виокремлено 5 вікових груп: діти до 1-го року ($n = 56$, 23,33 %), 1-го – 2-ох років ($n = 26$, 10,83 %), 3-ох – 5-ти років ($n = 59$, 24,58 %), 6-ти – 11-ти років ($n = 51$, 21,25 %), 12-ти – 17-ти років ($n = 48$, 20,00 %). Аналіз вікової структури засвідчив достовірно вищу частоту тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C серед дітей шкільного віку ($p < 0,05$). Серед обстежених дітей було 127 хлопчиків (52,92 %) та 113 дівчаток (47,08 %). Когорти досліджуваних достовірно не відрізнялися за статтю ($p > 0,05$).

Дослідження проведено відповідно до етичних вимог Гельсінської декларації [10] та схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 р.).

Забір венозної крові для визначення рівня TGF- β 1 проводили в перші 24 години госпіталізації. Для лабораторного аналізу використовували імуноферментний метод із застосуванням тест-системи TGF- β 1

(Transforming Growth Factor Beta 1) ELISA Kit (E-EL-0162).

Статистичний аналіз результатів здійснено з використанням програмного забезпечення «GraphPad Prism 8.4.3» та «Statistica 13.0» (StatSoft Inc. (Tulsa, Oklahoma, USA)). Порівняльний аналіз кількісних показників між групами виконували із застосуванням критеріїв Манна – Вітні та Краскела – Волліса. Частотні характеристики порівнювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2). Для визначення прогностичних маркерів тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C проведено логістичний регресійний аналіз. Статистичну значущість встановлено на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Установлено, що діти з MIS-C характеризуються достовірно вищими показниками TGF- β 1 порівняно з дітьми з легким перебігом COVID-19 ($p < 0,05$) (рис. 1). Ці результати узгоджуються з даними Goetzke et al. (2025 р.), які також відзначили підвищення TGF- β 1 у пацієнтів із MIS-C порівняно з дітьми, інфікованими SARS-CoV-2 [11]. Аналогічні тенденції спостерігаються в дорослих: тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з достовірно вищими рівнями TGF- β 1 порівняно з легким та середньотяжким [12]. Отже, підвищення TGF- β 1 відображає інтенсивність запальної реакції за тяжких форм SARS-CoV-2-інфекції, а зниження його рівня після терапії імуноглобулінами або метилпреднізолоном підтверджує зв'язок цитокіну з активністю запального процесу [11].

Хлопчики з COVID-19 мали статистично значуще нижчі рівні TGF- β 1 порівняно із дівчатками з MIS-C ($p < 0,05$). У дівчаток таких міжгрупових відмінностей не виявлено. Водночас рівні TGF- β 1 не відрізнялися

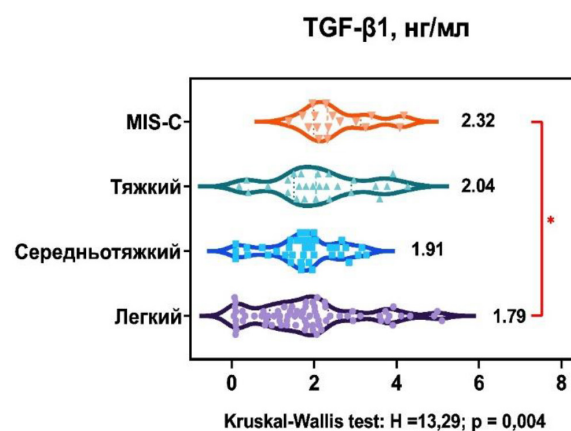


Рис. 1. Рівні TGF- β 1 у дітей з коронавірусною хворобою різної тяжкості та MIS-C

статистично значуще між хлопчиками та дівчатками в межах кожної окремої групи (COVID-19 або MIS-C) ($p > 0,05$) (рис. 2). Дослідження рівня TGF- β 1 за умов неінфекційної патології також не продемонструвало достовірних статевих відмінностей серед дорослих чоловіків і жінок [13]. Водночас експериментальні дослідження на мишах показали, що самці мали значуще вищі рівні активного TGF- β 1 та мРНК TGF- β 1, а також вищу експресію більшості потенційних активаторів TGF- β 1 (MMP2, MT1-MMP, інтегрини α v β 6 та α v β 8, TSP1) у гіпофізі порівняно із самками [14]. Загальний вміст TGF- β 1 у гіпофізі не відрізнявся між статями [14]. Отже, питання наявності або відсутності статевих відмінностей у регуляції TGF- β 1 в умовах інфекції SARS-CoV-2

потребує подальшого вивчення на більших когортах пацієнтів.

Аналіз вікових патернів TGF- β 1 у дітей з COVID-19 показав підвищення його концентрації в дітей шкільного віку порівняно з немовлятами, дітьми раннього віку та дошкільнятами ($p < 0,05$). Для дітей із MIS-C такі вікові відмінності не були характерні. Варто зазначити, що достовірні міжгрупові відмінності рівнів TGF- β 1 між дітьми з гострою SARS-CoV-2-інфекцією та MIS-C виявлено лише у віковій групі 1–2 роки ($p < 0,05$) (рис. 2).

Зважаючи на виявлені вікові та статеві відмінності рівнів TGF- β 1, було проведено аналіз його впливу на ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C. Встановлено, що тяжкий перебіг COVID-19 не асоціюється

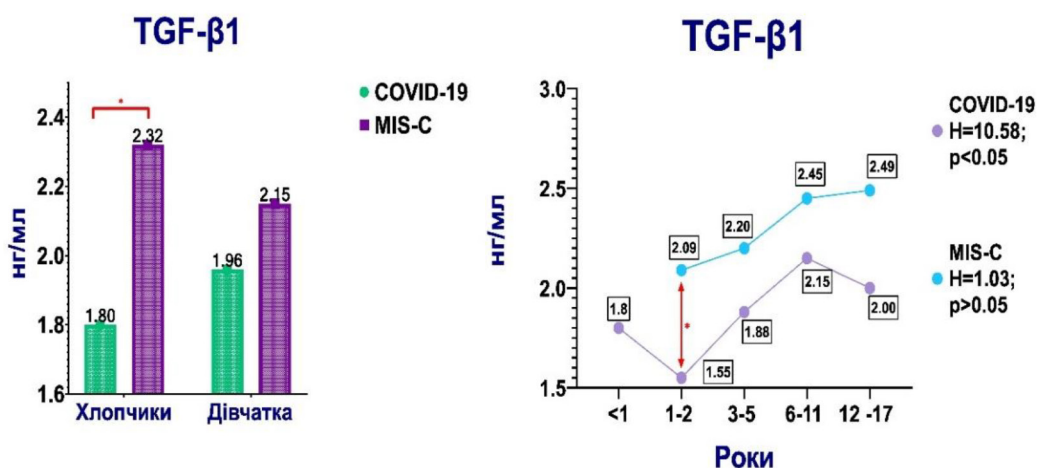


Рис. 2. Статеві та вікові особливості рівнів TGF- β 1 у дітей з коронавірусною хворобою та MIS-C

Таблиця 1 – Результати логістичного аналізу сумарного впливу віку, статі та рівня TGF- β 1 на ризик тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C у дітей

Залежна змінна	Предиктор	Коефіцієнт	Стандартна помилка	t	p	ВШ (95 % ДІ)
Тяжкий COVID-19 ($\chi^2 = 8,88, p = 0,031^*$)	Константа	-4,06	1,46	-2,77	0,007*	0,02 (0,001–0,318)
	Вік	0,13	0,05	2,50	0,014*	1,14 (1,03–1,27)
	Стать	0,72	0,60	1,20	0,234	2,05 (0,62–6,79)
	TGF- β 1	0,14	0,46	0,31	0,759	1,15 (0,46–2,87)
MIS-C ($\chi^2 = 7,85, p = 0,049^*$)	Константа	-2,95	1,30	-2,26	0,026*	0,05 (0,004–0,70)
	Вік	-0,01	0,05	-0,14	0,887	0,99 (0,89–1,10)
	Стать	-0,95	0,66	-1,44	0,154	0,39 (0,10–1,44)
	TGF- β 1	1,27	0,44	2,88	0,005*	3,58 (1,49–8,62)

Примітка 1: $\chi^2, p - \chi^2$ та рівень його статичної достовірності p .

Примітка 2: * – статистично достовірні результати.

зі змінами концентрації TGF- β 1 ($p = 0,759$) і залежить лише від віку пацієнта ($p = 0,014$) (табл. 1). Натомість розвиток MIS-C був пов'язаний із підвищенням рівня TGF- β 1 (ВШ 3,58; 95 % ДІ 1,49–8,62; $p = 0,005$) (табл. 1).

ВИСНОВКИ. Дослідженням встановлено, що підвищення рівня TGF- β 1 є характерним для дітей із MIS-C та може розглядатися як потенційний біомаркер ризику розвитку

цього стану, що треба враховувати в діагностичному алгоритмі, ранній діагностиці тяжких форм SARS-CoV-2-асоційованих станів та їх менеджменті в педіатричній практиці.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: самофінансування.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ildiz Gulhan P., Eroz R., Ozturk C. E., Yekenkurul D., Altinsoy H. B., Gulec Balbay E., ... Yildiz S. Determination of both the expression and serum levels of epidermal growth factor and transforming growth factor β 1 genes in COVID-19. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. № 1. P. 9771. DOI: 10.1038/s41598-025-92304-1
2. Arguinchona L. M., Zagona-Prizio C., Joyce M. E., Chan E. D., Maloney J. P. Microvascular significance of TGF- β axis activation in COVID-19. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 9. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1054690
3. Majidpour M., Azizi S. G., Davodabadi F., Sabeti Akbar-Abad M., Abdollahi Z., Sargazi S., Shahriari H. Recent advances in TGF- β signaling pathway in COVID-19 pathogenesis: A review. *Microbial Pathogenesis*. 2025. Vol. 199. P. 107236. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.107236
4. Zivancevic-Simonovic S., Minic R., Cupurdija V., Stanojevic-Pirkovic M., Milosevic-Djordjevic O., Jakovljevic V., Mihaljevic O. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) in COVID-19 patients: relation to platelets and association with the disease outcome. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2023. Vol. 478. № 11. P. 2461–2471. DOI: 10.1007/s11010-023-04674-7
5. Susak F., Vrsaljko N., Vince A., Papic N. TGF Beta as a prognostic biomarker of COVID-19 severity in patients with NAFLD – A prospective case-control study. *Microorganisms*. 2023. Vol. 11. № 6. P. 1571. DOI: 10.3390/microorganisms11061571
6. Gentile F., Aimo A., Forfori F., Catapano G., Clemente A., Cademartiri F., Emdin M., Giannoni A. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020. Vol. 27. № 13. P. 1442–1446. DOI: 10.1177/2047487320932695
7. Alfaro E., Casitas R., Dnaz-Garcna E., Garcna-Tovar S., Galera R., Torres-Vargas M., ... Cubillos-Zapata C. TGF- β 1 overexpression in severe COVID-19 survivors and its implications for early-phase fibrotic abnormalities and

long-term functional impairment. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1401015

8. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата звернення: 20.07.2025).

9. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. Geneva : World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 186 p. URL: <http://apps.who.int/bookorders>

10. WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *World Medical Association*. 2024. P. 1–7. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

11. Goetzke C. C., Massoud M., Frischbutter S., Guerra G. M., Ferreira-Gomes M., Heinrich F., ... Mashreghi M.-F. TGF β links EBV to multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature*. 2025. Vol. 640. № 8059. P. 762–771. DOI: 10.1038/s41586-025-08697-6

12. Frischbutter S., Durek P., Witkowski M., Angermair S., Treskatsch S., Maurer M., ... Mashreghi M. Serum TGF- β as a predictive biomarker for severe disease and fatality of COVID-19. *European Journal of Immunology*. 2023. Vol. 53. № 10. DOI: 10.1002/eji.202350433

13. Frydecka D., Misiak B., Pawlak-Adamska E., Karabon L., Tomkiewicz A., Sedlaczek P., ... Beszlej J. A. Sex differences in TGF β signaling with respect to age of onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015. Vol. 11. P. 575–584. DOI: 10.2147/NDT.S74672

14. Recouvreur M. V., Lapyckyj L., Camilletti M. A., Guida M. C., Ornstein A., Rifkin D. B., ... Dnaz-Torga G. Sex differences in the pituitary transforming growth factor- β 1 system: studies in a model of resistant prolactinomas. *Endocrinology*. 2013. Vol. 154. № 11. P. 4192–4205. DOI: 10.1210/en.2013-1433

REFERENCES

1. Yildiz Gulhan, P., Eroz, R., Ozturk, C. E., Yekenkurul, D., Altinsoy, H. B., Gulec Balbay, E., ... Yildiz, S. (2025). Determination of both the expression and serum levels of epidermal growth factor and transforming growth factor β 1 genes in COVID-19. *Scientific Reports*, 15 (1), 9771. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92304-1>
2. Arguinchona, L. M., Zagana-Prizio, C., Joyce, M. E., Chan, E. D., & Maloney, J. P. (2023). Microvascular significance of TGF- β axis activation in COVID-19. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1054690>
3. Majidpour, M., Azizi, S. G., Davodabadi, F., Sabeti Akbar-Abad, M., Abdollahi, Z., Sargazi, S., & Shahriari, H. (2025). Recent advances in TGF- β signaling pathway in COVID-19 pathogenesis: A review. *Microbial Pathogenesis*, 199, 107236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107236>
4. Zivancevic-Simonovic, S., Minic, R., Cupurdija, V., Stanojevic-Pirkovic, M., Milosevic-Djordjevic, O., Jakovljevic, V., & Mihaljevic, O. (2023). Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) in COVID-19 patients: relation to platelets and association with the disease outcome. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 478 (11), 2461–2471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11010-023-04674-7>
5. Susak, F., Vrsaljko, N., Vince, A., & Papic, N. (2023). TGF Beta as a Prognostic Biomarker of COVID-19 Severity in Patients with NAFLD – A Prospective Case–Control Study. *Microorganisms*, 11 (6), 1571. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061571>
6. Gentile, F., Aimo, A., Forfori, F., Catapano, G., Clemente, A., Cademartiri, F., Emdin, M., & Giannoni, A. (2020). COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27 (13), 1442–1446. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>
7. Vaz de Paula, C. B., Nagashima, S., Liberalesso, V., Collete, M., da Silva, F. P. G., Oricil, A. G. G., ... Noronha, L. (2021). COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (1), 168. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010168>
8. Ferreira-Gomes, M., Kruglov, A., Durek, P., Heinrich, F., Tizian, C., Heinz, G. A., ... Mashreghi, M. F. (2021). SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nature Communications*, 12 (1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22210-3>
9. Alfaro, E., Casitas, R., Dhaz-Garcha, E., Garcha-Tovar, S., Galera, R., Torres-Vargas, M., ... Cubillos-Zapata, C. (2024). TGF- β 1 overexpression in severe COVID-19 survivors and its implications for early-phase fibrotic abnormalities and long-term functional impairment. *Frontiers in Immunology*, 15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1401015>
10. World Health Organization. (n.d.). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Retrieved July 20, 2025, from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
11. World Health Organization. (2023). Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/2019-nCoV/clinical/2023.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 186. Retrieved from: <http://apps.who.int/bookorders>
12. World Medical Association. (2024). *WMA Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. 1–7. Retrieved from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
13. Goetzke, C. C., Massoud, M., Frischbutter, S., Guerra, G. M., Ferreira-Gomes, M., Heinrich, F., ... Mashreghi, M.-F. (2025). TGF β links EBV to multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature*, 640 (8059), 762–771. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08697-6>
14. Frischbutter, S., Durek, P., Witkowski, M., Angermair, S., Treskatsch, S., Maurer, M., ... Mashreghi, M. (2023). Serum TGF- β as a predictive biomarker for severe disease and fatality of COVID-19. *European Journal of Immunology*, 53 (10). DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.202350433>
15. Frydecka, D., Misiak, B., Pawlak-Adamska, E., Karabon, L., Tomkiewicz, A., Sedlaczek, P., ... Beszlej, J. A. (2015). Sex differences in TGF β - β signaling with respect to age of onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 575–584. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S74672>
16. Recouvreux, M. V., Lapyckyj, L., Camilletti, M. A., Guida, M. C., Ornstein, A., Rifkin, D. B., ... Dhaz-Torga, G. (2013). Sex Differences in the Pituitary Transforming Growth Factor- β 1 System: Studies in a Model of Resistant Prolactinomas. *Endocrinology*, 154 (11), 4192–4205. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1433>

Адреса для листування: kozakk@tdmu.edu.ua

LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 IN CHILDREN WITH CORONAVIRUS DISEASE AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME: IMPACT ON DISEASE SEVERITY AND DIAGNOSTIC VALUE

Summary

Introduction. Among the predictors of coronavirus disease severity, transforming growth factor beta-1 (TGF- β 1) is distinguished. It participates in processes of cell proliferation, differentiation, migration, and apoptosis, and is considered a marker of profibrotic changes, particularly in the lungs, as well as a participant in the pro-inflammatory cascade.

The Aim of the Study – to determine the TGF- β 1 levels in groups of children with coronavirus disease (COVID-19) and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), to identify age- and sex-related differences in TGF- β 1 levels during SARS-CoV-2 infection, and to assess the combined effect of TGF- β 1, age, and sex on the risk of severe COVID-19 and MIS-C in children.

Research Methods. A total of 200 children with COVID-19 and 40 children with MIS-C were examined. All children underwent laboratory measurement of TGF- β 1 levels using an ELISA method with the TGF- β 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) ELISA Kit (E-EL-0162). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.4.3 and Statistica 13.0. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results and Discussion. Children with MIS-C had significantly higher TGF- β 1 levels (2.32 (2.02; 3.02) ng/mL) compared with patients with mild COVID-19 (1.79 (1.38; 2.07) ng/mL) ($p < 0.05$). Boys with COVID-19 had significantly lower TGF- β 1 levels compared with boys with MIS-C ($p < 0.05$). Logistic regression analysis showed that severe COVID-19 was not associated with changes in TGF- β 1 concentration ($p = 0.759$) and depended only on patient age ($p = 0.014$). In contrast, the development of MIS-C was associated with elevated TGF- β 1 levels (OR 3.58; 95 % CI 1.49–8.62; $p = 0.005$).

Conclusions. Elevated TGF- β 1 levels are characteristic of children with MIS-C and may be considered a potential biomarker of the risk of developing this condition, which should be taken into account in the diagnostic algorithm and management of this SARS-CoV-2-associated condition in pediatric practice.

KEY WORDS: transforming growth factor- β 1; COVID-19; MIS-C; children.

Стаття надійшла до редакції 11.11.2025

Стаття прийнята 02.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



Н. М. Островський, І. М. Дейкало
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ORCID: 0009-0003-2064-8007
ORCID: 0000-0002-0095-4862

АСОЦІАЦІЯ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ ІЗ ТРИВАЛІСТЮ ЖОВТЯНИЦІ ЗА УМОВИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ

Вступ. Холедохолітиаз є поширеним ускладненням жовчнокам'яної хвороби, частота якого становить від 8 до 16 %. Нелікований холедохолітиаз може бути поширеною причиною повторних звернень і прогресувати до загрозливих для життя ускладнень, як-от гострий холангіт або біліарний панкреатит. Наукові дані показують, що наявність жовтяниці є одним із вагомих клінічних предикторів жовчнокам'яної хвороби. Тривала механічна жовтяниця істотно підвищує ризик печінково-ниркової недостатності, біліарного сепсису та гострого холангіту, що безпосередньо корелює з високою післяопераційною захворюваністю та летальністю.

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між тривалістю жовтяниці та лабораторними показниками у хворих з холедохолітиазом, ускладненим холангітом і біліарним панкреатитом.

Методи дослідження. У дослідженні було проведено клінічне обстеження та аналіз лабораторних даних 122 пацієнтів з холедохолітиазом (ХЛ), ускладненим холангітом ($n = 59$) та біліарним панкреатитом ($n = 63$) за умови жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), які перебували на стаціонарному лікуванні.

Результати й обговорення. Порівняльний аналіз лабораторних показників у пацієнтів з ускладненим холедохолітиазом продемонстрував наявність вірогідних відмінностей між групами спостереження. Аналіз асоціацій між тривалістю жовтяниці та лабораторними показниками засвідчив відсутність взаємозв'язку між рівнем гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) та тривалістю жовтяниці за холангіту, тоді як ускладнення біліарним панкреатитом супроводжувалося слабким прямим зв'язком між досліджуваними параметрами. Встановлено вірогідний прямий зв'язок між рівнем L-FABP, АЛТ, загальним білірубінном і тривалістю жовтяниці в пацієнтів з холедохолітиазом, ускладненим як холангітом, так і біліарним панкреатитом.

Висновки. У хворих на холедохолітиаз, ускладнений холангітом, діагностуються більш виражені цитолітичний синдром і пошкодження гепатоцитів порівняно з біліарним панкреатитом, що підтверджується вірогідно вищими рівнями L-FABP (в 1,35 раза), АЛТ (в 1,51 раза) і АСТ (в 1,55 раза). Найбільшу прогностичну значущість за наявності біліарного панкреатиту щодо тривалості жовтяниці має загальний білірубін ($r = 0,50$), що свідчить про пряму залежність накопичення білірубіну від часу стійкої обструкції, тоді як рівень гамма-глутамілтранспептидази виявився неінформативним для прогнозування тривалості обструкції за холангіту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: жовчнокам'яна хвороба; холедохолітиаз; холангіт; біліарний панкреатит; жовтяниця; L-FABP; гамма-глутамілтранспептидаза; загальний білірубін; амінотрансферази.

ВСТУП. Холедохолітиаз є поширеним ускладненням жовчнокам'яної хвороби, частота якого становить від 8 до 16 % [1]. Нелікований холедохолітиаз може бути поширеною причиною повторних звернень і прогресувати до загрозливих для життя ускладнень, як-от гострий холангіт або біліарний панкреатит [2]. Холедохолітиаз є наслідком утворення каменів у загальній жовчній протоці або проходження жовчних каменів, що утворилися в жовчному міхурі, у загальну жовчну протоку. Застій жовчі, бактеріальна жовч, хімічний дисбаланс, підвищене виділення білірубіну, дисбаланс рН і утворення осаду є деякими з факторів, що призводять

до утворення цих каменів [3]. Закупорка загальної жовчної протоки жовчними каменями призводить до симптомів і ускладнень, як-от включають біль, жовтяниця та сепсис [4; 5]. У пацієнтів із підтвердженим холедохолітиазом жовтяниця трапляється часто. Наукові дані показують, що наявність жовтяниці є одним із вагомих клінічних предикторів жовчнокам'яної хвороби (далі – ЖКХ) [6]. Тривала механічна жовтяниця істотно підвищує ризик печінково-ниркової недостатності, біліарного сепсису та гострого холангіту, що безпосередньо корелює з високою післяопераційною захворюваністю та летальністю [7].

Мета нашого дослідження – встановити взаємозв'язок між тривалістю жовтяниці та лабораторними показниками у хворих

з холедохолітазом, ускладненим холангітом і біліарним панкреатитом.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідженні було проведено клінічне обстеження та аналіз лабораторних даних 122 пацієнтів з холедохолітазом (далі – ХЛ), ускладненим холангітом (далі – Х) та біліарним панкреатитом (далі – БП) за умови жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги». Пацієнтів поділили на 2 групи: 1-ша ($n = 59$) – пацієнти з холедохолітазом, ускладненим холангітом (ХЛ + Х), 2-га ($n = 63$) – пацієнти з холедохолітазом, ускладненим біліарним панкреатитом (ХЛ + БП).

Діагноз холедохолітазу ускладненого холангітом ставили на основі клінічного протоколу «Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ)», наказ МОЗ України № 271 (у редакції 2021 р.), «Токуо Guidelines» 2018 р. [8]. Діагноз біліарного панкреатиту встановлено згідно з японськими рекомендаціями щодо менеджменту біліарного панкреатиту [9]. Дослідження виконано з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, а також чинного законодавства України. Усі пацієнти були поінформовані про мету, методи та можливі ризики дослідження і надали письмову інформовану згоду на участь.

Критерії включення хворих у дослідження: вік від 18 років, клінічні й інструментальні ознаки холангіту чи біліарного панкреатиту, наявність в анамнезі холедохолітазу або встановлення цього діагнозу на момент надходження пацієнта у стаціонар. Критерії виключення з дослідження: хворі з неускладненим холедохолітазом, біліарним сепсисом, тяжка хронічна ниркова дисфункція, виражена хронічна серцева недостатність,

цироз печінки, злоякісні новоутворення, імунодефіцитні стани.

Встановлено, що в обох клінічних групах характерним було дещо більше число жінок, тоді як вік пацієнтів у групі ЖКХ + ХЛ + Х був вірогідно вищий (на 55,12 %) за вік хворих на ЖКХ + ХЛ + БП (табл. 1).

Інтенсивність больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою болю [10]. Лабораторні дослідження проводили на біохімічному аналізаторі крові (LabLine-70) у лабораторії КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги».

Аналіз клінічних даних пацієнтів з ускладненим холедохолітазом показав, що тривалість жовтяниці до моменту звернення по медичну допомогу була вірогідно більше у групі пацієнтів із ЖКХ + ХЛ + Х (на 38,74 %), ніж у групі ЖКХ + ХЛ + БП (табл. 2). Температура тіла на момент надходження та інтенсивність больового синдрому в усіх пацієнтів була практично однаковою. Дослідження доводять, що тривала обструкція загальної жовчної протоки створює ідеальні умови для стагнації жовчі та ретроградного бактеріального обсіменіння із дванадцятипалої кишки [11]. Що довше триває обструкція, відповідно, жовтяниця, то вищий ризик розвитку масштабного холангіту та біліарного сепсису [12].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми «STATISTICA 10.0». Абсолютні показники представлені середнім значенням (Mean) та його стандартним відхиленням (SD), а за непараметричних даних – медіаною (Me) та нижнім і верхнім квантилями. Для порівняльного аналізу абсолютних показників використовували параметричний тест ANOVA. Частотні характеристики (розподіл) описували із зазначенням абсолютної кількості (n) та відсоткового співвідношення (%). Для порівняння відносних значень (відсотків) застосовували критерій χ^2 Пірсона. З метою

Таблиця 1 – Характеристика груп, включених у дослідження

Група	Чоловіки	Жінки	Вік
ЖКХ + ХЛ + Х	25 (42,37)	34 (57,63)	64,71 ± 17,33
ЖКХ + ХЛ + БП	23 (36,51)	40 (63,49)	35,67 ± 10,06
p	$p > 0,05$	$p < 0,001^*$	

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.

Таблиця 2 – Клінічні дані пацієнтів з ускладненим холедохолітазом

Група	Тривалість жовтяниці, доби	Температура, °С	Больовий синдром, бали
ЖКХ + ХЛ + Х	4,19 ± 1,85	37,89 ± 0,75	5,54 ± 1,58
ЖКХ + ХЛ + БП	3,02 ± 1,48	37,09 ± 0,49	5,83 ± 1,30
p	$p < 0,001^*$		

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.

вивчення взаємозв'язків між досліджуваними показниками використовували кореляційний зв'язок – це статистичний показник, який демонструє силу і напрям взаємозв'язку між двома змінними (від +1 до -1), вказує, наскільки систематично вони змінюються разом, проте не встановлює причинно-наслідкового зв'язку. Сила кореляційного зв'язку, виміряна коефіцієнтом Пірсона (r): 0,7–1,0 – сильний зв'язок; 0,3–0,7 – помірний зв'язок; 0–0,3 – слабкий зв'язок.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Порівняльний аналіз лабораторних показників у пацієнтів з ускладненим холедохолітазом продемонстрував наявність вірогідних відмінностей між групами спостереження (табл. 3). У пацієнтів із ЖКХ + ХЛ + Х зафіксовано значно вищі рівні маркерів ушкодження печінки, зокрема, рівень печінкового білка, асоційованого із жирними кислотами (L-FABP), перевищував відповідний показник у групі з біліарним панкреатитом в 1,35 раза, активність аланінамінотрансферази (далі – АЛТ) і аспартатамінотрансферази (далі – АСТ) відповідно зростала в 1,51 та 1,55 раза ($p < 0,05$). Рівень гамма-глутамілтранспептидази (далі – ГГТП) та загального білірубину вірогідно не залежав від типу ускладнення холедохолітазу. Отримані

результати свідчать про більш виражене ушкодження гепатоцитів у пацієнтів із холангітом, що, імовірно, зумовлено поєднаною дією інфекційно-запального процесу та холестатичного компонента. У хворих із біліарним панкреатитом переважають ознаки панкреатичного ураження за менш вираженої цитолітичної активності печінкових ферментів.

Аналіз асоціацій між тривалістю жовтяниці та лабораторними показниками засвідчив відсутність взаємозв'язку між рівнем ГГТП та тривалістю жовтяниці за ЖКХ + ХЛ + Х, тоді як ускладнення біліарним панкреатитом супроводжувалося слабким прямим зв'язком між досліджуваними параметрами (рис. 1). За гострого холангіту інфекція та запалення стають головними факторами, які впливають на тяжкість стану та рівень ферментів [13]. Рівень ГГТП швидко зростає до максимуму від початку обструкції, але подальша його динаміка значною мірою залежить від системної запальної відповіді, а не від кількості днів жовтяниці [14]. Біліарний панкреатит часто виникає через конкремент, що застряг у фатеровому сосочку, спричиняючи більш повну та стійку обструкцію. Ця стійкість може призводити до більш послідовної індукції синтезу ГГТП холангіоцитами протягом довшого періоду часу, що

Таблиця 3 – Лабораторні маркери пацієнтів з ускладненим холедохолітазом

Група	ЖКХ + ХЛ + Х	ЖКХ + ХЛ + БП
ГГТП, Од/л	452,10 (348,60; 528,20)	512,20 (301,80; 711,70)
L-FABP, нг/мл	354,00 (292,20; 387,02)	262,30 (198,70; 321,70)*
АЛТ, Од/л	83,00 (66,00; 100,00)	55,00 (47,00; 79,00)*
АСТ, Од/л	68,00 (56,00; 82,00)	44,00 (38,00; 55,00)*
Білірубін, мкмоль/л	194,00 (125,00; 280,00)	214,00 (136,00; 252,00)

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність.

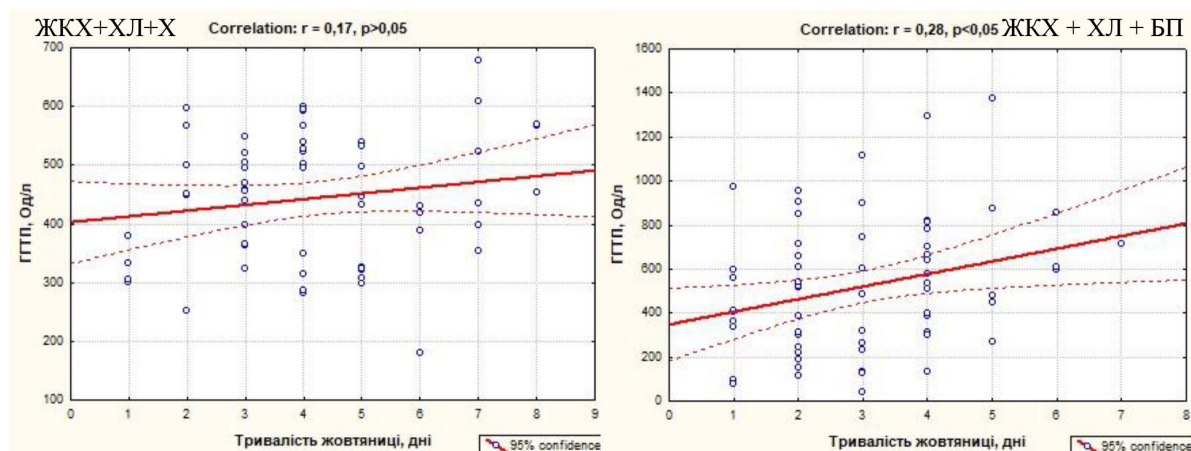


Рис. 1. Взаємозв'язок між тривалістю жовтяниці та гамма-глутамілтранспептидазою в пацієнтів з ускладненим холедохолітазом

й відображається у слабкій, але наявній кореляції.

Установлено вірогідний прямий зв'язок між рівнем L-FABP та тривалістю жовтяниці в пацієнтів з ХЛ, ускладненим холангітом ($r = 0,26$) та біліарним панкреатитом ($r = 0,32$), рисунок 2. Наукові дані підтверджують, що L-FABP швидко вивільняється у кровообіг у разі пошкодження клітинної мембрани гепатоцитів, спричиненого гіпоксією, ішемією або токсичним стресом [15]. За тривалої механічної жовтяниці відбувається накопичення токсичних компонентів жовчі (зокрема, жовчних кислот), що спричиняє токсичне ураження печінкової паренхіми та порушення мікроциркуляції, що призводить до ішемії [16]. Це ураження клітин печінки та подальше вивільнення L-FABP пояснює встановлений прямий зв'язок із тривалістю жовтяниці. Що довше триває обструкція, то сильніше пошкодження. Схожість коефіцієнта кореляції як за холангіту, так і за біліарного панкреатиту, підтверджує, що L-FABP відображає загальну реакцію паренхіми

на обструкцію, незалежно від вторинного ускладнення (запалення жовчних шляхів чи підшлункової залози), оскільки обидва стани спричинені холедохолітазом і ведуть до холестазу й ураження печінки.

Встановлено вірогідний прямий середньої сили зв'язок між активністю АЛТ та тривалістю жовтяниці в пацієнтів з ХЛ, ускладненим холангітом ($r = 0,31$) та біліарним панкреатитом ($r = 0,32$), рисунок 3. Рівень АЛТ зазвичай досягає піку протягом перших 24–48 годин після гострої обструкції [17]. Якщо обструкція зберігається, активність АЛТ може не зростати лінійно, а вийти на плато або навіть почати знижуватися (через виснаження запасу ферменту у клітинах). Отже, активність АЛТ відображає не лише тривалість, а й динаміку та гостроту цитолітичного процесу [18]. За наявності ЖКХ + ХЛ + Х рівень АЛТ може додатково підвищуватися через системну інтоксикацію та гіпоксію, тоді як у разі ЖКХ + ХЛ + БП може відбуватися додатковий, але не завжди корельований вплив ферментів підшлункової залози.

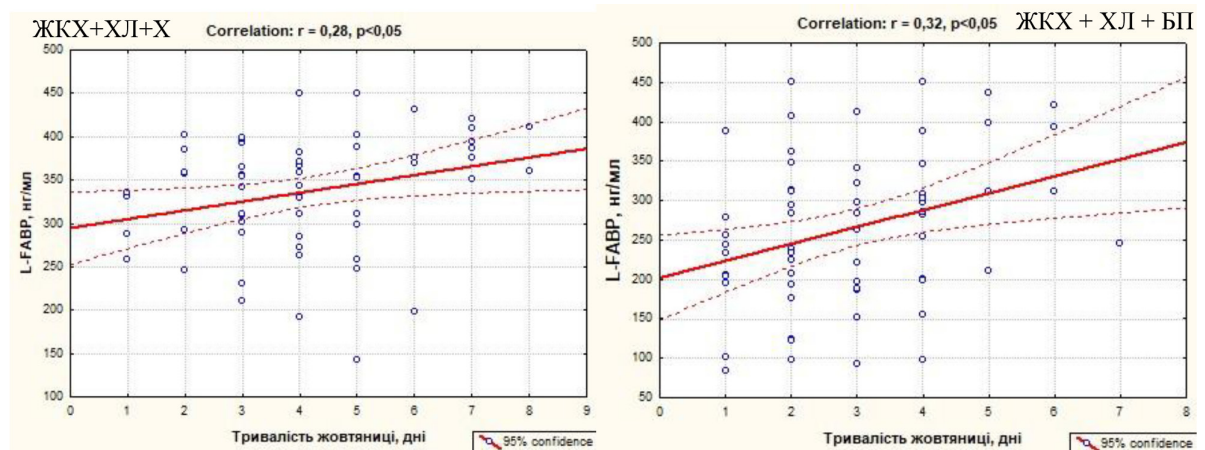


Рис. 2. Взаємозв'язок між тривалістю жовтяниці та L-FABP у пацієнтів з ускладненим холедохолітазом

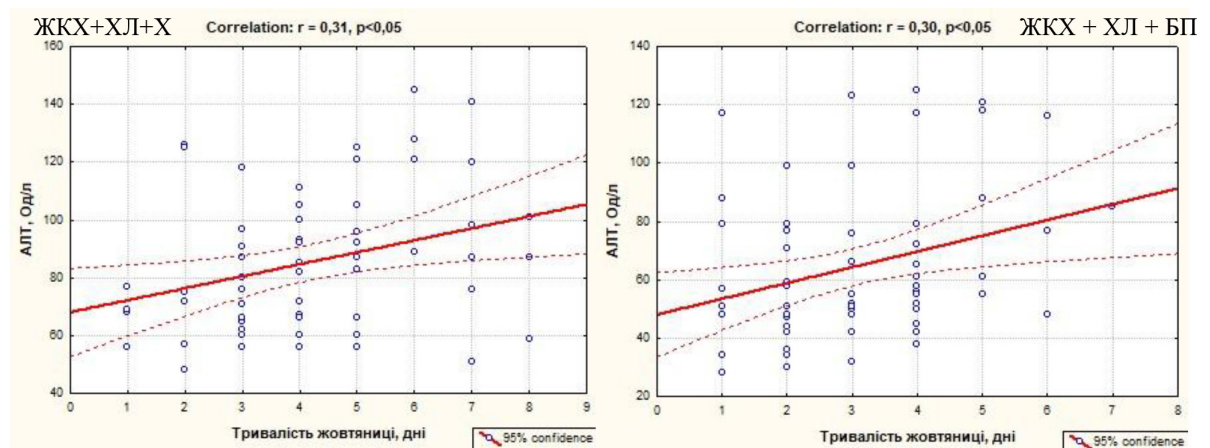


Рис. 3. Взаємозв'язок між тривалістю жовтяниці й АЛТ у пацієнтів з ускладненим холедохолітазом

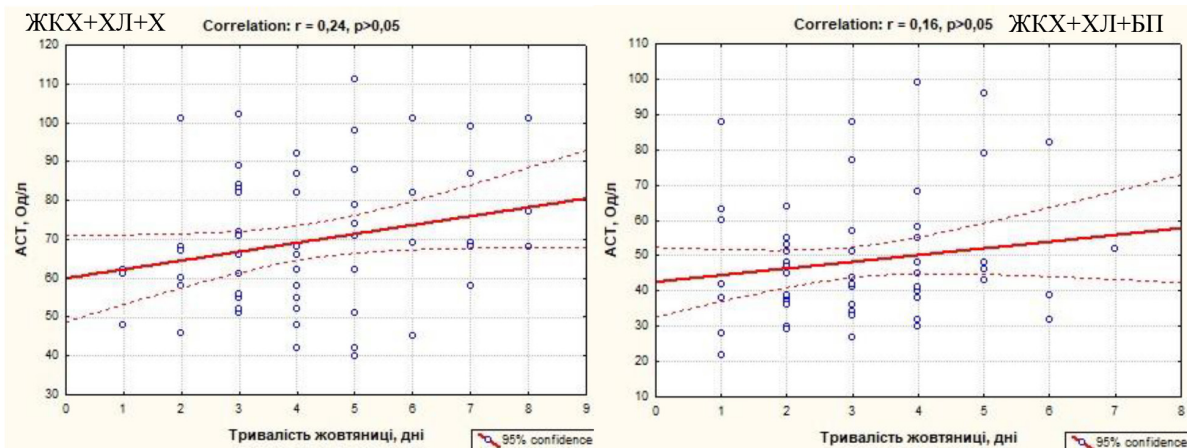


Рис. 4. Взаємозв'язок між тривалістю жовтяниці й АСТ у пацієнтів з ускладненим холедохолітазом

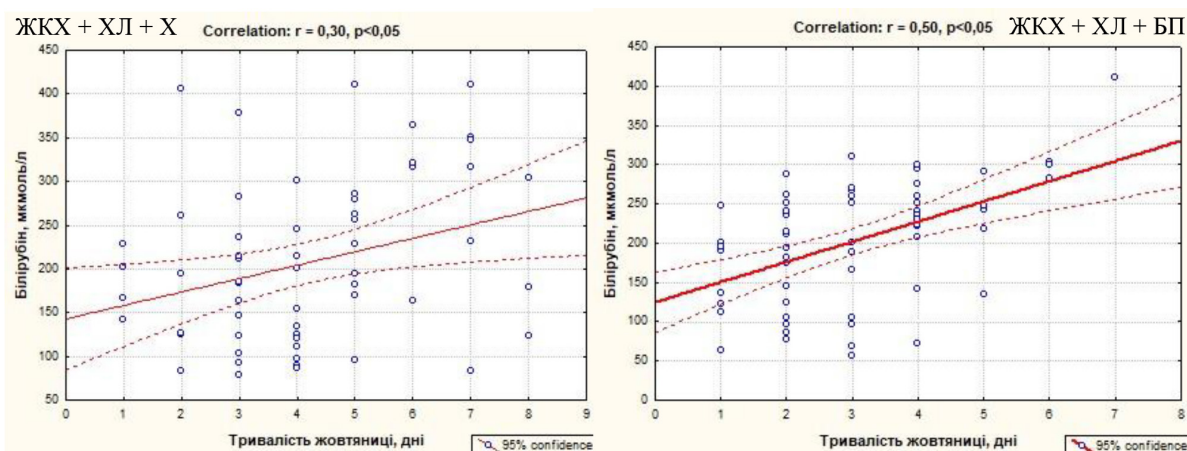


Рис. 5. Взаємозв'язок між тривалістю жовтяниці та загальним білірубінном у пацієнтів з ускладненим холедохолітазом

Однак схожість коефіцієнтів кореляції свідчить, що основною детермінантою є саме холестази і вторинне ураження печінки.

Аналіз асоціацій між тривалістю жовтяниці й лабораторними показниками засвідчив відсутність взаємозв'язку між рівнем активності АСТ та тривалістю жовтяниці за ХЛ, ускладненого холангітом і біліарним панкреатитом (рис. 4).

Встановлено вірогідний прямий середньої сили зв'язок між концентрацією загального білірубину та тривалістю жовтяниці в пацієнтів з ХЛ, ускладненим холангітом ($r = 0,30$) та біліарним панкреатитом ($r = 0,50$), рисунок 5. Тривалий холестази призводить до значнішого функціонального та структурного пошкодження гепатоцитів, що відображається на більш стійкому та тривалому підвищенні рівня білірубину. Отже, тривалість жовтяниці є прямим індикатором тяжкості та хронізації обструктивного процесу [19]. За холангіту (інфекційне запалення) рівень загального білірубину може бути менш

надійним прогностичним маркером, оскільки клінічна картина (лихоманка, сепсис) значною мірою визначається запаленням, а не лише рівнем білірубину [13]. Слабша кореляція вказує, що тяжкість стану визначається інфекцією, а не лише часом обструкції. За наявності біліарного панкреатиту обструкція є більш повною і тривалішою через набряк [20]. Це спричиняє більш виражене й послідовне накопичення білірубину, що призводить до тіснішого зв'язку між його концентрацією та тривалістю жовтяниці.

ВИСНОВКИ. У хворих на холедохолітази, ускладнені холангітом, діагностуються більш виражені цитолітичний синдром і пошкодження гепатоцитів порівняно з біліарним панкреатитом, що підтверджується вірогідно вищими рівнями L-FABP (в 1,35 раза), АЛТ (в 1,51 раза) і АСТ (в 1,55 раза).

Найбільшу прогностичну значущість за біліарного панкреатиту щодо тривалості жовтяниці

має загальний білірубін ($r = 0,50$), що свідчить про пряму залежність накопичення білірубину від часу стійкої обструкції, тоді як ГГТП виявився неінформативним для прогнозування тривалості обструкції за холангіту.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Lyu Y., Cheng Y., Li T., Cheng B., Jin X. Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: a meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2019. Vol. 33. P. 3275–3286. DOI: 10.1007/s00464-018-06613-w
- Zouki J., Sidhom D., Bindon R., Sidhu T., Chan E., Lyon M. Choledocholithiasis: A review of management and outcomes in a regional setting. *Cureus*. 2023. Vol. 15. № 12. P. e50223. DOI: 10.7759/cureus.50223
- McNicol C. F., Pastorino A., Farooq U. et al. Choledocholithiasis. *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441961/> (дата звернення: 12.10.2025).
- Frybova B., Drabek J., Lochmannova J., Douda L., Hlava S., Zemkova D., Mixa V., Kyncl M., Zeman L., Rygl M., Keil R. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children: risk factors for development. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13. № 5. P. e0196475. DOI: 10.1371/journal.pone.0196475
- Wilkins T., Agabin E., Varghese J., Talukder A. Gallbladder dysfunction: Cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, and biliary dyskinesia. *Primary Care*. 2017. Vol. 44. № 4. P. 575–597. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.001
- Li S., Guizzetti L., Ma C. et al. Epidemiology and outcomes of choledocholithiasis and cholangitis in the United States: trends and urban-rural variations. *BMC Gastroenterology*. 2023. Vol. 23. P. 254. DOI: 10.1186/s12876-023-02868-3
- Гаврилов С. О., Гришук А. Ю. Діагностична та прогностична роль біохімічних показників при механічній жовтяниці. *Медична наука та практика*. 2018. Т. 3. № 2.
- Mayumi T., Okamoto K., Takada T. та ін. Tokyo Guidelines 2018: Management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018. Vol. 25. № 1. P. 96–100. DOI: 10.1002/jhbp.519
- Takada T., Isaji S., Mayumi T. et al. JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2022. Vol. 29. P. 1057–1083. DOI: 10.1002/jhbp.1146
- Практична психосоматика: діагностичні шкали : навчальний посібник / за ред. О. О. Чабана,

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ: не було використано зовнішніх джерел фінансування.

ВНЕСОК АВТОРІВ: Дейкало І. М. – концепція дослідження; Островський Н. М. – ідея та дизайн дослідження; написання тексту; аналіз і обговорення.

О. О. Хаустової. 2-ге вид., випр. і доп. Київ : Видавничий дім «Медкнига», 2019. 112 с.

- Mazumdar A., Singh V., Singh R. Clinical profile and outcome of patients with acute obstructive jaundice. *Indian Journal of Surgery*. 2018. Vol. 80. № 6. P. 614–618. DOI: 10.1007/s12262-018-1802-5
- Li S., Huang J., Li Y., Wang F., Zhou Y. Risk factors for the severity of acute cholangitis: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology*. 2020. Vol. 20. № 1. P. 125. DOI: 10.1186/s12876-020-01264-5
- Kiryama S., Takada T., Hwang T. et al. Clinical features and severity grading of acute cholangitis and cholecystitis (Tokyo Guidelines 2018). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018. Vol. 25. № 1. P. 17–30. DOI: 10.1002/jhbp.512
- Pradines C. et al. Assessment of biliary obstruction using liver function tests: Correlation with clinical outcomes. *Annals of Surgery*. 2020. Vol. 272. № 5. P. 987–994. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003571
- Miyoshi S., Ohkohchi N., Sato M., Hoshi K., Satomi S., Orikasa Y. Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a biomarker for early diagnosis of liver injury. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2018. Vol. 63. № 1. P. 1–8. DOI: 10.3164/jcbrn.18-15
- Zhong C. B., Huang Y., Liu Y. H., Fan X. M., Shi H. T. Pathophysiological role of bile acid metabolism in obstructive jaundice. *World Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 26. № 47. P. 7437–7448. DOI: 10.3748/wjg.v26.i47.7437
- Vroonhof J. M. et al. Timing of intervention in acute obstructive jaundice: A systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2020. Vol. 22. № 8. P. 1113–1123. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.03.002
- Lala H. et al. The clinical significance of liver function tests in obstructive jaundice: A retrospective analysis. *International Journal of Clinical Practice*. 2021. Vol. 75. № 11. P. e14749. DOI: 10.1111/ijcp.14749
- Tse F., Barkun A. N. The management of suspected choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Current Gastroenterology Reports*. 2019. Vol. 11. № 6. P. 409–417. DOI: 10.1007/s11894-009-0065-3
- Lankisch P. G., Appelt M., Gyrlich J. Acute biliary pancreatitis: current concepts and future directions. *Digestive Diseases*. 2017. Vol. 35. № 2. P. 177–183. DOI: 10.1159/000450674

REFERENCES

- Lyu, Y., Cheng, Y., Li, T., Cheng, B., & Jin, X. (2019). Laparoscopic common bile duct exploration plus cholecystectomy versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography plus laparoscopic cholecystectomy for cholecystocholedocholithiasis: A meta-analysis. *Surgical Endoscopy*, 33 (10), 3275–3286. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-06613-w>
- Zouki, J., Sidhom, D., Bindon, R., Sidhu, T., Chan, E., & Lyon, M. (2023). Choledocholithiasis: A review of management and outcomes in a regional setting. *Cureus*, 15 (12), e50223. <https://doi.org/10.7759/cureus.50223>
- McNicoll, C. F., Pastorino, A., Farooq, U., et al. (2025). *Choledocholithiasis*. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441961/>
- Frybova, B., Drabek, J., Lochmannova, J., Douda, L., Hlava, S., Zemkova, D., Mixa, V., Kyncl, M., Zeman, L., Rygl, M., & Keil, R. (2018). Cholelithiasis and choledocholithiasis in children: Risk factors for development. *PLoS ONE*, 13(5), e0196475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196475>
- Wilkins, T., Agabin, E., Varghese, J., & Talukder, A. (2017). Gallbladder dysfunction: Cholecystitis, choledocholithiasis, cholangitis, and biliary dyskinesia. *Primary Care*, 44 (4), 575–597. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.001>
- Li, S., Guizzetti, L., Ma, C., et al. (2023). Epidemiology and outcomes of choledocholithiasis and cholangitis in the United States: Trends and urban–rural variations. *BMC Gastroenterology*, 23, 254. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02868-3>
- Havrylov, S. O., & Hryshchuk, A. Yu. (2018). Diahnostychna ta prohnostrychna rol biokhimichnykh pokaznykiv pry mekhanichnii zhovtianytsi [Diagnostic and prognostic role of biochemical indicators in obstructive jaundice]. *Medychna nauka ta praktyka*, 3 (2). [in Ukrainian].
- Mayumi, T., Okamoto, K., Takada, T., et al. (2018). Tokyo Guidelines 2018: Management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25 (1), 96–100. <https://doi.org/10.1002/jhbp.519>
- Takada, T., Isaji, S., Mayumi, T., et al. (2022). JPN clinical practice guidelines 2021 with easy-to-understand explanations for the management of acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 29, 1057–1083. <https://doi.org/10.1002/jhbp.1146>
- Chaban, O. O., & Khaustova, O. O. (Eds.). (2019). *Praktychna psykhosomatyka: diahnostychni shkaly* [Practical psychosomatics: Diagnostic scales] (2nd ed., rev. & exp.). Medknyha. [in Ukrainian].
- Mazumdar, A., Singh, V., & Singh, R. (2018). Clinical profile and outcome of patients with acute obstructive jaundice. *Indian Journal of Surgery*, 80 (6), 614–618. <https://doi.org/10.1007/s12262-018-1802-5>
- Li, S., Huang, J., Li, Y., Wang, F., & Zhou, Y. (2020). Risk factors for the severity of acute cholangitis: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology*, 20 (1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01264-5>
- Kiryama, S., Takada, T., Hwang, T., et al. (2018). Clinical features and severity grading of acute cholangitis and cholecystitis (Tokyo Guidelines 2018). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25 (1), 17–30. <https://doi.org/10.1002/jhbp.512>
- Pradines, C., et al. (2020). Assessment of biliary obstruction using liver function tests: Correlation with clinical outcomes. *Annals of Surgery*, 272 (5), 987–994. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003571>
- Miyoshi, S., Ohkohchi, N., Sato, M., Hoshi, K., Satomi, S., & Orikasa, Y. (2018). Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) as a biomarker for early diagnosis of liver injury. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 63 (1), 1–8. <https://doi.org/10.3164/jcfn.18-15>
- Zhong, C. B., Huang, Y., Liu, Y. H., Fan, X. M., & Shi, H. T. (2020). Pathophysiological role of bile acid metabolism in obstructive jaundice. *World Journal of Gastroenterology*, 26 (47), 7437–7448. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i47.7437>
- Vroonhof, J. M., et al. (2020). Timing of intervention in acute obstructive jaundice: A systematic review and meta-analysis. *HPB*, 22 (8), 1113–1123. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.03.002>
- Lala, H., et al. (2021). The clinical significance of liver function tests in obstructive jaundice: A retrospective analysis. *International Journal of Clinical Practice*, 75 (11), e14749. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14749>
- Tse, F., & Barkun, A.N. (2019). The management of suspected choledocholithiasis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Current Gastroenterology Reports*, 11 (6), 409–417. <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0065-3>
- Lankisch, P. G., Appelt, M., & Gurlich, J. (2017). Acute biliary pancreatitis: Current concepts and future directions. *Digestive Diseases*, 35 (2), 177–183. <https://doi.org/10.1159/000450674>

Адреса для листування: ostrovskyy_nm@tdmu.edu.ua

ASSOCIATION OF LABORATORY MARKERS WITH THE DURATION OF JAUNDICE IN COMPLICATED CHOLEDOCHOLITHIASIS

Summary

Introduction. *Choledocholithiasis is a common complication of gallstone disease, with a frequency ranging from 8 to 16 %. Untreated choledocholithiasis can be a common cause of repeated hospital visits and progress to life-threatening complications, including acute cholangitis or biliary pancreatitis. Scientific data show that the presence of jaundice is one of the significant clinical predictors of gallstone disease. Prolonged mechanical jaundice significantly increases the risk of hepatic-renal failure, biliary sepsis, and acute cholangitis, which directly correlates with high postoperative morbidity and mortality.*

The Aim of the Study – *to establish the relationship between the duration of jaundice and laboratory markers in patients with choledocholithiasis complicated by cholangitis and biliary pancreatitis.*

Research Methods. *The study included a clinical examination and analysis of laboratory data from 122 inpatients with choledocholithiasis (ChL), complicated either by cholangitis (n = 59) or biliary pancreatitis (n = 63) upon admission.*

Results and Discussion. *Comparative analysis of laboratory parameters in patients with complicated choledocholithiasis demonstrated significant differences between the observation groups. Analysis of associations between the duration of jaundice and laboratory markers showed no correlation between the level of gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and the duration of jaundice in the cholangitis group. In contrast, complications involving biliary pancreatitis were accompanied by a weak positive correlation between the investigated parameters. A significant positive correlation was established between the level of L-FABP, ALT and total bilirubin with the duration of jaundice in ChL patients complicated by both cholangitis and biliary pancreatitis.*

Conclusions. *Patients with choledocholithiasis complicated by cholangitis exhibit a significantly more pronounced cytolytic syndrome and hepatocyte damage compared to those with biliary pancreatitis. This is confirmed by reliably higher levels of L-FABP (by 1,35 times), ALT (by 1,51 times), and AST (by 1,55 times) ($p < 0,05$). The greatest prognostic significance regarding the duration of jaundice in biliary pancreatitis belongs to total bilirubin ($r = 0,50$), indicating a direct dependence of bilirubin accumulation on the time of persistent obstruction, whereas GGT was found to be uninformative for predicting the duration of obstruction in cholangitis.*

KEY WORDS: **choledocholithiasis; cholangitis; biliary pancreatitis; jaundice; L-FABP; gamma-glutamyl transpeptidase; total bilirubin; aminotransferases.**

Стаття надійшла до редакції 09.11.2025

Стаття прийнята 03.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



І. М. Кліщ¹, М. А. Швед²¹ ТЕРНОПІЛЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ² КНП «ЧЕРНІГІВСЬКА МІСЬКА ЛІКАРНЯ» № 3 ЧЕРНІГІВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ

ORCID: 0000-0001-6226-4296

ORCID: 0000-0003-4014-7704

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ РЕДОКС-СИСТЕМИ ЗА ХІМІЧНОГО ЛУЖНОГО ОПІКУ РОГІВКИ

Актуальність. Одним із мультикомпонентних механізмів пошкодження тканин ока, а також активації захисних і саногенетичних процесів, є активація редокс-системи на тлі пригнічення антиоксидантного захисту, що може сприяти розвитку ускладнень і сліпоти.

Мета дослідження – встановити динаміку особливостей змін активності вільнорадикальних процесів, стану антиоксидантної системи у тварин із хімічним лужним опіком рогівки ока.

Методи дослідження. Піддослідні кролі були поділені на 2 групи: контрольну – 10 інтактних тварин, дослідну – 10 тварин, яким моделювали хімічний опік рогівки. Забір матеріалу проводили на 1-шу, 7-му, 14-ту і 21-шу доби, виходячи зі стадійності перебігу опікового процесу у тканині рогівки. Показники вільнорадикального окиснення ліпідів і антиоксидантних систем визначали за загальноприйнятими методиками.

Результати й обговорення. За експериментального опікового ушкодження рогівки ока лугом активація редокс-системи набуває некерованого характеру, що призводить до накопичення недоокиснених продуктів обміну у формі вільних радикалів, які ушкоджують тканини ока. Надмірне нагромадження високоактивних метаболітів, що негативно впливають на плазматичні та субклітинні мембрани, також пригнічує процеси регенерації тканин.

Динаміка змін показників антиоксидантного захисту протікає фазово і не збігається з періодами активації вільнорадикального окиснення, що може поглиблювати важкість перебігу патологічного процесу, знижувати швидкість і якість регенерації рогівки, спричиняти розвиток деструктивних змін у тканинах ока.

Висновки. Хімічний опік рогівки лугом в експерименті призводить до достовірного зростання активності процесів вільнорадикального окиснення на початкових стадіях опікової хвороби (первинний некроз, гострий період і виразкування рогівки). Динаміка активації ферментного і неферментного антиоксидантного захисту не збігається з активністю редокс-системи, що може поглиблювати тяжкість перебігу патологічного процесу в оці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вільнорадикальне окиснення; антиоксидантна система; лужний опік рогівки в експерименті.

ВСТУП. Ушкодження рогівки вважається другою за частотою причиною сліпоти після катаракти. За даними ВООЗ, у світі понад 1,4 млн людей страждають на захворювання рогівки різної етіології, 12 % з них мають надалі проблеми із зором [1]. Частота опіків очей становить від 6 до 38 % усіх випадків травми органа зору, серед них 60–85 % становлять хімічні опіки, а більшість постраждалих стають інвалідами [2–4]. Хімічні опіки спричиняють детергенти, косметичні засоби, розчинники, відбілювачі, дезінфікуючі засоби, проčiщення труб, аміак, пестициди, синтетичні добрива та їдкі речовини. Особливо важкі опіки спричиняють луги, які призводять до колікваційного некрозу, що швидко пенетрує у глибину структур ока.

Актуальність проблеми опіків очей в усьому світі і в Україні зростає та стає медико-соціальною у зв'язку з почастишенням збройних конфліктів, катастроф, погіршенням екології тощо [5]. Водночас, незважаючи на вдосконалення методів консервативного та хірургічного лікування опіків ока, від 11 до 40 % постраждалих із тяжкими опіками стають інвалідами [6], що свідчить про недостатнє врахування особливостей механізмів ушкодження тканин ока за хімічного опіку й обґрунтовує потребу в новаторських, адекватних патогенетичних підходах до надання постраждалим медичної допомоги.

Опікова травма рогівки супроводжується багатоступінчастими й мультикомпонентними механізмами пошкодженнями тканин ока та включенням механізмів захисту й саногенезу. Одним із них є активація редокс-системи,

а надмірна її активація на тлі пригнічення антиоксидантних систем захисту може суттєво погіршувати активацію репаративних процесів і сприяти розвитку ускладнень, які стають причиною сліпоти. Однак натепер ще не досить висвітлено особливості змін активності редокс-системи за лужного опіку рогівки та доцільність стимуляції ферментних і неферментних антиоксидантних систем захисту у процесі саногенезу опіку.

Мета роботи – встановити динаміку особливостей змін активності вільнорадикальних процесів, стану антиоксидантної системи в експериментальних тварин із хімічним лужним опіком рогівки ока.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальну модель пошкодження рогівки відтворювали на очах кроля під місцевою епібульбарною анестезією 0,5%-м розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2%-м розчином лідокаїну. Опікову травму спричиняли шляхом аплікації на рогівку ока фільтрувального паперу діаметром 5 мм, змоченого в 1 N розчині натрій гідроксиду (NaOH) протягом 30 секунд [7; 8]. Контроль відтворення опікової ерозії здійснювали методом фарбування рогівки 0,5%-м розчином флуоресцеїну. Умови утримання та використання тварин в експериментах відповідали вимогам чинних нормативно-правових документів згідно з Директивою № 2010/63/ЄС «Про захист тварин, що використовуються з науковою метою» та положень Європейської конвенції щодо захисту тварин, яких використовують в експериментальних та наукових цілях (Страсбург, 1987 р.).

Піддослідні кролі були поділені на 2 групи: групу I (контрольна) – інтактні тварини (10 тварин); групу II – тварини, яким моделювали хімічний опік рогівки (10 кролів). Кров із крайової вени вуха тварини для проведення біохімічних досліджень забирали на 1-шу, 7-му, 14-ту і 21-шу добу від моменту завдання опікової травми рогівки. Терміни дослідження вибирали за стадійністю перебігу опікового процесу у тканині рогівки [9]: первинного некрозу (1-ша доба), гострих судинних порушень і набряку тканин ока (1–7-ма доби), вторинного некрозу й гострого кератоувеїту (7–14-та доби); трофічних розладів, виразкування рогівки (14–21-ша доба); відновлювальної регенерації (після 21-ї доби). На 21-шу добу експерименту в умовах тіопентало-натрієвого знечулення (25 мг/кг) кролів виводили з експерименту методом повітряної емболії.

Інтенсивність вільнорадикального окиснення (далі – ВРО) і стану антиоксидантної системи (далі – АОС) визначали шляхом оцінювання продукції активних форм кисню мононуклеарними лейкоцитами крові методом проточної лазерної цитометрії. Для виділення мононуклеарних лейкоцитів (далі – МНЛ) із крові кролів у стерильні пробірки із 3%-м розчином Na_2EDTA забирали 5 мл крові. Популяцію моноцитів отримували центрифугуванням на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну. Розділення лімфоцитів і моноцитів здійснювали методом ізокінетичного центрифугування у градієнті фіколу-верографіну щільністю 1,060 [10]. Клітини переносили у стерильні центрифужні пробірки, тричі відмивали і надалі працювали із клітинами, ступінь забарвленості яких не перевищував 5 % [11]. Для вимірювання рівня активних форм кисню (далі – АФК) у клітинах використовували дихлорфлуоресцеїну діацетат (далі – ДХФ-ДА) (Sigma Aldrich (США)), який є барвником із заблокованою флуоресценцією, але за взаємодії з H_2O_2 та іншими вільними радикалами ДХФ-ДА стає флуоресціюючою сполукою. Рівень продукції АФК аналізували за інтенсивністю світіння барвника (FL-1 канал) на проточному цитометрі Epics XL (Beckman Coulter (Франція)).

Концентрацію гідропероксидів ліпідів (далі – ГПЛ) визначали на спектрофотометрі СФ-46 за $\lambda = 232$ нм та $\lambda = 275$ нм за методом [12], який ґрунтується на феномені гідропероксидів, екстрагованих гептан-ізопропіловою сумішшю, максимально поглинати світлову хвилю в діапазоні $\lambda = 232$ нм. Контролем слугувала проба, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ГПЛ проводили у відносних одиницях за формулою: $C = 10 \cdot E \cdot V_1/V_2$ (ум. од./мл), де: E – оптична щільність гептанового шару проби, V_1 – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл), V_2 – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл). Вміст ГПЛ визначали в сироватці крові й виражали в ум. од./л.

Рівень малонового діальдегіду (далі – МДА) визначали за вмістом ТБК-реагуючих продуктів, які за взаємодії з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі утворюють забарвлений комплекс, інтенсивність якого адекватна вмісту МДА [11]. Оптичну щільність сироватки крові вимірювали на фотоелектроколориметрі КФК-3 за $\lambda = 535$ нм. Коефіцієнт молярної екстинкції для МДА – $1,56 \cdot 10^5$ моль/см, активність виражали в мкмоль/л.

Основи Шиффа (далі – ШО) є кінцевими продуктами ліпідної пероксидації, їх реєстрували завдяки флуоресценції, яка зумовлена наявністю 1-аміно-3-імінопропенової групи, що утворюється внаслідок реакції малонового діальдегіду з донорами аміногруп. Вміст продуктів ШО визначали за поглинанням ліпідним екстрактом монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій ділянці спектра. Вимірювання оптичної щільності (Е) здійснювали на спектрофотометрі проти відповідного контролю за довжини хвиль 232 та 275 нм і виражали у відносних одиницях [12].

Визначення супероксиддисмутазної активності в гемолізаті еритроцитів проводили за методом фотометрування (СФ-46, 540 нм) [12]. Активність ферменту розраховували за формулами за його здатністю інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Виразили активність цього ферменту в умовних одиницях на 1 мг білка в цільній крові.

Каталазну активність визначали спектрофотометричним методом [11], що базується на здатності ферменту високоефективно каталізувати реакцію розкладання пероксиду водню на воду й кисень. Каталазну активність еритроцитів визначали на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 250 нм.

Результати виражали в моль/хв на 1 мг.

Концентрацію церулоплазміну визначали колориметричним методом [12], який базується на тому, що кількість церулоплазміну прямо пропорційна інтенсивності забарвлення окислення пара-фенілєндіаміну у присутності церулоплазміну у пробі сироватки крові.

Принцип визначення концентрації відновленого глутатіону полягає в тому, що за взаємодії 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відновленого глутатіону утворюється тіонітрофенільний аніон, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп [12].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 10.0» та «Microsoft Excel – 2013» з використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання за t-критерієм Стьюдента та U-критерієм Мана – Вітні. Достовірність різниці між величинами вважали достатньою, якщо $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. За результатами дослідження встановлено (табл. 1), що показник АФК у сироватці крові інтактних тварин був достовірно нижчим порівняно з аналогічними показниками у кролів зі змодельованим лужним опіком рогівки ока. Опіковий процес супроводжувався розвитком оксидативного стресу, що характеризується збільшенням інтенсивності продукування АФК. За 1-шу добу хімічного опіку рогівки у тварин з лужним опіком рогівки продукція АФК зростала в 1,48 раза від показника інтактних, а до 7-ї доби від моменту моделювання патологічного процесу цей показник ще більше зріс і вдвічі (у 2,01 раза) перевищив норму. До 14-ї доби показник АФК дещо знизився стосовно попереднього терміну спостереження і становив 185 % від норми, поступово знижувався до 21-ї доби, однак усе ж достовірно відрізнявся від показника здорових тварин, перевищував його на 113 %.

Аналогічна тенденція спостерігалась і стосовно початкових і проміжних продуктів ліпопероксидації. Зокрема, у тварин з експериментальним лужним опіком рогівки концентрація ГПЛ у сироватці крові на 1-шу добу в 1,3 раза перевищувала аналогічний показник інтактних тварин і зростала до 7-ї доби (в 1,5 раза), а надалі поступово знижувалася, але й на 21-шу добу спостереження не досягала фізіологічної норми.

За умов експериментального хімічного опіку рогівки вміст ТБК-активних продуктів

Таблиця 1 – Концентрація продуктів вільнорадикального окиснення у крові кролів із хімічним опіком рогівки лугом, $M \pm m$

Групи тварин	АФК, ум. од.	ГПЛ, ум. од./мл	ТБК-активні продукти, мкмоль/л	ШО, ум. од./мл
Інтактні, (n = 10)	0,366 ± 0,013122225	5,23 ± 0,30	4,72 ± 0,23	0,075 ± 0,004
Хімічний опік рогівки, (n = 10)	1-ша доба $p_1 < 0,001$	6,74 ± 0,23 $p_1 < 0,001$	5,62 ± 0,17 $p_1 < 0,001$	0,121 ± 0,011 $p_1 < 0,001$
	7-ма доба $p_1 < 0,001$	7,88 ± 0,27 $p_1 < 0,001$	7,58 ± 0,21 $p_1 < 0,001$	0,149 ± 0,008 $p_1 < 0,001$
	14-та доба $p_1 < 0,001$	7,38 ± 0,26 $p_1 < 0,001$	6,96 ± 0,24 $p_1 < 0,001$	0,099 ± 0,005 $p_1 < 0,001$
	21-ша доба $p_1 < 0,001$	5,87 ± 0,21 $p_1 < 0,001$	5,47 ± 0,18 $p_1 < 0,001$	0,087 ± 0,006 $p_1 < 0,001$

у сироватці крові перевищував показник здорових кролів в 1,19 раза. До 7-ї доби концентрація ТБК-активних продуктів у сироватці крові максимально зростала й становила 161 % від показника інтактних тварин, а надалі поступово знижувалась і досягла до 21-ї доби рівня 116 % від норми.

Зафіксовані нами зміни кінцевого продукту ліпопероксидації – шиффових основ – підтверджують попередні тенденції. У кролів із хімічним опіком рогівки показник ШО на 1-шу добу також зростав до 161 % від показника інтактних тварин, досягаючи максимуму на 7-му добу – 197 %, а надалі, до 21-ї доби, знизився до 116 % порівняно з даними у здорових.

Оскільки активність вільнорадикальних процесів залежить не лише від інтенсивності утворення активних форм кисню, а й від їхньої здатності започатковувати ланцюги ліпопероксидації чи окислювальної модифікації білків, нами також досліджено стан ферментної і неферментної ланок антиоксидантної системи, яка протидіє розгалуженню цих вільнорадикальних ланцюгів і захищає здорові тканини від пошкодження та розвитку ускладнень. Було встановлено (табл. 2), що у тварин із хімічним опіком рогівки супероксиддисмутазна активність крові на 1-шу добу зростала в 1,18 раза порівняно з показником здорових тварин, але до 7-ї доби показник її активності значно знижувався і становив лише 0,7 від норми. Надалі спостерігалось поступове підвищення активності СОД, на 21-шу добу цей показник досяг рівня показника здорових тварин.

Каталазна активність крові у тварин із хімічним опіком рогівки суттєво зростала за 1-шу добу від моменту нанесення опікової травми (в 1,8 раза), однак надалі спостерігалось стрімке падіння її активності, до 7-ї доби показник становив лише 66 % від норми. На 14-ту добу ензимна активність каталази суттєво збільшилась (88 % від норми) і до 21-ї доби досягла фізіологічної норми.

У тварин із хімічним лужним опіком рогівки спостерігалось суттєве зростання концентрації церулоплазміну за 1-шу добу, яка становила 166 % від норми, з подальшим зниженням у наступні терміни спостереження: до 73 % від показника інтактних тварин на 7-му та 83 % – на 14-ту добу з нормалізацією активності до 21-ї доби спостереження.

Нанесення опікової травми рогівки тваринам призвело до зниження концентрації ВГ порівняно з інтактними тваринами в 1,36 раза за 1-шу добу і в 1,41 раза до 7-ї та 14-ї доби. Важливо відмітити, що надалі показник зростав, і до 21-ї доби концентрація відновленого глутатіону відновлювалась.

Отже, отримані результати свідчать про те, що стан активності редокс-системи відіграє важливу роль у патогенезі опікової хвороби за умов хімічного лужного опіку рогівки завдяки суттєвому активуванню вільнорадикальних процесів в організмі. Встановлено, що механізм активації редокс-системи запускається ішемією тканин унаслідок травми, стресу, гіперкатехоламінемії тощо [13]. Водночас порушуються окиснювальні процеси в мітохондріях, унаслідок чого накопичуються проміжні метаболіти циклу Кребса, які дуже легко піддаються відновленню з утворенням вільних радикалів і перекисних сполук, пригнічуючи систему антиоксидантного захисту. Урешті-решт, у разі опіку тканин ока складається парадоксальна ситуація – зменшення кисню у клітині приводить до збільшення кількості кисневих радикалів [14; 15]. Виражена активація процесів вільнорадикального окислення (ВРО) і наступна реакція тканин організму дісти назву оксидативного стресу. Гіперпродукція вільних радикалів і висока концентрація пероксидів за наявності дефектів системи антиоксидантного захисту синтезу NO призводять до утворення пероксинітриду – у край цитотоксичної сполуки. Навіть більше, пероксинітриди мають

Таблиця 2 – Показники активності антиоксидантної системи крові у тварин із хімічним опіком рогівки лугом, $M \pm m$

Групи тварин	СОД, ум. од./мг б-ка	Каталаза, (моль · хв)/мг б	ЦП, мг/л	ВГ, мг/л	
Інтактні (n = 10)	1,17 ± 0,01	1,29 ± 0,04	56,12 ± 1,63	3,63 ± 0,08	
Хімічний опік рогівки (n = 10)	1-ша доба	1,38 ± 0,03 $p_1 < 0,001$	2,28 ± 0,03 $p_1 < 0,001$	93,06 ± 1,81 $p_1 < 0,001$	2,67 ± 0,07 $p_1 < 0,001$
	7-ма доба	0,82 ± 0,02 $p_1 < 0,001$	0,85 ± 0,02 $p_1 < 0,001$	41,24 ± 4,21 $p_1 < 0,001$	2,61 ± 0,06 $p_1 < 0,001$
	14-та доба	0,94 ± 0,04 $p_1 < 0,001$	1,14 ± 0,06 $p_1 < 0,001$	46,32 ± 3,58 $p_1 < 0,001$	2,58 ± 0,09 $p_1 < 0,001$
	21-ша доба	1,12 ± 0,03 $p_1 < 0,001$	1,27 ± 0,05 $p_1 < 0,001$	57,43 ± 4,46 $p_1 < 0,001$	3,22 ± 0,05 $p_1 < 0,001$

потужну вазоконстрикторну й цитотоксичну дію [16; 17], стимулюють ангіоспазм, який посилює ішемію та ще глибше пошкоджує опечені тканини ока, таким чином, замикається вищеописане патогенетичне коло.

За опікового пошкодження рогівки ока лугом активація редокс-системи набуває некерованого характеру, що веде до накопичення недоокиснених продуктів обміну у формі вільних радикалів, які й руйнують клітину. Окрім того, надмірне нагромадження високоактивних метаболітів, які негативно впливають на плазматичні й субклітинні мембрани, пригнічує і процеси регенерації тканин ока.

Дослідження динаміки параметрів показників антиоксидантного захисту вказує на фазовість їх змін, яка не збігається з періодами активації вільнорадикального окиснення, а виражена недостатність антиоксидантної активності досліджуваних ферментів може поглиблювати важкість перебігу патологічного процесу, знижувати швидкість і якість регенерації рогівки, спричиняти торпідність його перебігу та розвиток деструктивних змін в опечених тканинах ока.

ВИСНОВКИ. 1. Хімічний опік рогівки лугом в експериментальних тварин призводить

до достовірного зростання продукування активних форм кисню, гідропероксидів ліпідів, ТБК-активних продуктів і основ Шиффа на початкових стадіях опікової хвороби (первинного некрозу, гострої стадії і вираження рогівки) та поступового зниження їхньої концентрації до 21-ї доби (стадія регенерації).

2. Активація вільнорадикального окиснення в разі опіку рогівки є тригером для значного підвищення активності ферментної і неферментної ланок антиоксидантного захисту, що проявляється достовірним зростанням активності супероксиддисмутази, каталази, концентрації церулоплазміну та відновленого глутатіону порівняно з інтактними тваринами.

3. Динаміки параметрів показників антиоксидантного захисту у процесі опікової хвороби вказують на фазовість їх змін, яка не збігається з періодами активації вільнорадикального окиснення, а виражена недостатність антиоксидантної активності досліджуваних ферментів може поглиблювати важкість перебігу патологічного процесу, знижувати швидкість і якість регенерації рогівки, спричиняти торпідність перебігу та розвиток деструктивних змін в опечених тканинах ока.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tidke S. C., Tidke P. A Review of corneal blindness: causes and management. *Cureus*. 2022. 14 (10). P. e30097. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.30097>
2. Аналіз стану офтальмологічної допомоги населенню України у 2006–2011 роках / Н. В. Пасечникова, С. О. Риков, О. П. Вітовська та ін. *Офтальмологічний журнал*. 2012. № 6. С. 131–140.
3. Acid burns from personal assault in Uganda / J. Asaria, O. C. Kobusingye, B. A. Khingi et al. *Burns*. 2004. Vol. 30. № 1. P. 78–81.
4. Gupta N., Kalaivani M., Tandon R. Comparison of prognostic value of Roper Hall and Dua classification systems in acute ocular burns. *The British Journal of Ophthalmology*. 2011. Vol. 95. № 2. P. 194–198.
5. Жупан Б. Б., Лурін І. А., Медведовська Н. В., Храмов І. І. Перспективи прогнозування віддалених результатів лікування у пацієнтів з бойовою травмою органу зору. *Офтальмологічний журнал*. 2023. Вип. 512 (3). С. 34–37.
6. Hodge C. Ocular emergencies C. Hodge, M. Lawless. *Aust. Fam. Physician*. 2008. Vol. 37. № 7. P. 506–509.
7. Anti-inflammatory and antioxidant effects of Tualang honey in alkali injury on the eyes of rabbits: Experimental animal study / K. Bashkara, E. Zunaina,

- S. Bakiah et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2011. Vol. 11. P. 90.
8. Villabona-Martinez V., Sampaio L. P., Shiju T. M., Wilson S. E. Standardization of corneal alkali burn methodology in rabbits. *Experim. Eye Research*. 2023. Vol. 230. P. 109443. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jexer.2023.109443>
9. Якименко С. А., Гладуш Т. І. Застосування електроелімінації для діагностики тяжкості опіків очей і динаміки їхнього перебігу. *Одеський медичний журнал*. 2003. № 6. С. 80–84.
10. Нейко Є. М., Герич П. Р., Островський М. М., Томащук Л. М. Кисеньзалежні функції фагоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2010. № 1. С. 100–104.
11. Клінічна лабораторна діагностика : Практикум / Л. Є. Лаповець та ін. 3-є вид. Львів, 2019. 472 с.
12. Біологічна хімія. Лабораторний практикум : практикум для студентів ВНЗ МОЗ України / М. М. Корда та ін. ; за ред. М. М. Корди. 3-тє вид., випр. і допов. Тернопіль : ТДМУ ; Укрмедкнига, 2015. 215 с.
13. Біологічна хімія / Л. М. Вороніна та ін. Харків, 2000.
14. Губський Ю. І., Горюшко Г. Г., Маковецький В. П., Літвінова Н. В., Марченко О. М., Бабенко Л. П., Величко

О. М., Олар В. В. Взаємозв'язки між антиоксидантною активністю, гепатопротекторною дією похідних монохроманів, триметилфенолів та енергетичними квантово-хімічними і структурними параметрами. *Український біохімічний журнал*. 2010. Т. 82. № 1. С. 70–76. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/BioChem_2010_82_1_9

15. Савчук З. Л. Інтенсивність процесів ліпідної пероксидації у кролів з хімічним опіком рогівки на тлі мерказоліл-індукованого гіпотирозу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 2 (23). С. 171–175.

REFERENCES

1. Tidke, S. C., & Tidke, P. (2022). A review of corneal blindness: Causes and management. *Cureus*, 14 (10), e30097. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.30097>

2. Pasięchnikova, N. V., Rykov, S. O., Vitovska, O. P., et al. (2012). Analiz stanu oftalmologichnoi dopomohy naselenniu Ukrainy u 2006–2011 rokakh [Analysis of ophthalmological care to the population of Ukraine in 2006–2011]. *Oftalmologichnyi zhurnal – Ophthalmological Journal*, 6, 131–140. [in Ukrainian].

3. Asaria, J., Kobusingye, O. C., Khingi, B. A., et al. (2004). Acid burns from personal assault in Uganda. *Burns*, 30 (1), 78–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2003.07.014>

4. Gupta, N., Kalaivani, M., & Tandon, R. (2011). Comparison of prognostic value of Roper Hall and Dua classification systems in acute ocular burns. *The British Journal of Ophthalmology*, 95 (2), 194–198. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.181019>

5. Zhupan, B. B., Luryn, I. A., Medvedovska, N. V., & Khramov, I. I. (2023). Perspektyvy prohnozuvannya vidalenykh rezultativ likuvannya u patsiyentiv z boiovoi travmoiu orhanu zoru [Prospects of predicting distant outcomes of treatment in patients with combat eye trauma]. *Oftalmologichnyi zhurnal – Ophthalmological Journal*, 512 (3), 34–37. [in Ukrainian].

6. Hodge, C. (2008). Ocular emergencies. *Australian Family Physician*, 37 (7), 506–509.

7. Bashkaran, K., Zunaina, E., Bakiah, S., Sulaiman, S. A., Sirajudeen, K. N. S., & Naik, V. (2011). Anti-inflammatory and antioxidant effects of Tualang honey in alkali injury on the eyes of rabbits: Experimental animal study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11, 90. DOI: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-90>

8. Villabona-Martinez, V., Sampaio, L. P., Shiju, T. M., & Wilson, S. E. (2023). Standardization of corneal alkali burn methodology in rabbits. *Experimental Eye Research*, 230, 109443. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109443>

9. Yakymenko, S. A., & Hladush, T. I. (2003). Zastosuvannya elektroeliminatsii dlia diakhnostyky tiazhkosti opikiv ochei i dynamiky yikhnoho perebihu [Application of electroelimination for diagnosing the severity of eye burns and their progression]. *Odes'kyi medychnyi zhurnal – Odessa Medical Journal*, 6, 80–84. [in Ukrainian].

16. Кисельов С. М. Дисфункція ендотелію, зміни добового профілю артеріального тиску, кардіогемодинаміки у хворих на ГКС без елевації сегмента ST з артеріальною гіпертензією та їх медикаментозна корекція : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Запоріжжя, 2005. 22 с.

17. Гетьман О. И., Гирин В. В. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией. *Украинский терапевтический журнал*. 2011. № 3. С. 89–92.

10. Neiko, E. M., Herich, P. R., Ostrovskiy, M. M., & Tomashchuk, L. M. (2010). Kysenzalezni funktsii fakhotsytiv u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehe [Oxygen-dependent functions of phagocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zdobutky klinichnoi i eksperimentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 1, 100–104. [in Ukrainian].

11. Lapovets, L. Ye., Lutsyk, B. D., Lebed, H. B., et al. (2019). Klynichna laboratorna diakhnostyka. Praktikum [Clinical laboratory diagnostics. Practicum] (3rd ed.). Lviv : [Publisher not specified]. [in Ukrainian].

12. Korda, M. M., et al. (2015). Biologichna khimiia. Laboratornyi praktykum: praktykum dlia studentiv VNZ MOZ Ukrainy [Biological chemistry. Laboratory practicum: Practicum for students of higher medical educational institutions of the Ministry of Health of Ukraine] (3rd ed., rev. and add.). Ternopil: Ternopil State Medical University; Ukrmedknyha. [in Ukrainian].

13. Voronina, L. M., Desenko, V. F., Madiyevska, N. M., et al. (2000). Biologichna khimiia [Biological chemistry]. Kharkiv : [Publisher not specified]. [in Ukrainian].

14. Hubskeyi, Y. I., Horushko, H. H., Makovetskyi, V. P., Litvinova, N. V., Marchenko, O. M., Babenko, L. P., Velychko, O. M., & Olar, V. V. (2010). Vzaemoviazky mizh antyoksydantnoiu aktyvnistiu, hepatoprotekto [Relationships between antioxidant activity, hepatoprotective action]. *Ukrainskyi biokhimiichnyi zhurnal – Ukrainian Biochemical Journal*, 82 (1), 70–76. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/BioChem_2010_82_1_9 [in Ukrainian].

15. Sавчук, Z. L. (2015). Intensyvnist protsesiv lipidnoi peroksydatsii u kroliv z khimichnym opikom rohivky na tli merkazolil-indukovanoho hipotyrozozu [Intensity of lipid peroxidation processes in rabbits with chemical corneal burn against the background of mercazolil-induced hypothyroidism]. *Zdobutky klinichnoi i eksperimentalnoi medytsyny*, 2 (23), 171–175.

16. Kyseliov, S. M. (2005). Dysfunktsiia endoteliiu, zminy dobovoho profilu arterialnogo tysku, kardiohemodynamiky u khvorykh na HKS bez elevatsii sehmenta ST z arterialnoiu hipertenzieiu ta yikh medykasmentozna korektsiia [Endothelial dysfunction, changes in the daily profile of blood pressure, and cardiogemodynamics in patients with ACS without ST-segment elevation and arterial hypertension, and

their pharmacological correction]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Zaporizhzhia. 22 p.

17. Hetman, O. I., & Hyrin, V.V. (2011). *Dynamyka pokazatelei sodержaniya oksyda azota y produktov*

perekysnoho oksyleniya lypydov u bolnykh s arterialnoi hypertenzyei [Dynamics of nitric oxide and lipid peroxidation products in patients with arterial hypertension]. *Ukrainskyi terapeutychnyi zhurnal*, 3, 89–92.

Адреса для листування: koliacanada8@gmail.com

I. M. KLISHCH¹, M. A. SHVED²

¹ IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

² CNE "CHERNIHIV CITY HOSPITAL № 3" OF CCC

SPECIFIC FEATURES OF REDOX SYSTEM ACTIVITY IN ALKALINE CHEMICAL CORNEAL BURN

Summary

Introduction. One of the multicomponent mechanisms of eye tissue damage, which involves the activation of sanogenesis and protective mechanisms, is the activation of the redox system against the background of suppressed antioxidant defense. This imbalance may contribute to the development of complications and lead to blindness.

The Aim of the Study – to establish the dynamics of changes in the activity of free radical processes and the state of the antioxidant system in animals with chemically induced alkaline corneal burns.

Research Methods. The experimental study include two groups of white rabbits. Control group – 10 intact animals and an experimental group – 10 animals with chemically induced corneal burns. Sampling was performed on the 1st, 7th, 14th, and 21st days, according to the stages of the burn process in the corneal tissue. Indicators of lipid peroxidation and antioxidant system activity in blood were determined by standard methods.

Results and Discussion. The activation of the redox system becomes uncontrolled in experimental alkaline burn damage of cornea. It leads to the rising of partially oxidized metabolic products in the form of free radicals, which damage eye tissue. The excessive accumulation of highly active metabolites negatively affects plasmatic and subcellular membranes, inhibiting the regeneration processes in eye tissue. The dynamics of changes in antioxidant defense indicators occur in phases and do not coincide with the periods of activation of free radical oxidation. It extends the severity of the pathological process, decreases the speed and quality of corneal regeneration, and leads to the development of destructive changes in the eye tissue.

Conclusions. Experimental alkaline corneal burns lead to a significant increase in free radical oxidation activity in the early stages of burn disease (primary necrosis, acute and ulcerative corneal damage). Moreover, the dynamics of the activation of enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense do not coincide with the activity of the redox system, which worsen the severity of the pathological process in the eye.

KEY WORDS: eye tissue; alkaline corneal burn; the experimental study; free radical oxidation; antioxidant system.

Стаття надійшла до редакції 25.09.2025

Стаття прийнята 17.10.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



Н. Я. Кравець

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ORCID: 0000-0002-7593-1753

ВПЛИВ КУРІННЯ НА СТРУКТУРУ МІКРОБІОТИ ПІДНЕБІННИХ МИГДАЛИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ТОНЗИЛІТОМ

Вступ. Гострий тонзиліт залишається однією з найпоширеніших патологій дихальної системи, а куріння – важливим фактором ризику його розвитку та хронізації, який не лише пригнічує місцевий імунітет, а й створює умови для порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки.

Метою дослідження було проведення порівняльного аналізу мікробіому мигдаликів у пацієнтів із гострим тонзилітом залежно від статусу куріння.

Методи дослідження. Загалом було обстежено 54 особи (вік $25,97 \pm 7,71$ років) із симптомами гострого тонзиліту. Пацієнтів за результатами анкетування розподілено на дві групи: Група 1 – 26 осіб (курців), Група 2 – 28 осіб (некурців). Для визначення етіології захворювання використовували бактеріологічне дослідження. Для порівняння груп застосовували U-критерій Манна-Уїтні (для кількісних даних) та точний тест Фішера (для категоріальних змінних). Для оцінки подібності індивідуальних мікробних профілів використано ієрархічний кластерний аналіз.

Результати й обговорення. За результатами дослідження β -гемолітичні стрептококи виявлено у 4 пацієнтів (15,4 %) у Групі 1 (курці) та у 6 пацієнтів (21,4 %) у Групі 2 (некурці). Частка α -гемолітичних стрептококів становила 31,6 % усіх виділених штамів у Групі 1 та 29,3 % – у Групі 2. Іншими численними представниками мікробіоти в обох групах були *Neisseria spp.* (19,7 % та 14,6 % відповідно) та *Corynebacterium spp.* (9,2 % та 20,0 % відповідно). Для більшості мікроорганізмів статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$), винятком були *Corynebacterium spp.*, де спостерегалась достовірна різниця як за індексом сталості та за рівнем колонізації ($p < 0,05$). Високі значення кофенетичної кореляції для обох груп (Група 1 = 0,87; Група 2 = 0,83) свідчать про добру відповідність дендрограм реальній структурі даних.

Висновки. Отримані результати демонструють, що мікробіота мигдаликів у пацієнтів із гострим тонзилітом характеризується видовим різноманіттям у обох досліджуваних групах. Встановлено, що статус куріння не призводить до радикальної зміни видового складу мікробіоти, проте асоціюється із специфічними структурними зрушеннями, що потребує подальших досліджень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бактеріологічний аналіз; тонзиліт; мікробіота ротоглотки; паління; кластерний аналіз.

ВСТУП. Тонзиліт залишається однією з найпоширеніших інфекцій верхніх дихальних шляхів у світі. Незважаючи на універсальність захворювання, його патогенез і мікробіологічні особливості залишаються предметом активного вивчення, особливо з огляду на вплив зовнішніх факторів, серед яких куріння є одним із найважливіших [1,2]. Мигдалики, будучи ключовим компонентом імунної системи ротоглотки та носоглотки, виконують функцію першого бар'єру на шляху вдихуваних патогенів. Однак їхня захисна роль може бути суттєво компрометована під впливом тютюнового диму. Доведено, що токсини та канцерогенні речовини, такі як акролеїн, призводять до висушування слизової оболонки, пригнічують локальний імунітет та пошкоджують війчастий епітелій [3,4]. Ці зміни створюють умови

для порушення цілісності епітелію, фіброзу строми та формування дефектів, що полегшують адгезію та інвазію патогенних мікроорганізмів [1].

Крім прямого токсичного впливу на тканини, куріння викликає значні зміни в мікробіоті ротоглотки – стан, відомий як дисбіоз. Дослідження останніх років демонструють, що мікробіота утворює складну екосистему, яка безпосередньо впливає на місцевий імунний гомеостаз [5]. Мікробний профіль курців характеризується зниженням різноманітності, зменшенням кількості коменсальних видів з антагоністичною активністю та одночасним збільшенням частки про-запальних патогенів [6]. Встановлено, що куріння викликає дисбіоз, який характеризується збільшенням представників родів *Streptococcus* та *Atopobium* [7]. За результатами систематичного огляду, куріння та

© Н. Я. Кравець, 2025

бездимний тютюн впливають на мікробну спільноту ротової порожнини, викликаючи зсув до анаеробного середовища та порушуючи метаболічні шляхи бактерій [8]. Вейпінг, зокрема, також призводить до значних змін у мікріобіомі, подібних до традиційного куріння, через вплив важких металів, альдегідів та ароматизаторів [9].

Однак, незважаючи на численні дані про загальний негативний вплив куріння, диференційований аналіз мікробного спектра мигдаликів у курців і некурців із гострим тонзилітом потребує подальшого вивчення.

Метою цього дослідження було провести порівняльний аналіз мікріобіому мигдаликів у пацієнтів із гострим тонзилітом залежно від статусу куріння.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ Загалом було обстежено 54 особи (вік $25,97 \pm 7,71$ років) з симптомами гострого тонзиліту, які проходили лікування у лікарів первинної ланки. Серед них було 25 чоловіків (46,3 %) та 29 жінок (53,7 %). Критеріями відбору були: підвищена температура тіла, біль у горлі, а також наявність супутніх симптомів (чхання, кашель, нежить). Діагноз «Тонзиліт» встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги [10]. Критеріями виключення були: хронічний або рецидивуючий тонзиліт, імунодефіцити (в т.ч. ВІЛ), онкопатологія, автоімунні, психічні, тяжкі супутні захворювання, вагітність/лактація, алергія на антибіотики, резистентність до базової терапії, недавні хірургічні втручання або системна терапія глюкокортикоستيкоїдами, а також відмова від участі. Дослідження проводили з дотриманням принципів Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. та вимог Комітету з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (№. 81, 03.04. 2025) [11]. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. На підставі анкетування пацієнтів були сформовані дві групи: Група 1 (n=26) – курці(особи, які палять); Група 2 (n=28) – некурці (особи, які не палять). Матеріалом дослідження були мазки з ротоглотки, відібрані стерильними тампонами. Мазки збирали вранці та транспортували до лабораторії протягом 2 годин за температури +18...+22 °С. Культивування проводили на кров'яному агарі (5 % еритроцитів вівці, «Sanimed-M», Харків),

жовтковому сольовому агарі («Фармактив», Київ), середовищі Ендо «Фармактив», Київ) та агарі Сабуро («Фармактив», Київ). Чашки інкубували при 37 °С протягом 24–48 годин. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили на основі морфологічних, тинкторіальних, культуральних та біохімічних властивостей з використанням стандартних методів [12–14]. Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) на 1 мл визначали для кількісного аналізу мікріоти ротоглотки. Результати виражали у вигляді десятичного логарифму (lg КУО/мл) [14]. Статистичний аналіз проводили з використанням MS Excel 2010 (Microsoft Office 2010, США) та онлайн-сервісів Statistics Kingdom (Statistics Kingdom, Australia) та Social Science Statistics (Social Science Statistics, Washington, Virginia, USA). Кількісні дані подані як $M \pm SD$, де M – середнє значення, а SD – стандартне відхилення, категоріальні – у вигляді відсотків. Індекс сталості (C , %) визначали за формулою:

$$C = p \cdot 100 \div P, \quad (1)$$

де C – індекс сталості, виражений у відсотках, p – кількість зразків, у яких було виявлено досліджуваний вид, а P – загальна кількість проаналізованих зразків. Для інтерпретації результатів використовували шкалу: види з індексом сталості більше 50 % вважали постійними, поширеними – від 20 % до 50 %, рідкісними – 1–19 % та незвичайними – менше 1 %. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для порівняння груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (для кількісних даних) та точний тест Фішера (для категоріальних змінних). Довірчі інтервали розраховані з використанням методу Wilson score interval у програмі Statistics Kingdom. Для оцінки подібності між індивідуальними мікробними профілями застосовано ієрархічний кластерний аналіз у програмному середовищі PAST 4.03 (Shvind Hammer, University of Oslo, Norway). Кластеризацію проводили окремо для кожної групи. Як міру відстані використано Евклидову відстань, для формування кластерів – метод найближчого сусіда (single linkage). Стійкість дендрограми оцінювали за допомогою коефіцієнта кофенетичної кореляції. Рівень статистичної значущості встановлено при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Мікробіологічне дослідження зразків, відібраних від пацієнтів з гострим тонзилітом, виявило спектр мікроорганізмів. Клінічно важливим

результатом є виявлення β -гемолітичних стрептококів: у Групі 1 (курці) вони були виявлені у 4 пацієнтів (15,4 %), тоді як у Групі 2 (некурці) – у 6 пацієнтів (21,4 %). Окрім того, у складі мікробіоти були ідентифіковані як грам-позитивні, так і грам-негативні бактерії, а також гриби роду *Candida*. До групи грам-позитивних бактерій належали: α -, β - та γ -гемолітичні стрептококи, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* spp., *Rothia* spp. та коагулазо-негативні стафілококи. До групи грам-негативних бактерій віднесені: *Neisseria* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella* spp., *Haemophilus* spp. та *Enterobacter* spp.

Для оцінки структури мікробіоти було проаналізовано 76 ізолятів від пацієнтів Групи 1 (курці, $n = 26$) та 76 ізолятів від пацієнтів Групи 2 (некурці, $n = 28$) (табл. 1). Відносна чисельність основних мікроорганізмів наочно представлена на рис. 1. Так у Групі 1 (курці) на α -гемолітичні стрептококи припадало 31,6 % від загальної кількості виділених штамів, тоді як у Групі 2 (некурці) – 29,3 %. Іншими численними представниками мікробіоти в обох групах були *Neisseria* spp. (19,7 % та 14,6 % відповідно) та *Corynebacterium* spp. (9,2 % та 20,0 % відповідно), причому останні демонстрували помітно більшу частоту в групі некурців.

Для глибшого аналізу структури мікробіоти було розраховано індекс сталості (C , %) для кожного ізоляту (табл. 1).

У Групі 1 (курці) до постійних представників мікробіоти належали α -гемолітичні стрептококи ($C = 92,3$ %). До поширених відносилися *Neisseria* spp. ($C = 57,7$ %), *S. aureus* ($C = 26,9$ %) та *Corynebacterium* spp. ($C = 26,9$ %). Решта видів демонстрували рідкісне або незвичайне поширення. У Групі 2 (некурці) до постійних представників також належали α -гемолітичні стрептококи ($C = 78,5$ %), а також, на відміну від першої групи, *Corynebacterium* spp. ($C = 53,5$ %). До поширених видів у цій групі входили *Neisseria* spp. ($C = 39,3$ %), тоді як решта були рідкісними або незвичайними. Статистичний аналіз (p -value для довірчих інтервалів індексу сталості) виявив відмінність лише для роду *Corynebacterium* spp. ($p < 0,05$). Для інших мікроорганізмів достовірних відмінностей не виявлено ($p > 0,05$). Це свідчить про те, що паління може специфічно впливати на частоту окремих видів мікроорганізмів у складі мікробіоти мигдалин.

Наступним етапом було проведено оцінку рівня мікробного навантаження (КУО/мл) для ключових мікроорганізмів у двох досліджуваних групах. Як видно з даних Таблиці

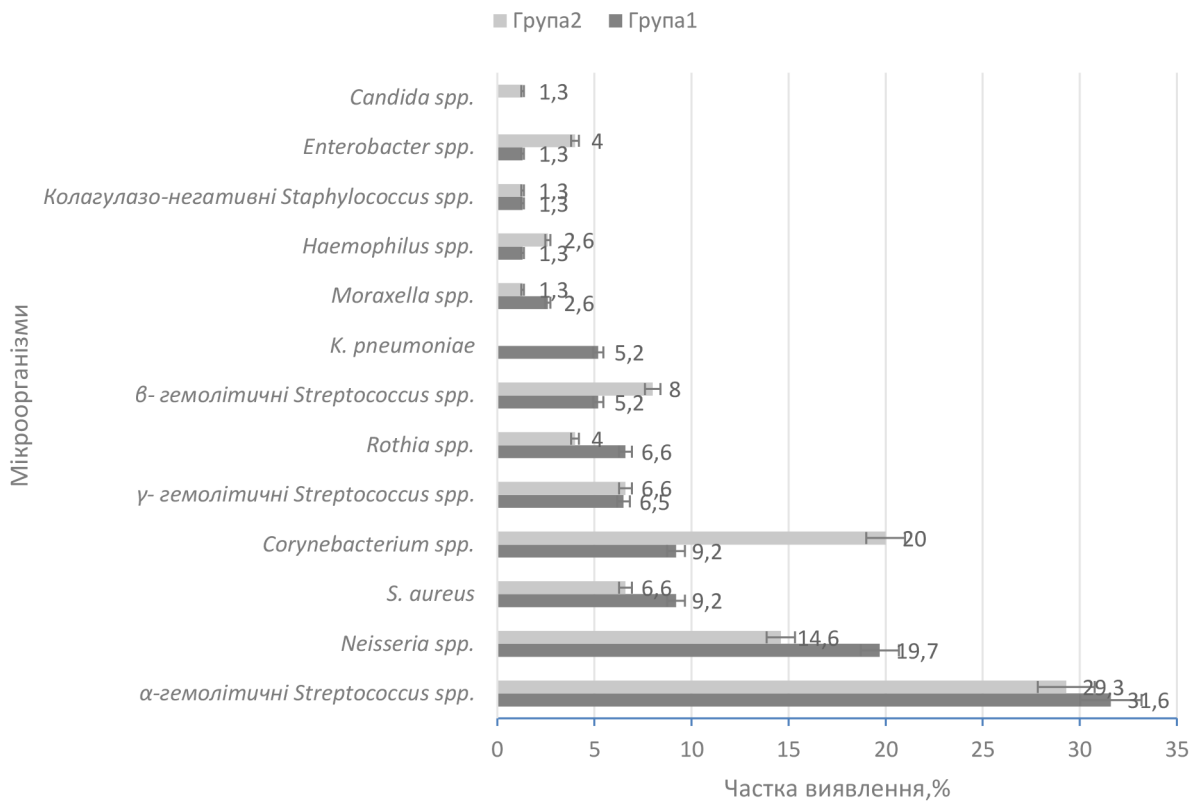


Рис. 1. Відносна чисельність основних мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з гострим тонзилітом

Таблиця 1 – Порівняльний аналіз мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з гострим тонзилітом, залежно від статусу куріння

Мікроорганізм	Група 1 (С, %)	ДІ (95 %)	Група 2 (С, %)	ДІ (95 %)	p-value для ДІ
α-гемолітичні <i>Streptococcus</i> spp.	92,3	[0,76, 0,98]	78,5	[0,6, 0,9]	0,2531
<i>Neisseria</i> spp.	57,7	[0,39, 0,74]	39,3	[0,24, 0,58]	0,275
<i>S. aureus</i>	26,9	[0,14, 0,46]	17,8	[0,079, 0,36]	0,520
<i>Corynebacterium</i> spp.	26,9	[0,14, 0,46]	53,5	[0,36, 0,7]	0,041
γ-гемолітичні <i>Streptococcus</i> spp.	19,2	[0,085, 0,38]	17,8	[0,079, 0,36]	1,00
<i>Rothia</i> spp.	19,2	[0,085, 0,38]	10,7	[0,037, 0,27]	0,460
β-гемолітичні <i>Streptococcus</i> spp.	15,3	[0,061, 0,34]	21,4	[0,1, 0,4]	0,729
<i>K. pneumoniae</i>	15,3	[0,061, 0,34]	–	–	–
<i>Moraxella</i> spp.	7,6	[0,021, 0,24]	3,5	[0,0063, 0,18]	0,603
<i>Haemophilus</i> spp.	3,8	[0,0068, 0,19]	7,1	[0,02, 0,23]	1,00
Коагулазо-негативні <i>Staphylococcus</i> spp.	3,8	[0,0068, 0,19]	3,5	[0,0063, 0,18]	1,00
<i>Enterobacter</i> spp.	3,8	[0,0068, 0,19]	10,7	[0,037, 0,27]	0,611
<i>Candida</i> spp.	0	–	3,5	[0,0063, 0,18]	–

Таблиця 2 – Порівняльна оцінка рівня мікробного навантаження двох груп пацієнтів з гострим тонзиліто

Мікроорганізми / Групи пацієнтів	Група 1 (n = 26)	Група 2 (n = 28)	Статистична значущість (p-value)	
	КУО/мл [M ± SD]		U-критерій Манна-Уїтні	Точний тест Фішера (для кінично важливих штамів)
β-гемолітичні <i>Streptococcus</i> spp.	1,07 ± 1,99	0,71 ± 1,73	0,4819	0,4945
α-гемолітичні <i>Streptococcus</i> spp.	5,15 ± 1,85	4,96 ± 2,32	0,950	
γ-гемолітичні <i>Streptococcus</i> spp.	1,00 ± 2,03	0,85 ± 1,94	0,818	
<i>Neisseria</i> spp.	1,5 ± 1,98	2,21 ± 2,026	0,277	
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,57 ± 1,27	1,07 ± 1,08	0,043	
<i>Haemophilus</i> spp.	0,15 ± 0,52	0,10 ± 0,54	0,499	
<i>Candida</i> spp.	0,16 ± 0,76	0	–	
<i>S. aureus</i>	0,42 ± 0,94	0,67 ± 1,28	0,550	0,7471
Коагулазо негативні <i>Staphylococcus</i> spp.	0,03 ± 0,18	0,14 ± 0,72	0,957	
<i>Moraxella</i> spp.	0,15 ± 0,75	0,14 ± 0,50	0,64	
<i>Rothia</i> spp.	0,23 ± 0,62	0,32 ± 0,69	0,555	
<i>K. pneumoniae</i>	0	0,67 ± 1,50	–	
<i>Enterobacter</i> spp.	0,23 ± 0,62	0,07 ± 0,11	0,276	

2, для більшості видів не виявлено статистично значущих відмінностей у рівні колонізації між групами ($p > 0,05$), що підтверджується результатами U-критерію Манна-Уїтні.

Зокрема, не виявлено достовірної різниці для таких клінічно важливих мікроорганізмів, як β-гемолітичні стрептококи ($p = 0,4819$) та *S. aureus* ($p = 0,550$). Показник рівня колонізації бактерій роду *Corynebacterium* spp. у Групі 1 ($0,57 \pm 1,27 \log \text{КУО/мл}$) порівняно з Групою 2 ($1,07 \pm 1,08 \log \text{КУО/мл}$), продемонстрував достовірну різницю ($p < 0,05$).

Для оцінки загальної схожості між мікробними співтовариствами різних пацієнтів було виконано кластерний аналіз, результати якого представлені у вигляді дендрограм (рис. 2).

Високі значення коефіцієнту кофенетичної кореляції для обох груп (Група 1 = 0,87;

Група 2 = 0,83) свідчать про дуже хорошу відповідність отриманих дендрограм реальній структурі даних. Це означає, що отримана кластеризація надійно відображає подібність та відмінності між індивідуальними мікробними профілями пацієнтів всередині кожної групи. Висока якість кластеризації дозволяє з впевненістю констатувати, що між пацієнтами всередині кожної групи існують чіткі патерни формування мікробіоти, які були достовірно виявлені застосованим методом.

Результати нашого дослідження демонструють, що паління не призводить до радикальної зміни видового складу мікробіоти мигдаликів у пацієнтів з гострим тонзилітом, але воно пов'язане зі специфічними зсувами в її структурі. Отримана нами

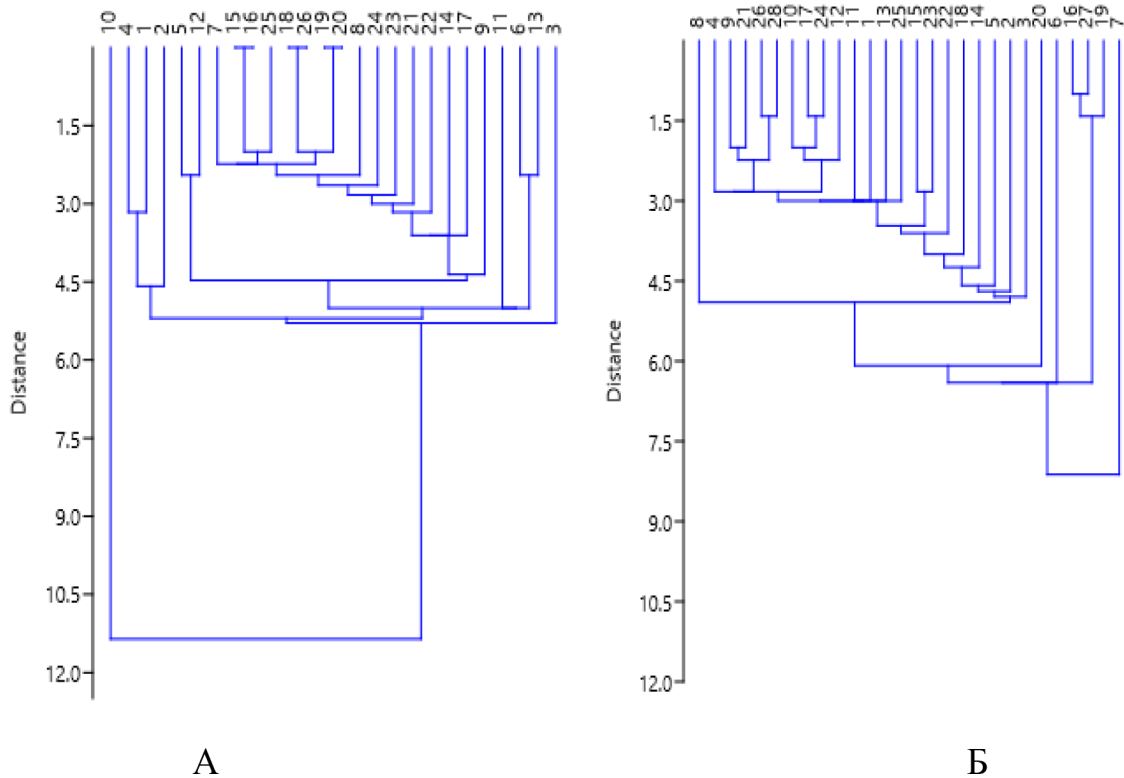


Рис. 2. Кластерний аналіз подібності індивідуальних мікробних профілів
 А – Група 1 ($n = 26$): пацієнти, які палять; Б – Група 2 ($n = 28$): пацієнти, які не палять

менша частота виявлення β -гемолітичних стрептококів у курців (15,4 %) проти 21,4 % у некурців) та відсутність статистично значущої різниці у сталості мікробного профілю ($p > 0,05$) можуть вказувати на те, що змінена під впливом тютюну мікробіота зберігає свою екологічну функцію чинення опору колонізації. Цей ефект узгоджується з припущенням Vach та колеґ (2023) про те, що мікробіота курців характеризується стабільними, хоча й дисбіотичними, станами [15]. Іншим важливим показником впливу виступив рід *Corynebacterium*. Аналіз як відносної чисельності в мікробному співтоваристві, так і індексу сталості серед пацієнтів виявив чітку тенденцію до його меншого представництва у курців. Так, відносна чисельність *Corynebacterium* spp. у групі курців була більш ніж удвічі нижчою (9,2 %), ніж у некурців (20,0 %). Ця картина підтверджується на рівні індексу сталості: у групі некурців коринебактерії належали до постійних резидентів ($C = 53,5$ %), тоді як у групі курців їх статус знизився до поширеного ($C = 26,9$ %). Ця різниця за частотою виявилася статистично значущою як за індексом сталості, так і за рівнем колонізації ($p < 0,05$). Послідовність результатів, отриманих двома різними методами, підтверджує роль *Corynebacterium*

як представника здорового мікробіому, чия присутність має тенденцію до пригнічення під впливом тютюну [8]. Висока якість класифікації (коефіцієнти 0,87 та 0,83) підтверджує наявність чітких внутрішньогрупових патернів, але окремі дендрограми не виявили глибоких міжгрупових відмінностей. Це підкріплює висновок, що вплив паління може проявлятися не в повній зміні складу, а в тонкому перерозподілі відносної чисельності вже присутніх видів [7, 8]. Таким чином, стан паління асоціюється з певними структурними зрушеннями в мікробіоті мигдаликів, зокрема зі зменшенням частоти виявлення ключового патогена та зниженням частки коменсальних видів, що може мати значення для розуміння особливостей перебігу та рецидивування інфекцій.

ВИСНОВКИ. На основі проведеного дослідження встановлено, що мікробіота мигдаликів у пацієнтів з гострим тонзилітом характеризується видовим різноманіттям, де домінуючою групою в обох досліджуваних групах є α -гемолітичні стрептококи. Було виявлено, що статус куріння не призводить до радикальної зміни видового складу мікробіоти, однак асоціюється зі специфічними структурними зрушеннями. Зокрема,

серед курців виявлено меншу частоту виявлення β -гемолітичних стрептококів, що може свідчити про формування стійкішої до колонізації патогенами мікробної екосистеми під впливом тютюну. Водночас, значно нижча чисельність представників роду *Corynebacterium* у курців підтверджує його роль як показника здорового мікріобіому. Отримані дані щодо високої якості кластеризації підтверджують наявність чітких індивідуальних мікробних профілів, але вказують на те, що вплив паління проявляється переважно на рівні відносної чисельності вже наявних видів. Це свідчить про доцільність врахування статусу куріння пацієнта для більш глибокого розуміння особливостей перебігу захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Torre V., Bucolo S., Giordano C. et al. Palatine tonsils in smoker and non-smoker patients: a pilot clinicopathological and ultrastructural study. *J Oral Pathol Med.* 2005. Vol. 34. P. 390–396.
2. Cinamon U., Goldfarb A., Marom T. The impact of tobacco smoking upon chronic/recurrent tonsillitis and post tonsillectomy bleeding. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017. Vol. 21. P. 165–170.
3. Rad M., Kakoie S., Niliye Brojeni F. et al. Effect of long-term smoking on whole-mouth salivary flow rate and oral health. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2010. Vol. 4. P. 110–114.
4. Pang B., Doster J., Zhang X. et al. Cigarette smoke exacerbates *P. aeruginosa* infection by suppressing the ciliary beating and epithelial integrity of bronchial epithelium. *Toxicol Sci.* 2017. Vol. 159. P. 153–161.
5. Chen Y., Xiao L., Zhou M. et al. The microbiota: a crucial mediator in gut homeostasis and colonization resistance. *Front. Microbiol.* 2024. Vol. 15. P. 1417864.
6. Hattan A. A., Hattan E. A., Alqahtani A. M. et al. Impact of tobacco smoking on oral microbiota – a case-control study. *Med. perspekt.* 2018. Vol. 23(3). P. 13–20.
7. Wu J., Peters B., Dominianni C. et al. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *ISME J.* 2016. Vol. 10. P. 2435–2446.
8. Senaratne N. L. M., Yung C., Shetty N. Y. et al. Effect of different forms of tobacco on the oral microbiome in healthy adults: a systematic review. *Front. Oral. Health.* 2024. Vol. 5. P. 1310334.

REFERENCES

1. Torre, V., Bucolo, S., Giordano, C., Ciccirello, R., Cavallari, V., Garofalo, L., & Beatrice, F. (2005). Palatine tonsils in smoker and non-smoker patients: A

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ: дане дослідження не отримало фінансування від установ у публічному, комерційному або некомерційному секторах. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження, у зборі, аналізі чи інтерпретації даних, у написанні рукопису або в ухваленні рішення про публікацію результатів.

ВНЕСОК АВТОРА: автором здійснено: концептуалізацію; розроблення методології; валідацію; формальний аналіз; написання початкового варіанту тексту; редагування та доопрацювання тексту.

9. Pushalkar S., Paul B., Li Q. et al. Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection. *iScience.* 2020. Vol. 23(3). P. 100884.

10. Тонзиліт. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги [Електронний ресурс]. МОЗ України, 2021. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylyit.pdf (дата звернення: 20.10.2024).

11. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про етичні комісії: Наказ № 690 [Електронний ресурс]. 23 вересня 2009 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>

12. Bergey's Manual of systematic bacteriology. Springer-Verlag Nw Yourk, 2012. 2083 p.

13. Мінухін В. В., Коваленко Н. І., Замазій Т. М. Модуль 3. Частина 3. Умовно-патогенні мікроорганізми: метод. вказ. з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія з мікробіологічною діагностикою» до практичних занять для студентів-бакалаврів III–IV курсу за спеціальністю «Лабораторна діагностика». Харків: ХНМУ, 2014. 48 с.

14. Климнюк С. І., Ситник І. О., Широбков В. П. Практична мікробіологія: навчальний посібник. Вінниця: Нова Книга, 2018. 576 с.

15. Bach L., Ram A., Ijaz U. Z. et al. The effects of smoking on human pharynx microbiota composition and stability. *Microbiol Spectr.* 2023. Vol. 11(2). P. e02166–21.

pilot clinicopathological and ultrastructural study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 34(7), 390–396.

2. Cinamon, U., Goldfarb, A., & Marom, T. (2017). The impact of tobacco smoking upon chronic/recurrent

tonsillitis and post tonsillectomy bleeding. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 21(2), 165–170.

3. Rad, M., Kakoie, S., Niliye Brojeni, F., & Pourdamghan, N. (2010). Effect of long-term smoking on whole-mouth salivary flow rate and oral health. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 4(4), 110–114.

4. Pang, B., Doster, J., Zhang, X., et al. (2017). Cigarette smoke exacerbates *P. aeruginosa* infection by suppressing the ciliary beating and epithelial integrity of bronchial epithelium. *Toxicological Sciences*, 159(1), 153–161.

5. Chen, Y., Xiao, L., Zhou, M., & Zhang, H. (2024). The microbiota: a crucial mediator in gut homeostasis and colonization resistance. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1417864.

6. Hattan, A. A., Hattan, E. A., Alqahtani, A. M., Alqutaym, O. S., Alqahtani, R. O., Alzahrani, K. G., Al-Otaibi, A. A., Aldwsari, O. M., Alkathlan, K. M., & Aldossari, M. A. (2018). Impact of tobacco smoking on oral microbiota – a case-control study. *Meditsynskiye Perspektivi*, 23(3), 13–20.

7. Wu, J., Peters, B., Dominianni, C., et al. (2016). Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. *The ISME Journal*, 10(10), 2435–2446.

8. Senaratne, N. L. M., Yung on, C., Shetty, N. Y., & Gopinath, D. (2024). Effect of different forms of tobacco on the oral microbiome in healthy adults: A systematic review. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1310334.

9. Pushalkar, S., Paul, B., Li, Q., et al. (2020). Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection. *iScience*, 23(3), 100884.

10. Ministerstvo Okhorony Zdorov'ia Ukrainy. (2021). *Tonzylit. Unifikovanyi klinichniy protokol*

pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy [Tonsillitis. Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care]. MOZ Ukrainy. Retrieved October 20, 2024, from https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_639_kn_tonzylit.pdf.

11. Ministerstvo Okhorony Zdorov'ia Ukrainy. (2009, September 23). *Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnykh vyprobuvan' likars'kykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprobuvan' i Typovoho polozhennia pro etychni komisii: Nakaz № 690* [On approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Standard regulation on ethical commissions: Order No. 690]. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>.

12. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. (2012). Springer-Verlag.

13. Minukhin, V. V., Kovalenko, N. I., & Zamazii, T. M. (2014). *Modul' 3. Chastyna 3. Umovno-patohenni mikroorhanizmy: metod. vkaz. z dystsypliny "Mikrobiolohiia, virusolohiia ta imunolohiia z mikrobiolohichnoiu diahnozykoiu"* [Module 3. Part 3. Conditionally pathogenic microorganisms: Methodical instructions on the discipline "Microbiology, virology and immunology with microbiological diagnostics"]. KhNMU.

14. Klymniuk, S. I., Sytnyk, I. O., & Shyrobokov, V. P. (2018). *Praktychna mikrobiolohiia: navchalnyi posibnyk* [Practical microbiology: A textbook]. Nova Knyha.

15. Bach, L., Ram, A., Ijaz, U. Z., Evans, T. J., Haydon, D. T., & Lindström, J. (2023). The effects of smoking on human pharynx microbiota composition and stability. *Microbiology Spectrum*, 11(2), e02166-21.

Адреса для листування: kravecni@tdmu.edu.ua

N. Ya. Kravets

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

SMOKING AS A PREDICTOR OF CHANGES IN THE MICROBIOTA OF THE PALATINE TONSILS IN ACUTE TONSILLITIS

Summary

Introduction. Acute tonsillitis remains one of the most common pathologies of the respiratory system, and smoking is an important risk factor for its development and chronicity. It not only suppresses local immunity, but also creates conditions for the disruption of the colonisation resistance of the mucous membrane.

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the microbiome of the tonsils in patients with acute tonsillitis depending on their smoking status.

Research Methods. A total of 54 individuals (mean aged 25.97 ± 7.71 years) with symptoms of acute tonsillitis were examined. Based on the results of the questionnaire, patients were divided into two groups: Group 1 – 26 smokers, Group 2 – 28 non-smokers. Bacteriological examination was used to determine the aetiology. Mann-Whitney U test (for quantitative data) and Fisher's exact test (for categorical variables) were used to compare the groups. Hierarchical cluster analysis was used to assess the similarity of individual microbial profiles.

Results and Discussion. According to the study results, β -haemolytic streptococci were detected in four patients (15.4 %) in Group 1 (smokers) and six patients (21.4 %) in Group 2 (non-smokers). The proportion of α -haemolytic streptococci was 31.6 % of all strains isolated in Group 1 and 29.3 % in Group 2. Other representatives of the microbiota present in both groups included *Neisseria* spp. (19.7 % and 14.6 %, respectively) and *Corynebacterium* spp. (9.2 % and 20.0 %, respectively). No statistically significant differences between groups

were found for most microorganisms ($p > 0.05$), except for *Corynebacterium* spp., where significant differences were observed in both the constancy index and level of colonisation ($p < 0.05$). High values of coenetic correlation for both groups (Group 1 = 0.87; Group 2 = 0.83) indicate a good correspondence between the dendrograms and the actual data structure.

Conclusions. The results obtained demonstrate that the tonsillar microbiota in patients with acute tonsillitis is characterised by species diversity in both study groups. It has been established that smoking status does not lead to radical changes in species composition, but is associated with specific structural shifts which require further research.

KEY WORDS: bacteriological analysis; tonsillitis; oropharyngeal microbiota; smoking; cluster analysis.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2025

Стаття прийнята 28.11.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



Д. Л. Усенко, А. Г. Каплаушенко
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
ORCID: 0000-0001-7593-5482
SCOPUS: 58508823600
ORCID: 0000-0003-3704-5539
SCOPUS: 56359267100

ВАЛІДАЦІЯ ТА ОЦІНКА ПРОФІЛЮ ВЕРХ – МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АФІ НАТРІЙ 2-((4-АМІНО-5-ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТУ

Вступ. Похідні 1,2,4-тріазолу посідають важливе місце серед сучасних біологічно активних сполук завдяки широкому спектру фармакологічних властивостей. Особливий інтерес становить натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, перспективний активний фармацевтичний інгредієнт з доведеною акто- та стреспротекторною дією, упровадження якого у фармацевтичну практику потребує надійних аналітичних методів контролю якості.

Мета дослідження – валідація швидкої, точної і екологічно обґрунтованої ВЕРХ-методики кількісного визначення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в субстанції.

Методи дослідження. Дослідження проводили методом високоефективної рідинної хроматографії з діодно-матричним детектором (ВЕРХ-ДМД) з використанням системи «Agilent 1260 Infinity». Аналіз здійснювали в ізократичному режимі на колонці «Zorbax SB-C18» з використанням рухомої фази вода – ацетонітрил з додаванням 0,1 % мурашиної кислоти. Валідацію методики виконували відповідно до вимог ІСН Q2(R1), Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї з оцінюванням чутливості, лінійності, прецизійності, правильності й екологічного профілю (AGREE, GAP1).

Результати й обговорення. Встановлено нижню межу кількісного визначення на рівні 10 мкг/мл за співвідношення сигнал/шум 12,6. Методика продемонструвала високу лінійність у діапазоні 80–120 % від номінальної концентрації ($RI = 0,9981$), прецизійність ($RSD \leq 2\%$) та правильність (середній відсоток вилучення 100,26 %). Оцінювання за концепцією «зеленої» аналітичної хімії показало прийнятний екологічний профіль розробленої методики (AGREE = 0,74).

Висновки. Розроблена та валідована ВЕРХ-методика є швидкою, чутливою, точною, відтворюваною та екологічно обґрунтованою. Вона може бути рекомендована для контролю якості субстанції натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату та використання на етапах фармацевтичного розроблення і стандартизації перспективних лікарських засобів на основі даного АФІ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 1,2,4-тріазол; АФІ; ВЕРХ; валідація; кількісне визначення; субстанція; зелена аналітична хімія.

ВСТУП. Сучасний розвиток фармацевтичної науки та медичної практики супроводжується активним пошуком нових ефективних і безпечних активних фармацевтичних інгредієнтів. У цьому контексті похідні 1,2,4-тріазолу посідають особливе місце, оскільки характеризуються широким спектром біологічної активності та залишаються об'єктом інтенсивних досліджень упродовж останніх років [1–9]. Встановлено, що сполуки даного класу проявляють протигрибкові, протипухлинні, антиоксидантні, гепатопротекторні та противірусні властивості, а також демонструють значний протираковий потенціал [1–9]. Практичну цінність похідних 1,2,4-тріазолу

підтверджує успішне застосування в медичній і ветеринарній практиці таких препаратів, як Тіотріазолін, Трифузол, Авесстим і Тіометрізол.

Особливий науковий інтерес становить натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат – новий активний фармацевтичний інгредієнт із доведеною акто- та стреспротекторною дією [10]. Його фармакологічний ефект пов'язаний зі стабілізацією клітинних мембран, зниженням рівня оксидативного стресу та підвищенням стійкості організму до гіпоксичних і токсичних чинників. З огляду на потенціал даного активного фармацевтичного інгредієнта (далі – АФІ), його впровадження у фармацевтичну практику потребує комплексного

© Д. Л. Усенко, А. Г. Каплаушенко, 2025

дослідження та розроблення надійних аналітичних методик контролю якості.

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України [11–16] та Європейської фармакопеї [17] активний фармацевтичний інгредієнт має контролюватися за вмістом основної речовини та домішок, аналітичні методики мають бути валідовані.

Мета роботи – валідація раніше розробленої методики кількісного визначення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в субстанції із застосуванням методу високоефективної рідинної хроматографії (далі – ВЕРХ) [18].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідженні використано субстанцію АФІ натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, а також стандартний робочий зразок (СРЗ) відповідного АФІ. Якісні та кількісні показники щодо вмісту основної речовини та супутніх домішок закладені в основу проекту методів контролю якості (далі – МКЯ) субстанції натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, розробленого з урахуванням перспектив створення парентеральних лікарських форм [10]. Будову й індивідуальність СРЗ підтверджено методом ^1H ЯМР-спектроскопії, а кількісний вміст основної речовини підтверджено методом неводного потенціометричного титрування [10].

Як розчинники та реагенти використовували ацетонітрил для ВЕРХ-класифікації Super Gradient (Avantor Performance Materials Poland S. A. (Польща)), мурашину кислоту класифікації «For analysis» (98 %) (AppliChem GmbH (Німеччина)) та воду високої очистки (Q3, 18 M Ω , 25 °C).

Хроматографічні дослідження проводили з використанням системи ВЕРХ з діодно-матричним детектором «Agilent 1260 Infinity», оснащеної дегазатором, бінарним насосом, автосамплером, термостатом колонки. Управління процесом аналізу й обробку отриманих даних здійснювали за допомогою ліцензійного програмного забезпечення «Agilent OpenLAB CDS».

Аналіз проводили в ізократичному режимі з використанням рухомої фази А – вода з додаванням 0,1 % мурашиної кислоти, рухомої фази Б – ацетонітрил із 0,1 % мурашиної кислоти у співвідношенні 75:25 (об./об.). Для хроматографічного розділення застосували колонку «Zorbax SB-C18» (30 · 4,6 мм, розмір часток 1,8 мкм). Температуру колонки підтримували на рівні 40 °C, швидкість

потoku елюента становила 0,4 мл/хв, об'єм інжекції – 2 мкл. Детектування проводили за довжини хвилі 232 нм. Загальна тривалість одного аналізу – 3 хвилини.

Рухому фазу А готували шляхом внесення 1 мл мурашиної кислоти до мірної колби об'ємом 1 000 мл, розчинення у 100 мл води високої очистки з подальшим доведенням об'єму до мітки та ретельним перемішуванням. Аналогічно рухому фазу Б готували з використанням ацетонітрилу як розчинника.

Розчин стандартного робочого зразка з концентрацією 100 мкг/мл готували шляхом розчинення 0,01 г СРЗ у воді високої очистки з доведенням об'єму до 100 мл у мірній колбі класу «А» та ретельним перемішуванням.

Для оцінювання лінійності аналітичної методики було приготовлено дев'ять модельних розчинів субстанції в діапазоні концентрацій 80–120 % щодо номінального вмісту.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Валідаційні характеристики розробленої ВЕРХ-методики визначення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату оцінювали відповідно до фармакопейних і настанов ІСН, з акцентом на чутливість, прецизійність, лінійність, правильність і екологічний профіль методу.

Нижню межу кількісного визначення (LLOQ) встановлювали на основі співвідношення сигнал/шум, яке для кількісного визначення повинно становити ≥ 5 . Аналіз модельного розчину з концентрацією 10 мкг/мл (рис. 1, 2) показав значення $S/N = 12,6$, що суттєво перевищує мінімально допустимий рівень. Відхилення визначеної концентрації від номінальної не перевищувало 20 %, а показники прецизійності відповідали встановленим критеріям, що свідчить про достатню чутливість методики та можливість її застосування для кількісного визначення АФІ в низьких концентраціях.

Прецизійність методу оцінювали за показниками повторюваності та внутрішньолабораторної прецизійності. Повторюваність визначали шляхом багаторазового інжектування того самого розчину субстанції в ідентичних умовах із подальшим розрахунком RSD для площі піку АФІ. Отримані значення RSD не перевищували 2 % (табл. 1), що відповідає вимогам Державної фармакопеї України [11–16] та Європейської фармакопеї [17] і підтверджує високу відтворюваність результатів.

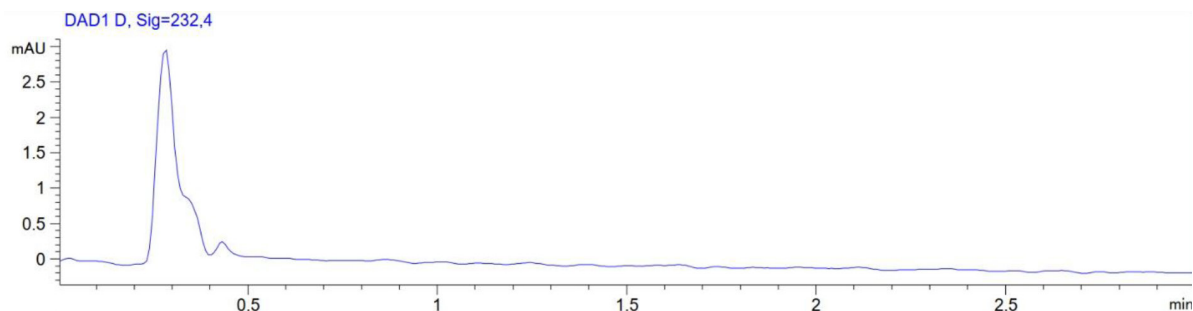


Рис. 1. Хроматограма (ДМД), бланк зразка

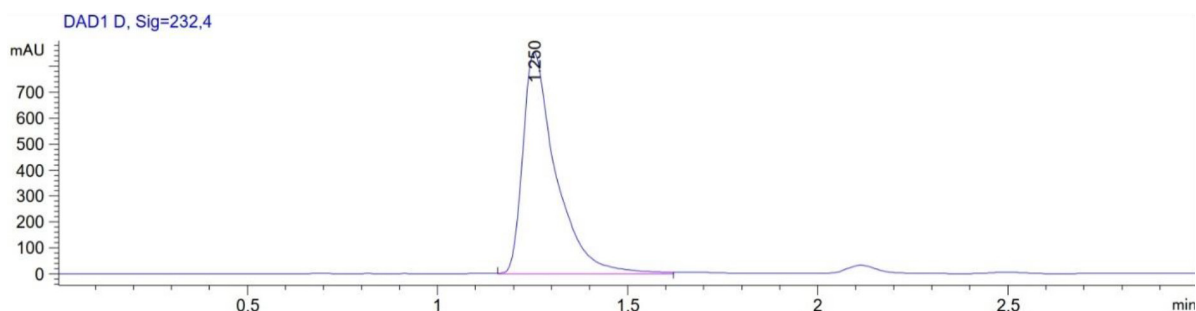


Рис. 2. Хроматограма (ДМД) стандартного робочого розчину АФІ натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату за 232 нм на нижній межі кількісного визначення

Таблиця 1 – Результати вивчення відтворюваності результатів ВЕРХ-методики визначення АФІ натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в субстанції

№	Час утримання	Площа піку
	1,25	9 464,73
	1,24	9 579,11
	1,24	9 462,12
	1,25	9 685,87
	1,26	9 667,47
	1,25	9 581,98
Відповідність вимогам ДФУ та ЄФ ($RSD_{max} < 2\%$)		$RSD = \frac{s}{\bar{x}} = \frac{95,7048}{9573,5467} = 1\%$

Таблиця 2 – Результати вивчення внутрішньолабораторної прецизійності ВЕРХ-методики визначення АФІ натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в субстанції

№	Час утримання	Площа піку
.	1,26	9 491,17
2	1,25	9 682,97
.	1,24	9 497,27
.	1,25	9 670,39
.	1,25	9 455,08
.	1,25	9 632,42
Відповідність вимогам ДФУ та ЄФ ($RSD_{max} \leq 2\%$)		$RSD = \frac{s}{\bar{x}} = \frac{101,4206}{9571,55} = 1,06\%$

Внутрішньолабораторну прецизійність (табл. 2) перевіряли шляхом повторення експерименту за тиждень, також було отримано значення RSD у межах допустимих нормативів, що свідчить про стабільність методики в часі.

Лінійність методу досліджували в діапазоні концентрацій 8–12 мкг/мл, що відповідає 80–120 % від номінального вмісту АФІ. Калібрувальний графік (рис. 3), побудований за методом зовнішнього стандарту, характеризувався чіткою лінійною залежністю сигналу діодно-матричного детектора від концентрації аналіту. Отримане рівняння регресії $y = 9538,4x + 62,471$ з коефіцієнтом детермінації $R^2 = 0,9981$ підтверджує відмінну лінійність методу для кількісного аналізу в заданому діапазоні.

Правильність методики оцінювали методом аналізу модельних розчинів на трьох рівнях концентрації – 80, 100 і 120 % від номінального значення (табл. 3). Середній відсоток вилучення за всіма серіями становив 100,26 %, що свідчить про високу точність визначення та відсутність систематичної похибки. Значення RSD (0,85 %) було суттєво нижчим за гранично допустиме, що підтверджує надійність і коректність розробленої методики.

Окрім класичних валідаційних параметрів, методику було оцінено з позицій «зеленої» аналітичної хімії. Застосування індексів

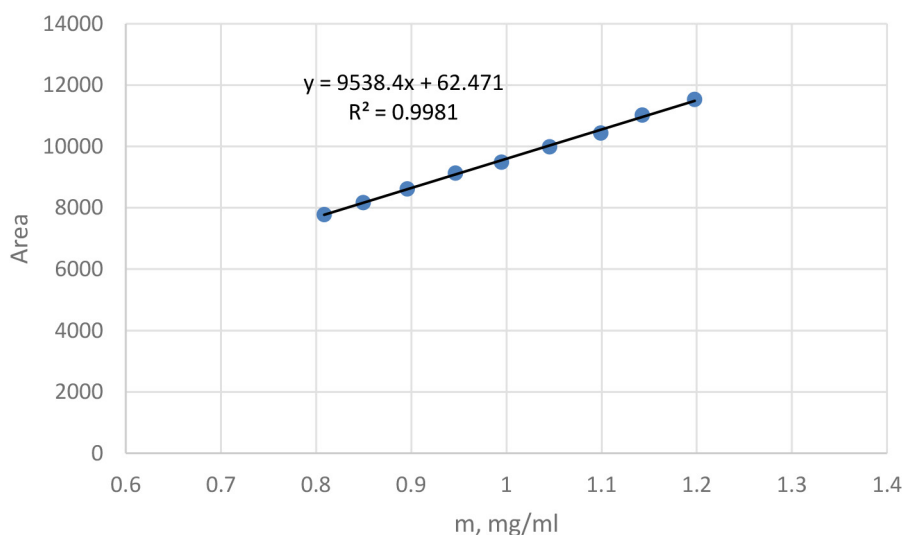


Рис. 3. Калібрувальна крива залежності площі піку сигналу ДМД від вмісту АФІ натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в субстанції

AGREE та GAPI дозволило комплексно схарактеризувати екологічний профіль методу (рис. 4). За шкалою AGREE отримано інтегральний бал 0,74, що свідчить про досить високий рівень екологічної безпеки. Аналіз за методом GAPI продемонстрував переважно «зелені» сектори, що вказує на мінімальний негативний вплив більшості етапів аналітичної процедури. Потенційно менш сприятливі показники пов'язані з використанням ацетонітрилу як органічного модифікатора й енергозатратністю ВЕРХ-системи, однак їхній вплив є обмеженим і виправданим з огляду на досягнуті аналітичні характеристики.

ВИСНОВКИ. У результаті проведених досліджень валідовано сучасну ВЕРХ-методику кількісного визначення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, перспективного АФІ

з доведеними акто- та стреспротекторними властивостями. Методика базується на застосуванні хроматографічної колонки «Zorbax SB-C18» (1,8 мкм), що забезпечує ефективне хроматографічне розділення, високу чутливість і малу тривалість аналізу (3 хв).

Валідація методики проведена відповідно до вимог Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї, підтвердила її відповідність основним аналітичним критеріям. Методика характеризується достатньою чутливістю, що підтверджується встановленням нижньої межі кількісного визначення на рівні 10 мкг/мл за співвідношення сигнал/шум 12,6. Методика є прецизійною та відтворюваною, оскільки значення відносного стандартного відхилення під час оцінювання повторюваності та внутрішньолабораторної прецизійності

Таблиця 3 – Результати вивчення правильності ВЕРХ-методику визначення АФІ натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в субстанції

Серія	Розчин	Уведено в модельну суміш (щодо концентрації в розчині порівняння), %	Знайдено в модельній суміші (на основі результатів піків щодо концентрації в розчині порівняння), %	Концентрація АФІ щодо введеної кількості, %	RSD, %
1	1	80	81,05	101,31	0,86
	2	80	79,68	99,60	
	3	80	80,52	100,65	
2	1	100	99,16	99,16	0,91
	2	100	99,96	99,96	
	3	100	100,98	100,98	
3	1	120	121,27	101,06	0,77
	2	120	120,05	100,04	
	3	120	119,45	99,54	
Середнє значення (між усіма концентраціями)				100,26	0,85

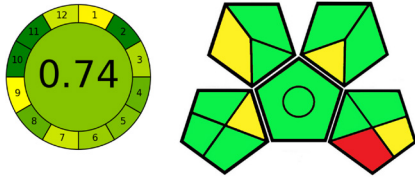


Рис. 4. Індикатори «зеленості» валідованої методики за методами Analytical GREENness Metric (AGREE) та Green Analytical Procedure Index (GAPI)

не перевищували 2 %. Встановлено високу лінійність у робочому діапазоні 80–120 % від номінального вмісту АФІ ($R^2 = 0,9981$), а також правильність визначення, що підтверджується середнім відсотком вилучення 100,26 % за RSD 0,85 %.

Комплексне оцінювання екологічного профілю розробленої методики з позицій «зеленої» аналітичної хімії за індексами AGREE

та GAPI показало, що метод характеризується помірним і прийнятним екологічним навантаженням (AGREE = 0,74), а основні потенційно несприятливі чинники обмежуються використанням ацетонітрилу й енергоспоживанням ВЕРХ-системи.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ: Усенко Д. Л. – здійснено експериментальне дослідження, аналіз та інтерпретацію даних дослідження, обговорення результатів і підготовка оригінального тексту статті; Каплаушенко А. Г. – курація, розроблення концепції та дизайну дослідження; Нечипоренко В. Т. – написання, редагування та остаточне затвердження статті; Ігнатова Т. В. – написання, редагування та остаточне затвердження статті.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dovbnia D., Frolova Yu., Kaplaushenko A. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Ceska a Slovenska farmacie: casopis Ceske farmaceuticke spolocnosti a Slovenske farmaceuticke spolocnosti*. 2023. Vol. 72. Is. 3. P. 113–124.
2. Usenko D., Varynskyi B., Kaplaushenko A. Thermodynamic Functions of Chromatographic Retention of Sodium 2-((4-Amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate and its Impurities. *Pharmakeftiki*. 2023. Vol. 35. Is. 2. P. 32–41.
3. Ihnatova T., Kaplaushenko A., Frolova Yu., Pryhlo E.. Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. 2021. Vol. 68 (1). P. 129–133. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>
4. Varynskyi B., Kaplaushenko A. The force degradation study of the morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2019. Vol. 30 (1). P. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss1pp25>
5. Varynskyi B., Scherback M., Kaplaushenko A., Yurchenko I. The study of thione-thiol tautomerism of 4-amino-5-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione by HPLC-MS method. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 6 (5). P. 1342–1350. URL: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84907093878&origin=resultslist&sort=plf-f>
6. Kaplaushenko A. Synthesis methods and biological activity of 1,2,4-triazol-3-thions. *Ukraine Biofarmatceutical Journal*. 2009. Vol. 1 (4). P. 48–53.
7. Kaplaushenko A. Chemical properties of amino and thio-substituted 1,2,4-triazoles. *Current issues*

in pharmacy and medicine: science and practice. 2015. Vol. 1. P. 101–106.

8. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2020. Vol. 44 (2). P. 211–219.

9. Shcherbyna R., Parchenko V., Varynskyi B., Kaplaushenko A. The development of HPLC-DAD method for determination of active pharmaceutical ingredient in the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate substance. *Current issues in pharmacy and medical sciences*. 2019. Vol. 32 (1). P. 5–9.

10. Сафонов А. Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу, які містять тіофен-2-ілметильний замісник : дис. ... докт. фарм. наук. Запоріжжя, 2023. 426 с. URL: <https://mphu.edu.ua/upload/updisert/d1760003/16830164012.pdf>

11. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 2. Харків, 2008. 620 с.

12. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 1. Харків : РІРЕГ, 2004. 520 с.

13. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 3. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с.

14. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Доповнення 4. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. 540 с.

15. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. Т. 1. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.

16. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 11th Edition. Strasbourg : Council of Europe, 2023.

17. Усенко Д., Сафонов А., Варинський Б., Каплаушенко А. Спосіб кількісного визначення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (Патент на винахід № 127442). *Укрпатент*. 2023. URL: <https://base.nipo.gov.ua/searchbulletin/search.php?action=viewdetails&dbname=invc&IdClaim=286029>

REFERENCES

1. Dovbnia, D., Frolova, Y., & Kaplaushenko, A. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti*, 72 (3), 113–124.

2. Usenko, D., Varynskyi, B., & Kaplaushenko, A. (2023). Thermodynamic functions of chromatographic retention of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate and its impurities. *Pharmakeftiki*, 35(2), 32–41.

3. Ihnatova, T., Kaplaushenko, A., Frolova, Y., & Pryhlo, E. (2021). Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 68 (1), 129–133. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>.

4. Varynskyi, B., & Kaplaushenko, A. (2019). The forced degradation study of the morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30 (1), 25–34. DOI: <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss1pp25>

5. Varynskyi, B. A., Scherback, M. A., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. A. (2014). The study of thione–thiol tautomerism of 4-amino-5-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione by HPLC-MS method. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 1342–1350.

6. Kaplaushenko, A. H. (2009). Synthesis methods and biological activity of 1,2,4-triazol-3-thiones. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1 (4), 48–53.

7. Kaplaushenko, A.H. (2015). Chemical properties of amino- and thio-substituted 1,2,4-triazoles. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, (1), 101–106.

8. Gotsulya, A. S. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44 (2), 211–219.

9. Shcherbyna, R., Parchenko, V., Varynskyi, B., & Kaplaushenko, A. (2019). The development of

HPLC-DAD method for determination of active pharmaceutical ingredient in the potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate substance. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 32 (1), 5–9.

10. Safonov, A. A. (2023). Synthesis, transformations, physicochemical and biological properties of 1,2,4-triazole derivatives containing thiophen-2-ylmethyl substituent (Doctoral dissertation, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University). Retrieved from: <https://mphu.edu.ua/upload/updisert/d1760003/16830164012.pdf>

11. State Enterprise “Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre”. (2008). *State Pharmacopoeia of Ukraine* (1st ed., Supplement 2). Kharkiv.

12. State Enterprise “Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre”. (2004). *State Pharmacopoeia of Ukraine* (1st ed., Supplement 1). Kharkiv : RIREG.

13. State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines”. (2009). *State Pharmacopoeia of Ukraine* (1st ed., Supplement 3). Kharkiv.

14. State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines”. (2011). *State Pharmacopoeia of Ukraine* (1st ed., Supplement 4). Kharkiv.

15. State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Centre for Quality of Medicines”. (2015). *State Pharmacopoeia of Ukraine* (2nd ed., Vol. 1). Kharkiv.

16. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2023). *European Pharmacopoeia* (11th ed.). Strasbourg: Council of Europe.

17. Usenko, D. L., Safonov, A. A., Varynskyi, B. O., & Kaplaushenko, A. H. (2023). *Method for quantitative determination of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate* (Ukrainian Patent № 127442). Ukrainian Intellectual Property Institute. Retrieved from: <https://base.nipo.gov.ua/searchbulletin/search.php?action=viewdetails&dbname=invc&IdClaim=286029>

Адреса для листування: usenko.d.l@ukr.net

**VALIDATION AND ASSESSMENT OF THE HPLC METHOD PROFILE
FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE API SODIUM
2-((4-AMINO-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE**

Summary

Introduction. Derivatives of 1,2,4-triazole occupy an important place among modern biologically active compounds due to their broad spectrum of pharmacological properties. Of particular interest is sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, a promising active pharmaceutical ingredient with proven actoprotective and stress-protective effects. Its implementation into pharmaceutical practice requires reliable analytical methods for quality control.

The Aim of the Study. To validate a rapid, accurate, and environmentally justified HPLC method for the quantitative determination of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in the substance.

Research Methods. The study was performed using high-performance liquid chromatography with diode-array detection (HPLC–DAD) on an Agilent 1260 Infinity system. Analysis was carried out under isocratic conditions on a Zorbax SB-C18 column using a water–acetonitrile mobile phase with the addition of 0,1 % formic acid. Method validation was conducted in accordance with ICH Q2(R1), the State Pharmacopoeia of Ukraine, and the European Pharmacopoeia, including evaluation of sensitivity, linearity, precision, accuracy, and environmental profile (AGREE, GAPI).

Results and Discussion. The lower limit of quantification was established at 10 µg/mL with a signal-to-noise ratio of 12,6. The method demonstrated high linearity in the range of 80–120 % of the nominal concentration (RI = 0,9981), satisfactory precision (RSD ≤ 2 %), and accuracy (mean recovery 100,26 %). Assessment based on the principles of green analytical chemistry indicated an acceptable environmental profile of the developed method (AGREE = 0,74).

Conclusions. The developed and validated HPLC method is rapid, sensitive, accurate, reproducible, and environmentally justified. It can be recommended for quality control of the substance sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate and for use during pharmaceutical development and standardization of promising medicinal products based on this API.

KEY WORDS: 1,2,4-triazole; API; HPLC; validation; quantitative determination; substance; green analytical chemistry.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2025
Стаття прийнята 09.12.2025
Статтю опубліковано 31.12.2025



О. В. Гавриленко^{1,2}, Л. С. Логойда¹¹ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ² АТ «Фармак»

ORCID: 0009-0007-8424-3657

ORCID: 0000-0001-8230-9359

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СТРЕСОВИХ ФАКТОРІВ НА СТАБІЛЬНІСТЬ НАФТИФІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У КРЕМОВІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ ЯК ЧАСТИНА РОЗРОБКИ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЮ ДОМІШОК

Вступ. Стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських формах є критерієм їхньої якості та безпеки протягом строку придатності. Проведення стрес-тестів дозволяє виявити найбільш вразливі шляхи деградації та сформувати профіль домішок, характерний для екстремальних умов зберігання.

Мета дослідження. Оцінити поведінку нафтифіну гідрохлориду у кремових лікарських формах під впливом комплексу стрес-факторів, встановити особливості утворення продуктів деградації за різних типів навантажень.

Методи дослідження. Для проведення дослідження використовували рідинний хроматограф «Agilent 1200» з ДМД, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення «Open Lab». Хроматографічні колонки – «Synergi Hydro-RP» (250 × 4,6 мм 4 мкм) і «Gemini C18» (50 × 4,6 мм 3 мкм), придбані у Phenomenex. Стандартні зразки (СЗ) нафтифіну гідрохлориду (чистота ≥ 99 %, ВЕРХ) закуплено в USP Co., цинамонового альдегіду (ЦА) і N-метил-1-нафталенметиламіну гідрохлориду (чистота ≥ 99 %, ВЕРХ) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co., лікарські засоби Естецифін® (АТ «Фармак», Україна) та Екзодерил® (Sandoz GmbH, Австрія).

Результати й обговорення. За більшості тестованих умов (кислотна, лужна, термічна та світлова експозиція) хроматографічні профілі залишалися переважно незмінними, що вказує на задовільну хімічну стійкість нафтифіну у вивчених кремових матрицях. Значущі зміни спостерігалися лише під дією окисника: на хроматограмах з'являються нові піки, помітно зростає інтенсивність окремих домішок і формується характерний окисний профіль деградації, супроводжуваний зниженням вмісту діючої речовини. Збереження високих показників чистоти піку й адекватний масовий баланс свідчать про достовірність реєстрації змін і можливість коректного відрізнення продуктів деградації від матричних компонентів.

Висновки. Стрес-дослідження показали, що нафтифін гідрохлорид у кремових лікарських формах є стійким до кислотного, лужного, термічного та світлового впливу, натомість окисні умови призводять до виразної деградації та утворення специфічних продуктів розпаду. Отримані дані уточнюють ризики, пов'язані з окисним руйнуванням активних фармацевтичних інгредієнтів у досліджуваних препаратах, можуть бути використані для коригування умов зберігання та подальшого оцінювання стабільності протягом строку придатності. Застосований хроматографічний підхід забезпечив чітку ідентифікацію змін у профілі домішок і придатний для подальшого моніторингу деградаційних процесів у подібних дослідженнях.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нафтифін гідрохлорид; стресові дослідження; ВЕРХ; супровідні домішки; крем.

ВСТУП. Стабільність лікарських засобів є одним із ключових показників їхньої якості, безпечності та терапевтичної ефективності. Порушення стабільності діючої речовини може призвести до утворення продуктів деградації, які здатні знижувати фармакологічну активність або підвищувати токсичність лікарського засобу. Тому дослідження стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – АФІ) у складі готових

лікарських форм є важливим етапом фармацевтичної розробки та контролю якості відповідно до вимог настанов ІСН Q1A (R2) «Stability Testing of New Drug Substances and Products» та ІСН Q3B (R2) «Impurities in New Drug Products» [1; 2].

Нафтифіну гідрохлорид – синтетичний похідний аліламіну, що широко використовується у складі протигрибкових засобів для зовнішнього застосування. Він характеризується фунгіцидною та фунгістатичною дією щодо дерматофітів,

цвілевих і дріжджоподібних грибів, а також має помірну протибактеріальну активність [3]. Молекула нафтифіну гідрохлориду містить ароматичне кільце та бічний ланцюг із вторинною аміногрупою, що зумовлює його схильність до окиснення, гідролізу або реакцій дезамінації під дією кислотних чи лужних агентів [4]. Ці структурні особливості зумовлюють необхідність проведення детальних досліджень стабільності й ідентифікації продуктів деградації.

Кремові лікарські форми, що містять нафтифіну гідрохлорид, – складні багатокомпонентні системи, у яких діюча речовина може взаємодіяти з емульгаторами, жирними спиртами й іншими допоміжними речовинами. Такі взаємодії потенційно впливають на хімічну стійкість АФІ, що потребує експериментального підтвердження [5]. Особливої уваги потребують стресові умови, які моделюють прискорене старіння препарату та дозволяють прогнозувати його стабільність упродовж строку придатності відповідно до вимог ІСН [1].

З метою визначення деградаційної поведінки нафтифіну гідрохлориду було проведено дослідження стабільності кремової лікарської форми за дії різних стресових факторів: кислотного, лужного, окисного, термічного та світлового. Аналіз зразків здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії (далі – ВЕРХ) із використанням діодноматричного детектора (DAD) за довжини хвилі 270 нм, що дозволило оцінити чистоту піків і підтвердити селективність аналітичної системи [6; 7].

Отже, дослідження стабільності нафтифіну гідрохлориду у складі кремової лікарської форми є необхідним етапом розроблення аналітичної методики контролю супровідних домішок, а також дозволяє встановити оптимальні умови зберігання та гарантувати стабільність препарату впродовж строку придатності [8].

Описані методики кількісного визначення нафтифіну гідрохлориду у фармацевтичних продуктах демонструють можливість застосування ВЕРХ з різними типами колонок і градієнтними режимами, що забезпечує належну роздільну здатність між діючою речовиною та потенційними домішками [9]. Незважаючи на відсутність значної кількості методик, присвячених безпосередньо нафтифіну, підходи до кількісного визначення похідних аліламінів та споріднених за властивостями протигрибкових речовин демонструють придатність таких

хроматографічних систем для аналізу структурно подібних сполук [10–12].

Загальні вимоги до визначення домішок та хроматографічної чистоти для лікарських засобів аліламінової групи регламентовані провідними фармакопеями, які описують критерії ідентифікації, допустимі рівні домішок, валідаційні параметри та підходи до контролю стабільності у процесі зберігання [13–15]. Дані регуляторних матеріалів також вказують на необхідність детального вивчення профілю домішок і продуктів деградації під час реєстрації лікарських засобів з нафтифіном, оскільки стабільність цієї молекули визначає як ефективність, так і безпечність кінцевого препарату [17].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами дослідження були лікарські засоби у формі крему, що містять 1 % нафтифіну гідрохлориду: Естезифін® (АТ «Фармак», Україна) [18] та референтний препарат Екзодерил® (Sandoz GmbH, Австрія) [19]. Обидва препарати призначені для зовнішнього застосування та мають аналогічну концентрацію діючої речовини, проте відрізняються за складом допоміжних компонентів, що може впливати на стабільність АФІ у багатокомпонентній матриці.

Для проведення дослідження використовували рідинний хроматограф «Agilent 1200» з використанням діодно-матричного детектора, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення «Open Lab». У роботі використовували: ваги аналітичні електронні лабораторні «Mettler-Toledo XPE-205R»; ультразвукову баню (Bandelin sonorex digiplus, Germany), рН метр (Mettler-Toledo, Seven Compact S220, Switherland). Хроматографічна колонка для визначення супровідних домішок – «Synergi Hydro-RP» (250 × 4,6 мм 4 мкм), придбана у Phenomenex, для кількісного визначення – Gemini C18 (50 × 4,6 мм 3 мкм).

Стандартні зразки (далі – СЗ) нафтифіну гідрохлориду (чистота ≥ 99 %, ВЕРХ) закуплено в USP Co., цинамонового альдегіду (далі – ЦА) і N-метил-1-нафталенметиламіну гідрохлориду (N-(чистота ≥ 99 %, ВЕРХ) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co., ацетат амонію (NH_4OAc), оцтову кислоту льодяну (HOAc), натрію октансульфонат (NaOS), динатрію гідрогенфосфат, (Na_2HPO_4), метанол (MeOH), ацетонітрил (ACN), фосфорну кислоту (H_3PO_4) (для коригування рН) отримано від Sigma-Aldrich Chemicals Co., вода для хроматографії (Milli-Q). Для

фільтрування аналізованих розчинів використовували фільтри «RS Membrane» (розміром 0,2 мкм, Phenex (Німеччина)).

Хроматографічні умови. Кількісне визначення нафтифіну гідрохлориду проводили методом ізократичного хроматографічного розділення на колонці «Gemini C18» (50 × 4,6 мм 3 мкм). Рухома фаза складалася із суміші 1,154 г NH₄OAc, 300 мл води для хроматографії, 0,2 мл HOAc. Рухома фаза була дегазована ультразвуком перед використанням. Температура колонки – 25 °С, швидкість потоку рухомої фази – 1,0 мл/хв, об'єм інжекції – 10 мкл. УФ-детектування проводилося за довжини хвилі 254 нм.

Аналіз супровідних домішок проводили методом градієнтного елюювання на колонці «Synergi Hydro-RP» (250 × 4,6 мм 4 мкм). Рухома фаза складалася з буферного розчину, приготованого шляхом розчинення 0,4 г Na₂HPO₄ та 2,34 г NaOS у 1 000 мл води для хроматографії? після чого рН довели до 6,5 H₃PO₄. Для елюювання також використовували ACN. Градієнтний режим елюювання наведено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Градієнт елюювання

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0	55	45
12	55	45
35	10	90
37	0	100
45	0	100
46	55	45
55	55	45

Як розчинник для приготування зразків у процесі дослідження супровідних домішок використовували ацетонітрил, тоді як для розведення розчинів під час кількісного визначення застосовували метанол.

Контрольний зразок крему готували шляхом розчинення наважки препарату (або його плацебо), еквівалентної 20 мг нафтифіну гідрохлориду, в ацетонітрилі з подальшим доведенням об'єму до 50 мл. Отриманий розчин використовували для аналізу домішок, після чого його розводили метанолом у співвідношенні 1:5 та застосовували для кількісного визначення.

Для оцінювання впливу температурного та світлового факторів зразки крему та плацебо витримували окремо: за 70 °С протягом 3 діб для термічного стресу та під дією ультрафіолетового випромінювання протягом 7 діб для світлового стресу. Після витримки обох видів зразків розчини готували за

процедурою, аналогічною контрольному зразку.

Дослідження кислотного гідролізу проводили шляхом розчинення наважки препарату чи плацебо у 30 мл ацетонітрилу з додаванням 1 мл 5 М HCl та витриманням суміші за кімнатної температури протягом 24 годин. Після цього вносили 1 мл 5 М NaOH, а об'єм розчину доводили ацетонітрилом до 50 мл. Такий розчин використовували для аналізу супровідних домішок, після чого його розводили у п'ять разів метанолом для проведення кількісного визначення.

Лужний гідроліз вивчали аналогічно: наважку препарату або плацебо змішували із 30 мл ацетонітрилу, додавали 1 мл 5 М NaOH і витримували за тих самих умов 24 години. Після нейтралізації 1 мл 5 М HCl об'єм доводили до 50 мл ацетонітрилом, отриманий розчин використовували для дослідження домішок, а для кількісного аналізу розводили його метанолом у п'ять разів.

Для моделювання окисних процесів наважку препарату або плацебо розчиняли у 30 мл ацетонітрилу, додавали 1 мл 9 % H₂O₂ та витримували 24 години за кімнатної температури. Після доведення об'єму розчину до 50 мл ацетонітрилом його застосовували для контролю домішок, а перед кількісним аналізом розводили метанолом у п'ять разів.

Розчин порівняння готували з концентраціями 2 мкг/мл циннамальдегіду, N-метил-1-нафталенметиламіну гідрохлориду та нафтифіну гідрохлориду для контролю супровідних домішок, а також 80 мкг/мл нафтифіну гідрохлориду для перевірки кількісного визначення.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати проведених стрес-досліджень дозволили встановити особливості деградаційної поведінки нафтифіну гідрохлориду у складі багатокомпонентної кремової основи. Наведені дані демонструють як спільні риси профілю домішок для Естезифіну 1 %, так і відмінності порівняно з референтним препаратом Екзодерил 1 %, а також дають змогу визначити найбільш критичні умови, що впливають на стабільність АФІ.

Для первинної оцінки стабільності обох препаратів були проаналізовані хроматограми зразків без дії стресових факторів.

Аналіз хроматографічних профілів свідчить, що обидва препарати містять дві ідентифіковані домішки – цинамоновий альдегід і N-метил-1-нафталенметиламін

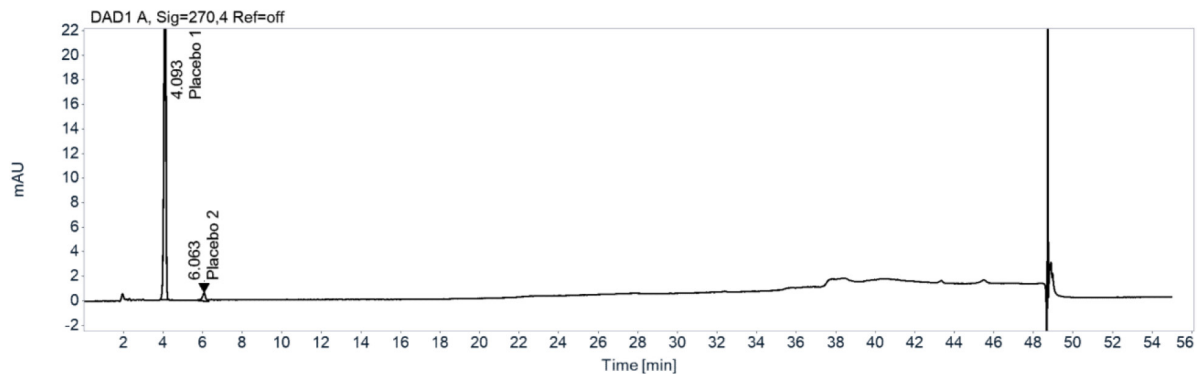


Рис. 1. Хроматограма розчину плацебо (Естефизин) без дії стресових факторів

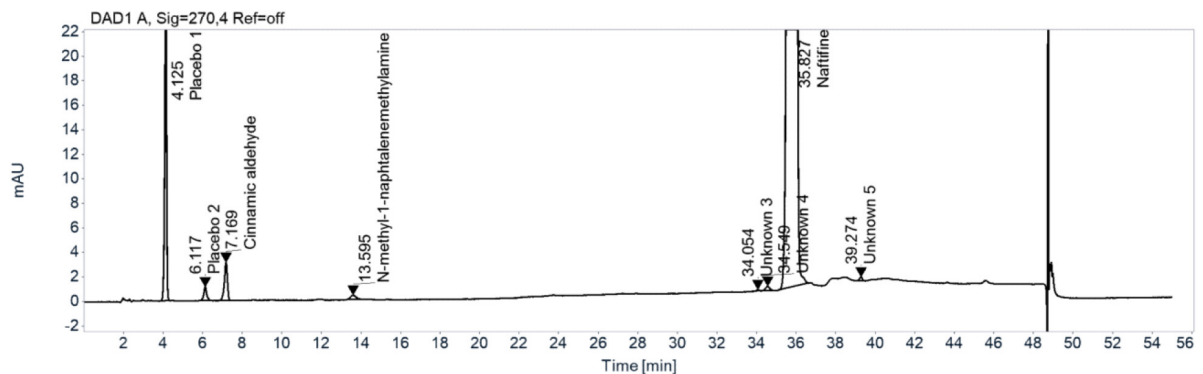


Рис. 2. Хроматограма лікарського засобу Естефизин крем 1 % без дії стресових факторів

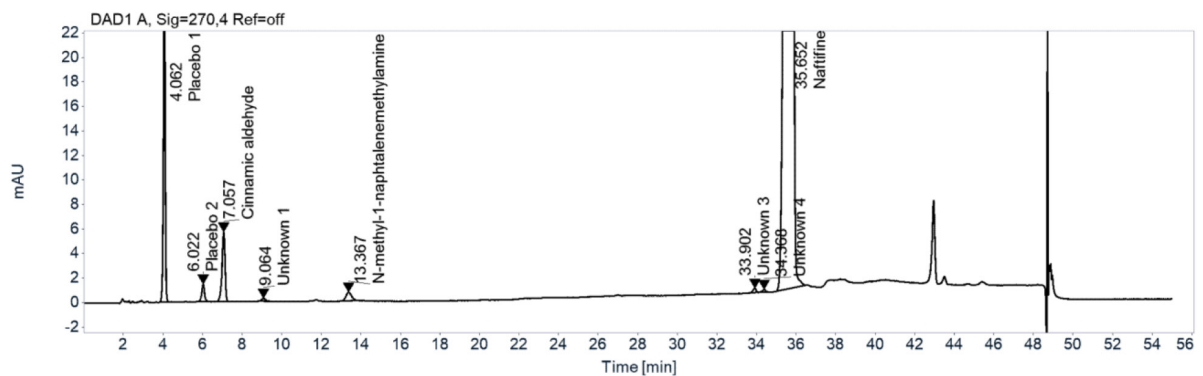


Рис. 3. Хроматограма лікарського засобу Екзодерил крем 1 % без дії стресових факторів

гідрохлорид. У зразку плацебо спостерігали кілька матричних піків, пов'язаних із допоміжними речовинами, а на хроматограмі Екзодерилу виявлено стабільні додаткові піки приблизно на 43-й хвилині. Оскільки їхня площа не змінювалася під дією жодного зі стрес-факторів, цей компонент віднесли до синтетичних або технологічних домішок, а не до продуктів деградації АФІ.

Умови кислотного, лужного, термічного та світлового розкладу не призвели до суттєвої деградації АФІ.

Фактор чистоти піку для всіх умов – вище 999, що свідчить про високу специфічність методу та відсутність накладення інших

компонентів на основний пік. Масовий баланс в межах 99–101 %, що підтверджує точність та відтворюваність проведених досліджень.

Нафтифін гідрохлорид проявив високу хімічну стабільність під впливом стрес-факторів, включно з кислотним (5 М НСІ), лужним (5 М NaOH), термічним (70 °С) і світловим (UV) середовищем. Після впливу цих умов сумарний вміст домішок змінювався лише незначно: у зразках Естефизину він коливався від початкового рівня 0,273 до 0,397 %, а в Екзодерилі спостерігали приблизно аналогічні значення. Вміст діючої речовини залишався практично незмінним, а високі значення факторів чистоти піку

Таблиця 2 – Вміст домішок у лікарському засобі Естезифін крем 1 % після дії стресового фактору

Аналіт	Вихідний зразок	Стресовий фактор			
		5 М HCl 24 години	5 М NaOH 24 години	70 °C 3 доби	UV-світло 7 діб
ЦА	0,07	0,11	0,06	0,15	0,10
N-МНМА г/х.	0,08	0,13	0,07	0,19	0,12
RRT 0,26	0,04	нмд	нмд	нмд	нмд
RRT 0,96	0,01	0,01	нмд	0,02	0,01
RRT 0,97	0,04	0,03	0,02	0,03	0,03
RRT 1,11	0,02	0,01	нмд	0,01	0,01
RRT 0,26	0,273	0,295	0,149	0,397	0,272
Нафтифін г/х %	100,45	100,55	101,04	100,40	99,85

Примітка: тут і в таблицях 3, 4, 5 нмд – нижче межі детектування.

Таблиця 3 – Вміст домішок у лікарському засобі Екзодерил крем 1 % після дії стресового фактору

Аналіт	Вихідний зразок	Стресовий фактор			
		5 М HCl 24 години	5 М NaOH 24 години	70 °C 3 доби	UV-світло 7 діб
ЦА	0,13	0,08	0,04	0,19	0,15
N-МНМА г/х	0,18	0,19	0,15	0,28	0,21
RRT 0,26	нмд	нмд	нмд	нмд	нмд
RRT 0,96	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
RRT 0,97	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
RRT 1,11	нмд	нмд	нмд	нмд	нмд
RRT 0,26	0,365	0,331	0,226	0,524	0,416
Нафтифін г/х, %	99,40	98,71	99,24	98,78	98,88

підтверджували достовірність аналітичних вимірювань та відсутність прихованих продуктів деградації.

Ці результати демонструють, що нафтифін у кремовій лікарській формі є стабільним навіть за впливу штучно змодельованих екстремальних умов, а незначні зміни профілю домішок пов'язані переважно з матричними ефектами або варіаціями у складі допоміжних речовин, а не з хімічним розкладом АФІ. Беручи це до уваги, кислотний, лужний, термічний і світловий впливи можна об'єднати в одну групу стрес-факторів, які не спричиняють суттєвої деградації нафтифіну, що підтверджує його високу термо- та фотостабільність, а також стійкість до змін рН.

На відміну від кислотного, лужного, термічного та світлового впливів, дія окисника призводить до більш вираженої деградації нафтифіну. Через це результати досліджень з окисником були виділені окремо.

Результати хроматографічного аналізу показали, що під впливом окисника спостерігається суттєве зростання вмісту домішок, зокрема й нових продуктів деградації.

Для оцінювання впливу перекису на стабільність обох препаратів були проаналізовані хроматограми зразків після дії окисного стрес-фактору.

Аналіз хроматографічних профілів після впливу перекису показав значні зміни порівняно з вихідними зразками. У хроматограмах

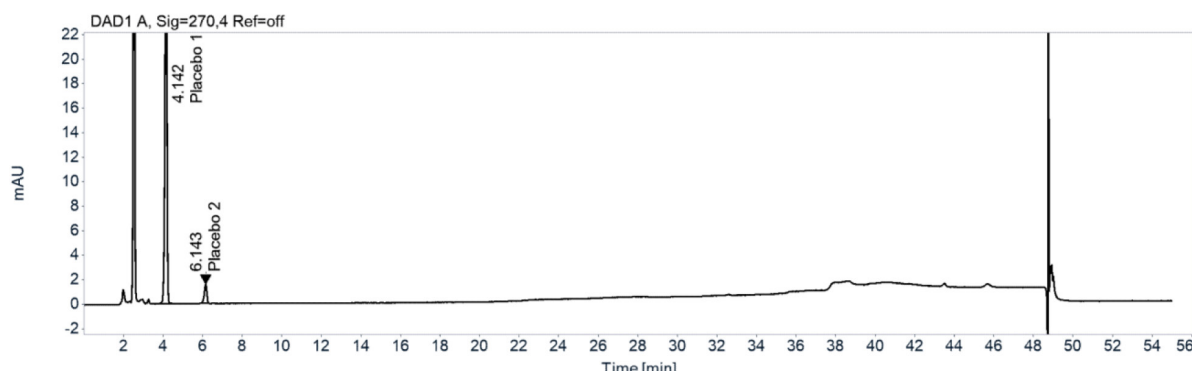
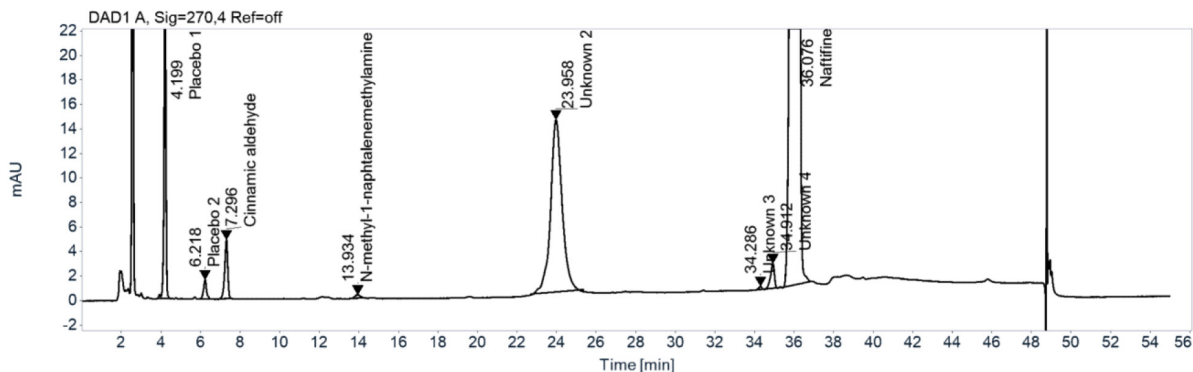
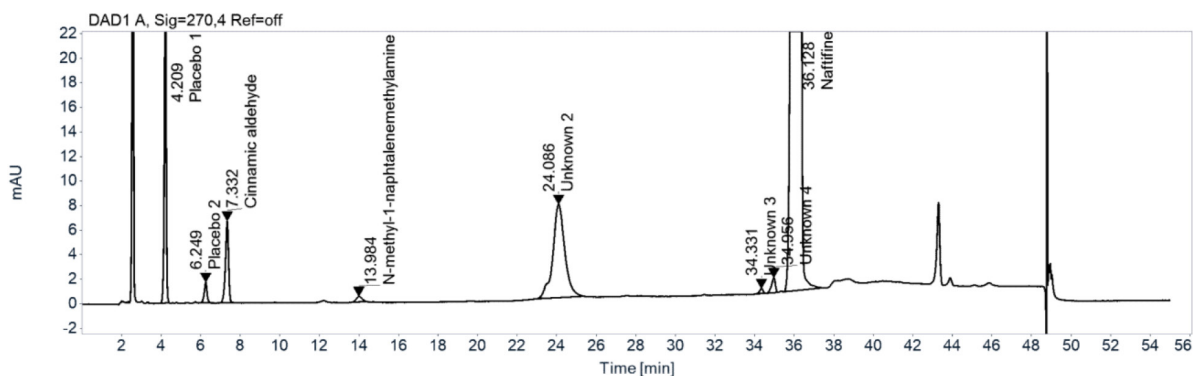


Рис. 4. Хроматограма розчину плацебо (Естезифін) під дією 9 % H₂O₂

Рис. 5. Хроматограма лікарського засобу Естезифін крем 1 % під дією 9 % H₂O₂Рис. 6. Хроматограма лікарського засобу Екзодерил крем 1 % під дією 9 % H₂O₂

обох препаратів з'являються нові піки та зростає інтенсивність окремих домішок, що свідчить про утворення продуктів окисного розкладу. Піки, які раніше відповідали цинамоновому альдегіду та N-метил-1-нафталенметиламіну гідрохлориду, зберігаються, проте з'являються додаткові компоненти, що відсутні у плацебо. Матричні піки, пов'язані з допоміжними речовинами, залишаються стабільними, тоді як нові піки після дії перекису є характерними для продуктів деградації активної речовини. Зокрема, спостерігається великий пік з відносним часом 0,63 щодо піку нафтифіну, який раніше не фіксувався і є характерним

продуктом окисного розкладу. Загалом хроматограми свідчать про суттєву деградацію нафтифіну гідрохлориду під впливом окисного стрес-фактору та формування специфічного профілю домішок, що відрізняється від контрольних зразків.

Нижче наведена таблиця, що відображає вміст домішок у лікарських засобах Естезифін крем 1 % та Екзодерил крем 1 % після дії стресового фактору (перекису).

В обох кремових формах сумарний вміст домішок значно зріс: в Естезифіну – з 0,273 до 4,587 %, в Екзодерилу – з 0,365 до 2,715 %. Вміст діючої речовини водночас знизився до 95,63 % в Естезифіну та до 96,18 %

Таблиця 4 – Вміст домішок в лікарських засобах Естезифін крем 1 % і Екзодерил крем 1 % після дії 9 % H₂O₂

Аналіт	Естезифін крем 1 %		Екзодерил крем 1 %	
	До дії фактору	Після дії фактору	До дії фактору	Після дії фактору
ЦА	0,07	0,12	0,13	0,16
N-МНМА г/х	0,08	0,07	0,18	0,13
RRT 0,26	0,04	нмд	нмд	нмд
RRT 0,68	нмд	4,16	нмд	2,27
RRT 0,96	0,01	0,02	нмд	0,04
RRT 0,97	0,04	0,21	0,02	0,12
RRT 1,11	0,02	нмд	нмд	нмд
RRT 0,26	0,273	4,587	0,365	2,715
Нафтифін г/х, %	100,45	95,63	99,40	96,18

в Екзодерилу, що підтверджує часткову деградацію АФІ під впливом перекису. Піки нових домішок, зокрема з відносним часом 0,68 та 0,97, з'являються або значно збільшуються в порівнянні з вихідними зразками, тоді як раніше ідентифіковані домішки – цинамоновий альдегід і N-метил-1-нафталенметиламін гідрохлорид – зберігаються. Фактор чистоти піку залишався дуже високим (>999) для всіх вимірювань, що свідчить про специфічність методу та відсутність накладання інших компонентів на основний пік, а масовий баланс був у межах 99–101 %, що підтверджує точність і відтворюваність досліджень. Отримані дані свідчать, що дія окисного стрес-фактору формує специфічний профіль домішок, який відрізняється від контрольних зразків, і суттєво впливає на стабільність нафтифіну у кремових лікарських формах.

ВИСНОВКИ. Загальний аналіз результатів досліджень свідчить, що нафтифін гідрохлорид у кремових лікарських формах проявляє високу хімічну стабільність під впливом кислотного, лужного, термічного

та світлового стрес-факторів, водночас профіль домішок залишається практично незмінним, а вміст діючої речовини зберігається на стабільному рівні. Дія окисного стрес-фактору призводить до формування нових продуктів деградації та зростання сумарного вмісту домішок, що демонструє специфічний характер окисного розкладу нафтифіну. Розроблена методика дозволяє ефективно контролювати супровідні домішки й оцінювати стабільність препарату в різних умовах, що робить її придатною для використання під час досліджень стабільності протягом усього строку придатності лікарського засобу. Отже, запропонований аналітичний підхід забезпечує достовірне визначення активної речовини та супровідних домішок, дозволяє своєчасно виявляти можливі зміни хімічного складу препарату.

ФІНАНСУВАННЯ: дослідження було профінансоване АТ «Фармак».

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ICH. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. Geneva : ICH, 2003. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
2. ICH. ICH Q3B (R2): Impurities in New Drug Products. Geneva : ICH, 2006. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>
3. Gupta A. K., Ryder J. E., Cooper E. A. Naftifine : a review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008.
4. PubChem – National Library of Medicine. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281098>
5. Waterman K. C., Adami R. C. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005. Vol. 293. № 1–2. P. 101–125.
6. Snyder R. L., Kirkland J. J., Dolan J. W. Introduction to Modern Liquid Chromatography. 3rd ed. Hoboken : John Wiley & Sons, 2009.
7. ICH. ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Geneva : ICH, 2023.
8. Carstensen J. T., Rhodes C. T. Drug Stability: Principles and Practices. 4th ed. New York : CRC Press, 2000.
9. Shinde K. S., Jangme C. M., Patil A. R. RP-HPLC method for quantitative estimation of naftifine hydrochloride in formulated products. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*. 2025. Vol. 13. № 4. P. 177–186.
10. Patel K. K. A. Validated RP-HPLC method for determination of terbinafine hydrochloride in

pharmaceutical solid dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Technology*. 2012. Vol. 4. P. 4663–4669.

11. Patel M. M., Patel H. D. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of terbinafine hydrochloride and mometasone furoate in combined dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 6. P. 106–109.

12. Matysová L., Solich P., Marek P., Havlíková L., Nováková L., Štcha J. Separation and determination of terbinafine and its four impurities of similar structure using simple RP-HPLC method. *Talanta*. 2006. Vol. 68. P. 713–720.

13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg : EDQM, 2024. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>

14. United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. Rockville, MD : USP, 2024. URL: <https://www.uspnf.com>

15. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 2015 ed. Beijing : China Medical Science Press, 2015.

16. Farmak JSC. Estezifin® 1 % Cream. Package Insert. Kyiv : Farmak, n.d. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>

17. Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology/Toxicology NDA Review and Evaluation. Application № 204286 / 204286Orig1s000. U.S. Food and Drug Administration, n.d.

18. Естезифін® 1 % крем. Інструкція для медичного застосування. Київ : АТ «Фармак». URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>

19. Екзодерил® 1 % крем. Інструкція для медичного застосування. Австрія : Sandoz GmbH, URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D0%BA%D0%B7%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BB/16326/>

REFERENCES

1. ICH. (2003). *ICH Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products*. Geneva: ICH. Retrieved from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>.
2. ICH. (2006). *ICH Q3B(R2): Impurities in new drug products*. Geneva: ICH. Retrieved from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>
3. Gupta, A. K., Ryder, J. E., & Cooper, E. A. (2008). Naftifine: A review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*.
4. PubChem – National Library of Medicine. (n.d.). Retrieved from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281098>
5. Waterman, K. C., & Adami, R. C. (2005). Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 293(1–2), 101–125.
6. Snyder, R. L., Kirkland, J. J., & Dolan, J. W. (2009). *Introduction to modern liquid chromatography* (3rd ed.). John Wiley & Sons.
7. ICH. (2023). *ICH Q2(R2): Validation of analytical procedures: Text and methodology*. Geneva : ICH.
8. Carstensen, J. T., & Rhodes, C. T. (2000). *Drug stability: Principles and practices* (4th ed.). CRC Press.
9. Shinde, K. S., Jangme, C. M., & Patil, A. R. (2025). RP-HPLC method for quantitative estimation of naftifine hydrochloride in formulated products. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 13 (4), 177–186.
10. Patel, K. K. A. (2012). Validated RP-HPLC method for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceutical solid dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Technology*, 4, 4663–4669.
11. Patel, M. M., & Patel, H. D. (2014). Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of terbinafine hydrochloride and mometasone furoate in combined dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 106–109.
12. Matysová, L., Solich, P., Marek, P., Havlíková, L., Nováková, L., & Štcha, J. (2006). Separation and determination of terbinafine and its four impurities of similar structure using simple RP-HPLC method. *Talanta*, 68, 713–720.
13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2024). *European Pharmacopoeia* (11th ed.). Strasbourg: EDQM. Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>.
14. United States Pharmacopeial Convention. (2024). *The United States Pharmacopeia. The National Formulary*. Rockville, MD: USP. Retrieved from: <https://www.uspnf.com>.
15. Chinese Pharmacopoeia Commission. (2015). *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2015 ed.). Beijing: China Medical Science Press.
16. Farmak JSC. (n.d.). *Estezifin® 1 % cream. Package insert*. Kyiv: Farmak. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>
17. Center for Drug Evaluation and Research. (n.d.). *Pharmacology/Toxicology NDA review and evaluation* (Application № 204286/204286Orig1s000). U.S. Food and Drug Administration.
18. Farmak JSC. (n.d.). *Estezifin® 1 % cream. Instruction for medical use*. Kyiv : Farmak. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>
19. Sandoz GmbH. (n.d.). *Exoderil® 1 % cream. Instruction for medical use*. Austria. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D0%BA%D0%B7%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BB/16326/>

Адреса для листування: havrylenko_asp@tdmu.edu.ua

O. V. Havrylenko, L. S. Logoyda
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

STUDY OF THE IMPACT OF STRESS CONDITIONS ON THE STABILITY OF NAFTIFINE HYDROCHLORIDE IN A CREAM DOSAGE FORM AS PART OF THE DEVELOPMENT OF AN ANALYTICAL METHOD FOR IMPURITY CONTROL

Summary

Introduction. The stability of active pharmaceutical ingredients in dosage forms is a key determinant of their quality and safety throughout the shelf life. Stress testing enables identification of the most vulnerable degradation pathways and provides insight into impurity profiles formed under extreme storage conditions.

The Aim of the Study. To evaluate the behavior of naftifine hydrochloride in cream formulations under the influence of various stress factors and to determine the characteristics of degradation products formed under different types of stress conditions.

Research Methods. The study was performed using an Agilent 1200 liquid chromatograph equipped with a diode-array detector (DAD). Chromatographic data acquisition and integration were carried out using OpenLab software. The chromatographic columns Synergi Hydro-RP (250 × 4,6 mm, 4 μm) and Gemini C18 (50 × 4,6 mm, 3 μm) were purchased from Phenomenex. Reference standards of naftifine hydrochloride (purity ≥99 %, HPLC grade) were obtained from USP; cinnamaldehyde (CA) and N-methyl-1-naphthalenemethylamine hydrochloride (purity ≥99 %, HPLC grade) were purchased from Sigma-Aldrich Chemicals Co. Commercial medicinal products included Esthesiphene® cream (Farmak JSC, Ukraine) and Exoderil® cream (Sandoz GmbH, Austria).

Results and Discussion. Under most tested conditions – including acidic, alkaline, thermal, and light exposure – the chromatographic profiles remained largely unchanged, indicating good chemical stability of naftifine in the studied cream matrices. Marked changes were observed only under oxidizing conditions: new peaks appeared on the chromatograms, the intensity of several impurities increased substantially, and a distinct oxidative degradation pattern was formed, accompanied by a measurable decrease in the content of the active substance. High peak purity values and an acceptable mass balance confirmed the reliability of the detected changes and ensured confident discrimination between degradation products and matrix-related components.

Conclusions. The study demonstrated that naftifine hydrochloride in cream formulations remains stable when exposed to acidic, alkaline, thermal, and photolytic conditions, whereas oxidizing conditions lead to significant degradation and the formation of specific oxidation products. These results highlight the susceptibility of the API to oxidation and provide important information for defining appropriate storage recommendations and supporting long-term stability assessment. The applied chromatographic method allowed the clear detection of impurity profile changes and is suitable for continued monitoring of degradation processes in further stability studies.

KEY WORDS: naftifine hydrochloride; stress studies; HPLC; related substances; cream.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2025

Стаття прийнята 28.11.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



О. І. Качур, Л. С. Фіра, Н. І. Гарлицька
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ORCID: 0000-0002-8997-4797
ORCID: 0009-0001-4122-6415
ORCID: 0000-0002-8553-7434

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ІЗ КВІТІВ ЦИНІЇ ВИТОНЧЕНОЇ

Вступ. Визначення класу токсичності є невід'ємним етапом доклінічного дослідження потенційних лікарських сполук, оскільки дозволяє оцінити їхню безпечність для подальшого застосування. Отримані результати є основою для подальших фармакодинамічних і фармакокінетичних досліджень, а також забезпечують наукове обґрунтування безпечності нового лікарського засобу перед переходом до клінічних випробувань.

Мета дослідження – визначити гостру токсичність густого екстракту із квітів цинії витонченої.

Методи дослідження. Дослідження гострої токсичності густого екстракту із квітів цинії витонченої проводили на 24 білих безпородних щурах обох статей масою 180–200 г. Тваринам експериментальних груп одноразово внутрішньошлунково вводили екстракт у дозі 5 000 мг/кг, тоді як щурам контрольної групи вводили питну воду в дозі 20 мг/кг. Спостереження за станом тварин тривало протягом 14 діб із фіксацією їхньої поведінки, активності, загального самопочуття та можливих випадків загибелі. Після завершення періоду спостереження тварин виводили з експерименту, проводили макроскопічне дослідження внутрішніх органів і визначали їх масові коефіцієнти.

Результати й обговорення. Отримані результати свідчать про відсутність токсичної дії густого екстракту із квітів цинії витонченої в щурів обох статей після одноразового внутрішньошлункового введення в дозі 5 000 мг/кг. Упродовж експерименту не зафіксовано випадків загибелі тварин чи змін у їхній поведінці. Масові коефіцієнти внутрішніх органів самців і самок дослідних груп не мали достовірних відмінностей порівняно з контрольними тваринами. Сукупність отриманих даних дозволяє класифікувати досліджуваний екстракт як речовину практично нешкідливу.

Висновки. Отримані результати свідчать, що густий екстракт із квітів цинії витонченої можна віднести до IV класу токсичності – практично нешкідливих речовин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра токсичність; цинія витончена; густий екстракт.

ВСТУП. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі спостерігається стабільне зростання кількості захворювань гепатобіліарної системи. Нині понад 2 мільярди людей мають різні патології печінки. В Україні за останні десять років кількість таких хворих збільшилася у 2,5 раза. Подібна тенденція простежується і у країнах Європи, де щороку реєструють приблизно 500 тис. нових випадків уражень печінки [1–3].

Науковці відзначають, що основними чинниками зростання захворюваності є шкідливі звички (зловживання алкоголем, тютюнопаління), порушення обміну речовин, цукровий діабет, ожиріння, гормональні дисбаланси й імунні зрушення [10; 11]. У зв'язку із цим надзвичайно актуальним стає пошук нових безпечних і ефективних лікарських засобів природного походження з гепатопротекторними,

антиоксидантними та метаболічно коригувальними властивостями.

Особливий науковий інтерес становлять представники роду Цинія (*Zinnia*, родина айстрових – *Asteraceae*). Цинія витончена (*Zinnia elegans*) – поширена декоративна культура, яка вирізняється розмаїттям забарвлень суцвіть і тривалим періодом цвітіння. Результати фітохімічних досліджень свідчать, що органи рослини містять низку біологічно активних сполук – сапоніни, флавоноїди, поліфеноли, стероїди та глікозиди [4; 5].

Окрім того, експериментальні дані вказують на виражену антиоксидантну, протигрибкову, протималярійну та протизапальну активність екстрактів цинії витонченої, що пов'язана з високим вмістом фенольних сполук та флавоноїдів у листках і квітках [5; 6]. Це визначає перспективність подальших досліджень рослини як потенційного джерела нових фітопрепаратів з гепатопротекторними властивостями.

Мета роботи – визначити гостру токсичність густого екстракту із квітів цинії витонченої.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експеримент проведено на білих щурах, що утримувалися на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Дослід проведено на 24 (12 самців і 12 самок) статевозрілих щурах масою 180–200 г. Тварин було розділено на 4 групи, по 2 групи кожної статі (по 6 осіб у кожній групі). У процесі експерименту дотримувалися вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (протокол комісії з біоетики ТНМУ № 76 від 15 січня 2024 р.). Досліджували густий екстракт із квітів цинії витонченої згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України.

Тваринам у групах 1 (самці) та 2 (самки) вводили внутрішньошлунково питну воду (20 мг/кг). Щурам у 3-й (самці) і 4-й (самки) групах – густий екстракт у дозі 5 000 мл/кг. Тварини отримували ГЕЦВ внутрішньошлунково та натще, після чого щурів утримували ще 4 год без їжі з вільним доступом до води. Густий екстракт готували у формі суспензії на воді в розрахунку 1:5 [9].

За тваринами спостерігали протягом 14 днів. Оцінювали активність піддослідних щурів, поведінку та наявні летальні випадки. Масу тіла кожної тварини вимірювали на 3-тю, 7-му та 14-ту доби. Щурів виводили з експерименту на 14-ту добу. Евтаназію здійснювали під дією тіопенталового наркозу. Проводилися макроскопічний огляд внутрішніх органів і зважування органів (печінки, нирок, серця, легень, селезінки, надниркових залоз, сім'яників). Парні органи зважували окремо.

Обрахунок масового коефіцієнта (далі – МК) внутрішніх органів здійснювали за формулою:

$$MK = \frac{m \text{ органу}}{m \text{ тварини}} 100 \%$$

Отримані експериментальні дані статистично обробляли методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичної програми «SPSS-22» [10]. Визначали середньоквадратичні відхилення, дисперсію та інші статистичні параметри, а розрахунки похибок вимірювання встановлювали з використанням t-критерію Стьюдента. Зміни вважали вірогідними за $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Відповідно до методичних рекомендацій першочерговим напрямом у доклінічних дослідженнях екстракту є оцінювання токсичності та визначення середньолетальної дози показника ЛД50.

Даний показник є критерієм гострої токсичності та дозволяє оцінити співвідношення ефективності – шкідливості фітопрепарату за умов використання препарату в дозах, що в кілька десятків і сотень разів перевищують терапевтичну [7; 8].

У процесі експериментальних дослідження встановлено, що ГЕЦВ є малотоксичною речовиною, оскільки після перорального введення густого екстракту із квітів цинії витонченої в дозі 5 000 мл/г та протягом усього експерименту не виявлено ознак інтоксикації та летальних випадків.

Одразу після введення ГЕЦВ і впродовж 14 днів експерименту в щурі не спостерігали ознак інтоксикації. Протягом усього строку спостереження тварини мали охайний вигляд і активну поведінку. Реакція на звукові та світлові подразники відповідала фізіологічній нормі та не відрізнялася від реакцій тварин контрольної групи.

У щурів обох статей не спостерігалися порушення дихання та судоми. Процеси дефекації та сечовиділення залишалися в нормі, рефлексорна збудливість була збережена. Летальні випадки відсутні (табл. 1).

Наступний етап оцінювання токсичної дії на організм ГЕЦВ передбачає вивчення змін маси тіла експериментальних щурів. Зважування проводилося на 3-тю, 7-му та 14-ту доби дослідження.

Визначили, що динаміка маси тіла щурів обох статей, яким перорально вводили ГЕЦВ у дозі 5 000 мг/кг маси, перебувала в межах фізіологічної норми та не відрізнялась за показниками від контрольних груп експериментальних тварин. Токсичний вплив даної лікарської форми відсутній.

У самців експериментальних щурів (табл. 2), яким вводили густий екстракт, на 14-ту добу спостереження встановлено збільшилась вага, на 24,9 г, а в щурів-самок на 15 г, порівняно з початковими даними. На 14-ту добу дослідження тваринам було проведено розтин шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом. Вивчали масу внутрішніх органів і робили їх макроскопічний огляд.

Під час макроскопічного вивчення органів лабораторних тварин встановлено, що екстракт не спричиняє видимих відхилень від фізіологічної норми. Органи були

Таблиця 1 – Показники летальності в щурів за дослідження гострої токсичності густого екстракту із квітів цинії витонченої ($n = 24$)

Групи тварин	Доза	Стать	Кількість тварин у групі/ кількість загиблих тварин	Кількість тварин у групі/ кількість загиблих тварин
1-ша група – контроль (питна вода)	20 мг/кг	самці	6/0	6/0
2-га група – контроль (питна вода)	20 мг/кг	самки	6/0	6/0
3-тя група – ГЕЦВ	5 000 мг/кг	самці	6/0	6/0
4-та група – ГЕЦВ	5 000 мг/кг	самки	6/0	6/0

Таблиця 2 – Зміна динаміки маси тіла щурів за одноразового перорального введення густого екстракту із квітів цинії витонченої ($M \pm m$; $n = 6$)

Група тварин	Маса тіла, г			
	Вихідні дані	3 дні	7 днів	14 днів
Самки				
Контроль (питна вода)	183,53 \pm 1,38	189,43 \pm 1,87	193,42 \pm 1,11*	208,43 \pm 0,98*
ГЕЦВ	186,43 \pm 1,67	190,34 \pm 1,12	195,12 \pm 1,11*	211,34 \pm 1,01*
Самці				
Контроль (питна вода)	189,87 \pm 1,02	194,54 \pm 1,32	196,54 \pm 1,09*	205,54 \pm 0,98*
ГЕЦВ	186,67 \pm 1,87	189,54 \pm 1,12	195,76 \pm 1,07*	201,67 \pm 0,99*

Примітка:

* – відхилення показника достовірне щодо вихідних даних $p \leq 0,05$;

n – кількість тварин у групі.

розташовані анатомічно правильно, спайки були відсутні, а розміри й забарвлення відповідали нормі. Усі щурі на момент розтину мали без змін слизові оболонки природних отворів і природний шерстний покрив. Поверхня печінки, нирок і надниркових залоз гладенька. Серозні покриви в черевній

порожнині були незмінні. Серцевий м'яз на розрізі – волокнистий, однорідний, темно-червоний. Також встановлено, що легені повітряні, а листки плеври без змін.

Як видно з даних, наведених у таблиці 3, обчислення та аналіз масових коефіцієнтів внутрішніх органів не виявили достовірних

Таблиця 3 – Масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин за одноразового перорального введення густого екстракту із квітів цинії витонченої ($M \pm m$; $n = 6$)

Орган	Експериментальна група	
	Контроль (питна вода)	ГЕЦВ
Самці		
Печінка	3,67 \pm 0,06	3,65 \pm 0,05
Права нирка	0,355 \pm 0,02	0,344 \pm 0,02
Ліва нирка	0,333 \pm 0,02	0,342 \pm 0,01
Серце	0,381 \pm 0,01	0,397 \pm 0,01
Легені	0,766 \pm 0,01	0,774 \pm 0,02
Селезінка	0,414 \pm 0,02	0,423 \pm 0,02
Надниркові залози	0,026 \pm 0,01	0,029 \pm 0,01
Тимус	0,139 \pm 0,01	0,138 \pm 0,01
Правий сім'яник	0,531 \pm 0,01	0,545 \pm 0,01
Лівий сім'яник	0,563 \pm 0,01	0,579 \pm 0,01
Самки		
Печінка	3,77 \pm 0,04	3,75 \pm 0,03
Права нирка	0,332 \pm 0,01	0,314 \pm 0,02
Ліва нирка	0,353 \pm 0,02	0,346 \pm 0,01
Серце	0,365 \pm 0,01	0,358 \pm 0,01
Легені	0,777 \pm 0,01	0,769 \pm 0,01
Селезінка	0,456 \pm 0,02	0,441 \pm 0,01
Надниркові залози	0,027 \pm 0,01	0,028 \pm 0,01
Тимус	0,147 \pm 0,01	0,151 \pm 0,01

Примітка: n – кількість тварин у групі.

змін – усі показники залишалися у межах фізіологічної норми.

Отримані результати дослідження масових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів та їх макроскопічного огляду після внутрішньошлункового введення густого екстракту квітів із цинії витонченої вказують на відсутність патологічних змін у функціональному стані дослідних тварин порівняно з показниками контрольної групи.

За результатами проведених експериментальних досліджень встановлено, що за перорального одноразового введення щурам обох статей густого екстракту квітів зі цинії витонченої в дозі 5 000 мг/кг маси тіла відсутня токсична дія.

Також встановлено, що середня летальна доза LD_{50} – за межами введеної щурам дози – 5 000 мг/кг. Це дозволяє класифікувати густий екстракт як речовину IV класу токсичності – практично нешкідливу, відповідно до токсикологічної класифікації.

ВИСНОВКИ. Проведено дослідження гострої токсичності густого екстракту із квітів цинії витонченої. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що впродовж 14 днів спостереження, після одноразового перорального введення екстракту маса тіла

тварин не зазнала суттєвих індивідуальних змін. У процесі проведеного експерименту жодного випадку загибелі тварин не зареєстровано за внутрішньоочеревинного введення екстракту в дозі 5 000 мг/кг. Аналіз отриманих даних дозволяє віднести густий екстракт із квітів цинії витонченої до IV класу токсичності – практично нешкідливих речовин.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ:

Концептуалізація: Качур О. І., Фіра Л. С., Гарліцька Н. І.

Методологія: Качур О. І., Фіра Л. С., Гарліцька Н. І.

Проведення дослідження / збір даних: Качур О. І., Гарліцька Н. І.

Обробка даних: Качур О. І., Фіра Л. С.

Написання – оригінальний проєкт: Качур О. І., Фіра Л. С.

Написання – рецензування та редактування: Фіра Л. С.

Дослідження проведено з використанням матеріально-технічної бази Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Essam Hameed Z., Majeed Shareef S., Shareef L. G., Majid Alsaraf K. Gastroprotective effect of *Zinnia elegans* extracts against ethanol-induced gastric mucosal damage through downregulation of TLR4 and inflammatory cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23 (11). P. 1260.
2. Francis P., Navarro V. J. Drug-induced hepatotoxicity. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.
3. Gross D., Tolba R. H. Ethics in animal-based research. *European Surgical Research*. 2015. 55 (1–2). P. 43–57. DOI: 10.1016/j.sajb.2022.02.024
4. Mamdouh N., Nabil Samy A., Abdel-Rahman Goma A., Zekry Attia E. et al. Flavonoids of *Zinnia elegans*: chemical profile and in vitro antioxidant and in silico anti-COVID-19 activities. *South African Journal of Botany*. 2022. 147. P. 576–585.
5. Peng W., Xie M., Chen G. et al. Anti-inflammatory effects of dicaffeoylquinic acids from *Ilex kudingcha* on lipopolysaccharide-treated RAW264.7 macrophages and potential mechanisms. *Food and Chemical Toxicology*. 2019. 126. P. 332–342.

6. Tulub I., Burda N. Study of phenolic compounds in *Zinnia elegans* raw materials by HPLC. *Annals of Mechnikov Institute*. 2022. 2. P. 88–90.

7. Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І. Вивчення умовно терапевтичної дози густого екстракту з грибів майтаке. *Colloquium-journal*. 2020. 13 (65). P. 33–37.

8. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 527 с.

9. Кириченко І. В., Міщенко О. Я. Вивчення гострої токсичності густого екстракту пижми дівочої та його впливу на стан секреторної функції шлунка. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. 16 (4). P. 273–280.

10. Коморовський Р. Р., Гладких Ф. В. Медикаментозні ураження печінки – у фокусі нестероїдні протизапальні засоби. *Grail of Science*. 2023. (31). P. 502–504.

11. Кушнір І. Е. Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Здоров'я України*. 2020. № 1. С. 10–12.

REFERENCES

1. Essam Hameed, Z., Majeed Shareef, S., Shareef, L.G., Majid Alsaraf, K. (2022). Gastroprotective effect of *Zinnia elegans* extracts against ethanol-induced gastric mucosal damage through downregulation of TLR4 and inflammatory cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (11), 1260.
2. Francis, P., & Navarro, V. J. (2023). Drug-induced hepatotoxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
3. Gross, D., & Tolba, R.H. (2015). Ethics in animal-based research. *European Surgical Research*, 55 (1–2), 43–57. DOI: 10.1016/j.sajb.2022.02.024
4. Mamdouh, N., Nabil Samy, A., Abdel-Rahman Gomaa, A., Zekry Attia, E., et al. (2022). Flavonoids of *Zinnia elegans*: chemical profile and in vitro antioxidant and in silico anti-COVID-19 activities. *South African Journal of Botany*, 147, 576–585.
5. Peng, W., Xie, M., Chen, G., et al. (2019). Anti-inflammatory effects of dicaffeoylquinic acids from *Ilex kudingcha* on lipopolysaccharide-treated RAW264.7 macrophages and potential mechanisms. *Food and Chemical Toxicology*, 126, 332–342.
6. Tulub, I., & Burda, N. (2022). Study of phenolic compounds in *Zinnia elegans* raw materials by HPLC. *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 88–90.
7. Herasymets, I. I., Fira, L. S., & Medvid, I. I. (2020). Vyvchennia umovno terapevtychnoi dozy hustoho ekstraktu z hrybiv maıtāke [Study of the conditionally therapeutic dose of a thick extract from maitake mushrooms]. *Colloquium-journal*, 13(65), 33–37. [in Ukrainian].
8. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rekomendatsii* [Preclinical studies of medicinal products: methodological recommendations]. Kyiv: Avitsena. 527 p. [in Ukrainian].
9. Kyrychenko, I. V., & Mishchenko, O. Ya. (2022). Vyvchennia hostroi toksychnosti hustoho ekstraktu pyzhmy divochoyi ta yoho vplyvu na stan sekretornoї funktsii shlunka [Study of acute toxicity of the thick extract of tansy and its effect on gastric secretory function]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 16 (4), 273–280. [in Ukrainian].
10. Komorovskyi, R., & Hladkykh, F. (2023). Medykamentozni urazhennia pechinky – u fokusi nesteroidni protyzapalni zasoby [Drug-induced liver injury – focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Grail of Science*, (31), 502–504. [in Ukrainian].
11. Kushnir, I. E. (2020). Medykamentozne urazhennia pechinky: epidemiolohiia, klinichni proiavy, diahnostychni kryterii ta pryntsypy likuvannia [Drug-induced liver injury: epidemiology, clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment principles]. *Zdorovia Ukrainy*, 1, 10–12. [in Ukrainian].

Адреса для листування: kachur_oi@tdmu.edu.ua

O. I. Kachur, L. S. Fira, N. I. Garlitska

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

STUDY OF THE ACUTE TOXICITY OF THE THICK EXTRACT FROM ZINNIA ELEGANS FLOWERS

Summary

Introduction. Determining the class of toxicity is an integral stage of the preclinical study of potential medicinal compounds, as it allows for the assessment of their safety for further use. The obtained results form the basis for subsequent pharmacodynamic and pharmacokinetic studies and provide scientific justification for the safety of a new medicinal product before proceeding to clinical trials.

The Aim of the Study – to determine the acute toxicity of the thick extract obtained from the flowers of *Zinnia elegans*.

Research Methods. The study of acute toxicity of the thick extract from *Zinnia elegans* flowers was conducted on 24 outbred white rats of both sexes weighing 180–200 g. Animals in the experimental groups received a single intragastric administration of the extract at a dose of 5 000 mg/kg, while rats in the control group were administered drinking water at a dose of 20 mg/kg. The animals were observed for 14 days, recording their behavior, activity, general condition, and possible mortality. At the end of the observation period, the animals were euthanized, and a macroscopic examination of internal organs was performed, followed by determination of organ mass coefficients.

Results and Discussion. The obtained results indicate the absence of toxic effects of the thick extract from *Zinnia elegans* flowers in rats of both sexes after a single intragastric administration at a dose of 5 000 mg/kg. No cases of death or behavioral changes were recorded during the experiment. The organ mass coefficients of males and females in the experimental groups did not show significant differences compared to control animals. The overall data obtained allow the investigated extract to be classified as a practically non-toxic substance.

Conclusions. The results obtained indicate that the thick extract from *Zinnia elegans* flowers can be classified as belonging to toxicity class IV – practically non-toxic substances.

KEY WORDS: acute toxicity; *Zinnia elegans*; thick extract.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2025

Стаття прийнята 07.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



І. З. Кернична
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ORCID: 0000-0003-2318-6410

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ОЗНАК МОЛОДИХ ПАГОНІВ ХОЛОДКУ ЛІКАРСЬКОГО ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЇХ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ

Вступ. Холодок лікарський (*Asparagus officinalis* L.) є харчовою, декоративною та лікарською рослиною з антиоксидантною, сечогінною та гіпотензивною активністю.

Мета дослідження. Визначення морфологічних особливостей і аналіз якісного складу і кількісного вмісту амінокислот у молодих пагонах холодку лікарського, вирощених та зібраних в умовах Тернопільської області.

Методи дослідження. Об'єктом досліджень були молоді пагони, які заготовляли на початку вегетації та висушували за температури 25–35 °С. Компонентний склад і кількісний вміст амінокислот визначали газовим хромато-мас-спектрометричним методом.

Результати й обговорення. Проаналізовано морфологічні особливості молодих пагонів холодку лікарського. У досліджуваній сировині *Asparagus officinalis* було ідентифіковано 11 вільних і 13 зв'язаних амінокислот. Відмічено відсутність L-гліматину та L-тирозину у вільному стані. Сумарний вміст вільних амінокислот становив 1,22 мг/г, тоді як зв'язаних – 78,85 мг/г.

Висновки. Установлено якісний склад і кількісний вміст амінокислотного складу в молодих пагонах холодку лікарського. Серед зв'язаних виявлених сполук найбільша частка припадає на L-лейцин (12,45 мг/г), L-пролін (11,36 мг/г) і L-фенілаланін (9,7 мг/г). У вільному стані переважають L-валін, L-лізин, L-пролін та L-аспарагінова кислота.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *Asparagus officinalis*; фітоценози; пагони; амінокислоти; газова хромато-мас-спектрометрія; морфологічні особливості.

ВСТУП. Холодок лікарський (*Asparagus officinalis* L., грец. *Asparagos* – спаржа) родини холодкових (*Asparagaceae*) є харчовою, декоративною та лікарською рослиною [1], яка поширена майже на всіх континентах [2]. Цей вид на території України трапляється як у природних фітоценозах, так і в умовах культури. З огляду на високі органолептичні властивості рослини та можливість одержання ранньої продукції попит на цю культуру зростає, що підтверджується щорічним збільшенням обсягів її імпорту як цінного овочу [3].

Молоді пагони *Asparagus officinalis* характеризуються високою дієтичною цінністю [4]. Індійські дослідники встановили, що рослина належить до низькокалорійних продуктів: 100 г сирової маси містять 3,9 г вуглеводів, 0,12 г ліпідів і 2,2 г білків, а енергетична цінність становить лише 21 ккал [1]. Кореневища й корені рослини містять аспарагін, аргінін, стероїдні сапоніни, кумарини, вуглеводи (до 3,1 %), ефірну олію (сліди), мають багато клітковини, що сприяє травленню, а також є джерелом рослинного білка. Молоді пагони мають значний вміст

вітамінів, мінеральних елементів, фолієвої кислоти, сапонінів, амінокислот, флавоноїдів та інших вторинних компонентів, що зумовлює популярність їх використання у збалансованому харчуванні [5; 6].

У народній медицині застосовують кореневища, корені, молоді пагони та плоди *Asparagus officinalis* [7]. Настой з різних частин рослини рекомендують як засоби загальнозміцнювальної дії, зокрема, для підтримки функціонального стану опорно-рухового апарату, нирок, печінки та серцево-судинної системи. Доведено, що вони проявляють антиоксидантну, сечогінну та гіпотензивну активність [1]. У кулінарній практиці пагони використовують свіжими або після термічної обробки, як інгредієнт супів, салатів та інших страв. Продуктивність культури визначається кількістю та розмірами пагонів, їхніми морфологічними характеристиками (забарвленням, структурою, формою та величиною верхівкової частини), а також темпами відростання [4]. Уживають в основному так звані зелені та білі пагони рослини, різниця між якими зумовлена технологічними особливостями їх вирощування. Заготівлю здійснюють навесні. Формування білих пагонів відбувається за умов повної ізоляції від світла

(у ґрунті або під плівковим укриттям), тоді як у зелених – завдяки інсоляції синтезується хлорофіл, що визначає їхнє характерне забарвлення та щільнішу структуру. За органолептичними показниками білі пагони є нижнішими, тоді як зелені характеризуються вираженим трав'янистим присмаком. Існують ще фіолетові форми, які трапляються рідше, їм властива пікантна гірчинка, однак під дією термічної обробки антоціанові пігменти руйнуються [1].

У Лісостепі України вирощування та заготівля молодих соковитих пагонів (списів) спаржі розпочинаються у другій-третьій декаді квітня та тривають місяць-півтора. Висока чутливість цієї культури до температури ґрунту зумовлює їх нерівномірне формування впродовж усього періоду збору [8]. Застосування сучасних генотипів, адаптованих до конкретних ґрунтово-кліматичних умов, а також упровадження різноманітних прийомів регулювання росту й розвитку рослин дозволяють забезпечити стабільне їх постачання на внутрішній і зовнішній ринки [9].

Мета роботи – визначення морфологічних особливостей і аналіз якісного складу та кількісного вмісту амінокислот у молодих пагонах холодку лікарського (*Asparagus officinalis* L.).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами для дослідження були молоді пагони холодку лікарського. Рослини культивували на чорноземно-опідзолених ґрунтах Тернопільської

області у відкритих, добре освітлених місцях. Морфологічний аналіз і заготівлю сировини здійснювали на початковому етапі вегетації, коли з підземних кореневищ відростали молоді пагони-списи з нерозкритими суцвіттями та лускоподібними видозміненими листками. Збір сировини (молодих зелених пагонів) проводили у травні-червні. Рослинний матеріал зрізали ножом і сушили повітряно-тіньовим способом за температури 25–30 °С, розкладаючи його тонким рівномірним шаром.

Хроматографічне розділення амінокислотного складу висушених пагонів проводили на газовій хромато-мас-спектрометричній системі (далі – ГХ-МС) «Agilent 6890N/5973inert» (Agilent technologies (США)) [10–12], з використанням капілярної колонки «HP-5ms» (30 m × 0,25 mm × 0,25 μm, Agilent technologies (США)). Температура випаровувача була 250 °С, температура інтерфейсу 280 °С. Розділення проводили в режимі програмування температури – початкову температуру 50 °С витримували впродовж 4 хв, піднімали із градієнтом 5 °С/хв до 300 °С. Кінцеву температуру витримували впродовж 5 хв. Пробу об'ємом 1 мкл вводили в режимі поділу потоку 1:50. Детектування проводили в режимі SCAN у діапазоні 38–400 m/z. Швидкість потоку газу носія через колонку 1,0 мл/хв.

Ідентифікацію амінокислот проводили шляхом порівняння із часом утримання стандартів амінокислот і за наявністю

Таблиця 1 – Час утримання стандартних зразків амінокислот

Амінокислота	Час виходу, хв	Молекулярний іон (m/z)	Головні фрагментарні іони (m/z)
Гліцин	14,35	147	88
Лейцин	20,34	203	144, 115, 102, 88
Аланін	14,35	161	102, 88
Валін	18,12	189	146, 130, 115, 98
Серин	20,66	191	176, 144, 114, 100, 88
Треонін	20,91	205	147, 115, 100, 88
Ізолейцин	21,15	203	144, 115, 101, 88
Пролін	21,52	187	128, 82
Аспарагін	21,76	262	146, 127, 95
Аспарагінова кислота	23,47	219	160, 128, 118, 101
Глутамінова кислота	26,41	233	201, 174, 142, 114
Метіонін	26,72	221	147, 128, 115
Цистеїн	28,77	192	192, 176, 158, 146, 132
Фенілаланін	29,32	237	178, 162, 146, 131, 103, 91
Глутамін	31,49	276	141, 109, 82
Лізін	35,49	276	244, 212, 142, 88
Гістидин	36,54	285	254, 226, 210, 194, 140, 81
Тирозин	38,43	296	252, 236, 220, 192, 165, 146, 121
Триптофан	40,41	276	130

репрезентативних молекулярних і фрагментарних іонів (табл. 1).

Кількісний вміст амінокислот встановлювали із застосуванням внутрішнього стандарту, додаючи до кожного зразка 50 мкг норваліну. Вміст зв'язаних амінокислот визначали шляхом віднімання показника вільних амінокислот від їх загального вмісту [10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У період культивування рослини в умовах Тернопільської області було відмічено, що вегетаційний період *Asparagus officinalis* характеризувався чіткою послідовністю морфогенетичних змін, які охоплювали чотири основні фази формування пагонів (формування головок,

бутонізації, слабо та добре розкритої волоті). Ці періоди онтогенезу описані у працях низки науковців [1; 4]. Нами відзначено, що в першу фазу відбувалося формування головок, з кореневища відростали пагони-списи, які були вкриті щільно притиснутими видозміненими листками-лусочками. Молоді зелені пагони рослини мали гладкі стебла циліндричної форми, прямостоячі, потовщені, соковиті та м'ясисті. На їхній верхівці росла щільна, нерозкрита брунька (або «голівка»), що нагадувала «шишку», адже складалася із лускатих листочків, які щільно прилягали один до одного. Загалом, ця стадія онтогенезу визначається активною меристематичною діяльністю та мінімальним

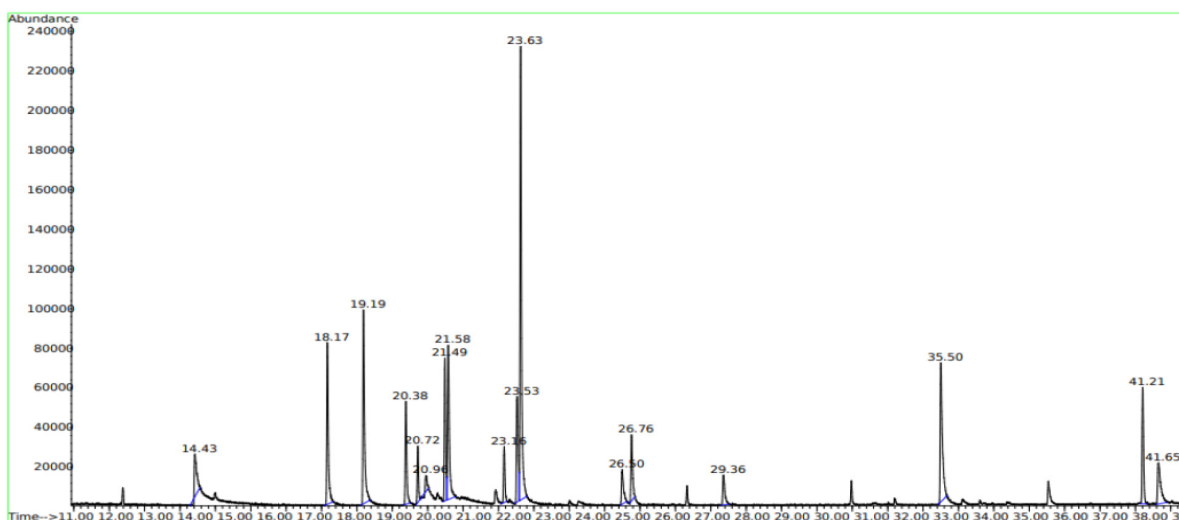


Рис. 1. ГХ-МС-хроматограма, отримана в умовах визначення вільних амінокислот у молодих пагонах холодку лікарського

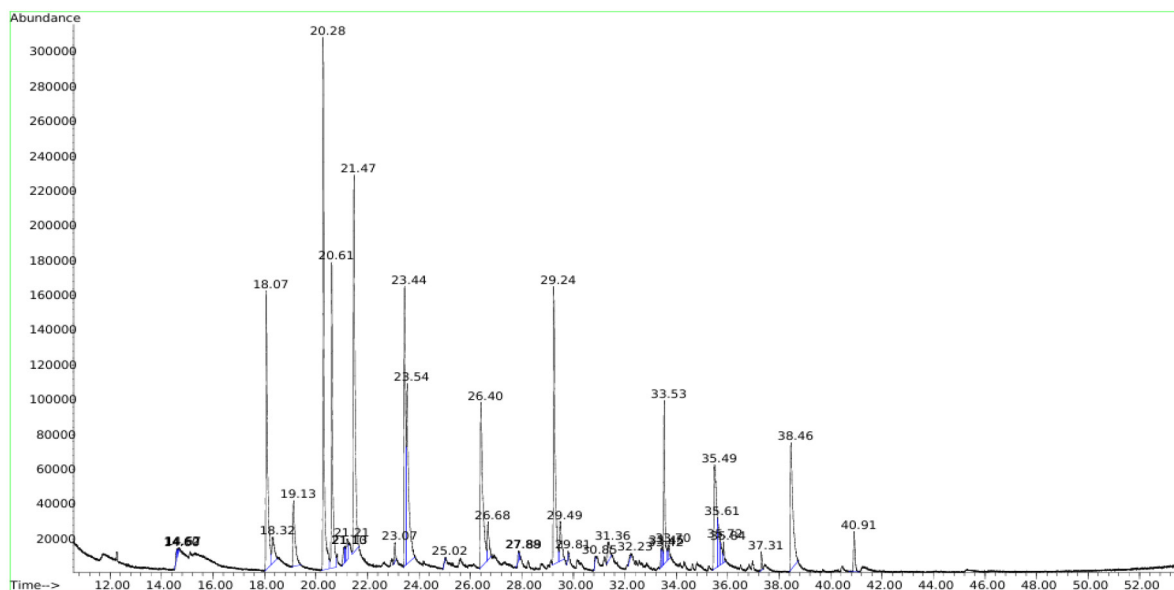


Рис. 2. ГХ-МС-хроматограма амінокислот, отримана після гідролізу в молодих пагонах холодку лікарського

ступенем диференціації надземних органів. Саме ці пагони, соковиті, з ніжною консистенцією та оптимальними смаковими властивостями, використовували для збору та подальших досліджень із визначення амінокислотного складу. Це пов'язано з тим, що після переходу рослини до наступної фази бутонізації інтенсивні процеси диференціації та лігніфікації тканин спричиняють здрев'яніння пагонів, появу гіркого присмаку та втрату харчової цінності [4].

На основі проведеного ГХ-МС аналізу нами було виявлено та визначено вміст 11 вільних і 13 зв'язаних амінокислот у молодих пагонах холодку лікарського (табл. 1). Результати дослідження представлено на рисунках 1, 2, у таблиці 2. Сумарний вміст вільних амінокислот становив 1,22 мг/г, тоді як зв'язаних – 78,85 мг/г, від загального вмісту визначених у рослині сполук.

Експериментально нами було визначено вміст 8 замічних амінокислот у молодих пагонах *Asparagus officinalis*, а саме: L-аспарагінову кислоту, L-аланін, гліцин, L-глутамін, L-глутамінову кислоту, L-серин, L-пролін, L-тирозин (табл. 2).

L-ізомер аспарагінової кислоти було вперше ідентифіковано в 1868 р. з *Asparagus officinalis*. Вона застосовується як компонент препаратів для парентерального харчування, D-ізомер – використовується переважно у складі біодобавок для спортсменів і засобів, що застосовуються для підтримки та відновлення чоловічої репродуктивної функції [13]. За результатами експериментальних досліджень її сумарний вміст становить 8,13 мг/г.

Серед інших замічних амінокислот значну кількість відмічено також L-проліну (11,52 мг/г) та L-серину (7,61 мг/г), таблиця

2. Вони виявлені як у вільному, так і у зв'язаному стані в досліджуваній сировині.

Доведено, що пролін бере участь у багатьох біологічних процесах у клітині, як-от синтез енергії, передача сигналів, стресостійкість, імунна відповідь, транскрипції ДНК та міграція клітин, регуляція гомеостазу та клітинна відповідь на стрес [14].

Серин є ключовим метаболітом, що забезпечує синтез нуклеотидів, глутатіону, підтримує клітинний поділ і антиоксидантний захист [15]. Окрім того, L-серин бере участь у регуляції енергетичного обміну, ліпідного синтезу й адаптації клітин до стресу, що підкреслює його системну роль у гомеостазі організму [16].

У складі незамінних зв'язаних амінокислот досліджуваної сировини домінують L-лейцин (12,45 мг/г), L-фенілаланін (9,70 мг/г) і L-валін (8,67 мг/г). Науковцями відмічено, що лейцин відіграє ключову роль у регуляції білкового синтезу [17], підтримує м'язовий анаболізм, забезпечує надходження метаболітів для енергетичного обміну, а також бере участь у глюкозному гомеостазі й процесах тканинної репарації [18]. Аналогічно й валін стимулює синтез білка, є необхідним компонентом відновлення міофібрил і запобігає їхній атрофії під час фізичного навантаження [19], він впливає на метаболізм, сприяє нормальному функціонуванню імунної системи, запобігає розвитку запальних процесів в організмі [20; 21]. Експериментально встановлено, що незамінна амінокислота фенілаланін є попередником для утворення тирозину, а також дофаміну, нейромедіаторів норадреналіну й адреналіну через шлях фенілаланінгідроксилази. Її метаболізм важливий для функціонування центральної

Таблиця 2 – Амінокислотний склад (мг/г) молодих пагонів *Asparagus officinalis*

Амінокислота	Вміст амінокислот		
	Вільні	Зв'язані	Сума
L-аланін + гліцин	0,07	0,19	0,26
L-валін	0,21	8,67	8,88
L-лейцин	0,12	12,45	12,57
L-серин	0,06	7,55	7,61
L-треонін	0,02	0,48	0,50
L-пролін	0,16	11,36	11,52
L-аспарагінова кислота	0,14	7,99	8,13
L-глутамінова кислота	0,06	7,68	7,74
L-метіонін	0,09	1,25	1,33
L-фенілаланін	0,05	9,70	9,75
L-глутамін	–	0,72	0,72
L-лізін	0,24	4,52	4,76
L-тирозин	–	6,29	6,29

нервової системи, регуляції настрою і когнітивної активності [22]. Відмічають також, що фенілаланін може мати адаптивні функції, активувати енергетичні сигнальні шляхи під час гіпоксії, що може бути корисним в умовах низького кисневого тиску чи стресу. Це відкриває перспективи для його використання в терапії гіпоксичних станів [23].

Цікавими є дані сучасних наукових досліджень, що полягають у порівнянні вмісту амінокислот залежно від частин рослини. Так, було доведено, що їхній вміст був високим у молодому стеблі, тоді як у листі значно нижчим [24]. Відмічено, що після збору врожаю свіжі пагони *Asparagus officinalis* швидко псуються [4]. Термін зберігання цього овочу короткий, тому часто використовують заморожування та консервування [9]. Польським дослідником [25] доказано високу органолептичну якість зеленої спаржі як готової до вживання їжі, а також відмічено збереження антиоксидантних сполук (вітамін С, каротиноїди, поліфеноли) у замороженому продукті. Дослідження інших науковців підтверджують факти зростання загального вмісту амінокислот після кулінарної обробки (варіння) та заморожування (з 1 740 мг/100 г амінокислот у сирій сировині до 1 912 мг/100 г в оброблених продуктах), однак вміст амінокислоти тирозину зменшувався на 50–56 % [26].

ВИСНОВКИ. 1. Методом ГХ-МС здійснено аналіз і визначення вмісту амінокислотного

складу в молодих пагонах холодку лікарського у фазу нерозкритої головки: ідентифіковано 11 вільних і 13 зв'язаних амінокислот. Серед зв'язаних амінокислот домінували L-лейцин (12,45 мг/г), L-пролін (11,36 мг/г), L-фенілаланін (9,7 мг/г). У вільному стані переважали L-валін, L-лізин, L-пролін і L-аспарагінова кислота.

2. Отримані експериментальні результати вказують на перспективність подальших досліджень *Asparagus officinalis* та вивчення амінокислотного складу молодих пагонів рослини залежно від особливостей їх зберігання, а також щодо розширення сфер використання цієї культури.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: особисті кошти.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ (протокол комісії з біоетики): експериментальна частина роботи виконана з використанням рослинного матеріалу та не передбачає протоколу з біоетики.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CrediT: стаття одноосібна, отже, опрацьована й виконана автором публікації.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Begum A., Sindhu K., Giri K. [et al.]. Pharmacognostical and physio-chemical evaluation of Indian *Asparagus officinalis* Linn family *Lamiaceae*. *Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res.* 2017. № 9. P. 327–336.
2. Pegiou E, Mumm R, Acharya P. et al. Green and White Asparagus (*Asparagus officinalis*): A Source of Developmental, Chemical and Urinary Intrigue. *Metabolites*. 2019. Dec 25. 10 (1). P. 17. DOI: 10.3390/metabo10010017
3. Булгаков П. О., Прісс О. П. Зберігання спаржі з використанням захисних покриттів і пакування. *Information activity as a component of science development: The 13th International scientific and practical conference*, April 4–7, 2023. Едмонтон, Канада : International Science Group, 2023. P. 21.
4. Altunel Tayyibe Azıkgöz. Morphological and habitat characteristics of *Asparagus (Asparagus officinalis L.)* and socio-economic structure of producers. 2021. P. 1092–1099.

5. Bratkov V. M., Shkondrov A. M., Zdraveva P. K., Krasteva I. N. Flavonoids from the Genus *Astragalus*: Phytochemistry and Biological Activity. *Pharmacogn Rev.* 2016. № 10 (19). P. 11–32.
6. Wang C., Cheng D., Zhao D. et al. Chemical constituents of *Asparagus officinalis*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2023. № 59 (2). P. 410–411.
7. Фармацевтична енциклопедія / гол ред. ради В. П. Черних. 3-тє вид., переробл. і доповн. Київ : МОРИОН, 2016. 1952 с.
8. Івченко Т. В., Лялюк О. С. Вплив гібрида і способів вирощування *Asparagus officinalis L.* на строки надходження спаржі в умовах Лісостепової зони України. *Аграрні інновації. Меліорація, землеробство, рослинництво*. 2022. № 14. С. 44–50.
9. Івченко Т. В., Лялюк О. С. Ефективність короткострокового зберігання спаржі зеленої. *Аграрні інновації*. 2022. № 11. С. 32–40.
10. Chen W. P. et al. Microscale analysis of amino acids using gas chromatography – mass spectrometry

after methyl chloroformate derivatization. *Journal of chromatography*. 2010. 878 (24). P. 2199–2208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.06.027>

11. Vancompennolle B., Croes K., Angenon G. Optimization of a gas chromatography-mass spectrometry method with methyl chloroformate derivatization for quantification of amino acids in plant tissue. *Journal of Chromatography*. 2016. T. 1017. P. 241–249.

12. Nguyen T. V., Alfaro A. C., Young T. Protocol for Methyl ChloroFormate (MCF) Derivatization of Extracted Metabolites from Marine Bivalve Tissues. 2018. P. 1–2.

13. Kolukisaoglu Ü. D-amino acids in plants: sources, metabolism, and functions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. 21 (15). 5421 p.

14. Umumararungu T., Gahamanyi N., Mukiza J. et al. Proline, a unique amino acid whose polymer, polyproline II helix, and its analogues are involved in many biological processes : a review. *Amino acids*. 2024. 56 (1). P. 50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-024-03410-9>

15. Lyu H., Bao S., Cai L. et al. The role and research progress of serine metabolism in tumor cells. *Front Oncol*. 2025. Apr 8.15. P. 1509662. DOI: 10.3389/fonc.2025.1509662

16. He L., Ding Y., Zhou X. et al. Serine signaling governs metabolic homeostasis and health. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2023. 34 (6). P. 361–372. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.001>

17. Holowaty M. N. H., Lees M. J., Abou Sawan S. et al. Leucine ingestion promotes mTOR translocation to the periphery and enhances total and peripheral RPS6 phosphorylation in human skeletal muscle. *Amino acids*. 2023. 55 (2). P. 253–261. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-022-03221-w>

18. D'Hulst G., Masschelein E., De Bock K. Resistance exercise enhances long-term mTORC1 sensitivity to leucine. *Molecular metabolism*. 2022. 66. P. 101615. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101615>

19. Wang C., Peng Y., Zhang Y., Xu J., Jiang S., Wang L., Yin Y. The biological functions and metabolic

pathways of valine in swine. *Journal of animal science and biotechnology*. 2023. 14 (1). P. 135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40104-023-00927-z>

20. Du C., Liu W. J., Yang J. et al. The Role of Branched-Chain Amino Acids and Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase Kinase in Metabolic Disorders. *Frontiers in nutrition*. 2022. 9. P. 932670. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.932670>

21. Yu D., Richardson N. E., Green C. L. et al. The adverse metabolic effects of branched-chain amino acids are mediated by isoleucine and valine. *Cell metabolism*. 2022. 33 (5). P. 905–922.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.025>

22. Shnitko T. A., Taylor S. C., Stringfield S. J. et al. Acute phenylalanine/tyrosine depletion of phasic dopamine in the rat brain. *Psychopharmacology*. 2016. 233 (11). P. 2045–2054. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4259-0>

23. Shnitko T. A., Taylor S. C., Stringfield S. J. et al. Acute phenylalanine/tyrosine depletion of phasic dopamine in the rat brain. *Psychopharmacology*. 2016. 233 (11), P. 2045–2054. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4259-0/>

24. Liu W., Sun M., He Y. et al. Quality Evaluation of *Asparagus officinalis* by Profile of Amino Acids and Mineral Elements in Different Parts Combined with Chemometrics Methods. *Chemistry & biodiversity*. 2024. 21 (3). P. e202301754. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301754>

25. Gębczyński P. Content of selected antioxidative compounds in green asparagus depending on processing before freezing and on the period and conditions of storage. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*. 2007. 57. P. 209–214.

26. Słupski J., Korus A., Lisiewska Z., Kmiecik W. Content of amino acids and the quality of protein in as-eaten green asparagus (*Asparagus officinalis* L.) products. *International Journal of Food Science and Technology*. April 2010. Vol. 45. Is. 4. P. 733–739. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2010.02193.x>

REFERENCES

1. Begum, A., Sindhu, K., Giri, K., Umera, F., Gauthami, G., Kumar, J. V., ... & Dutt, R. (2017). Pharmacognostical and physio-chemical evaluation of Indian *Asparagus officinalis* Linn family Lamiaceae. *Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res*, 9, 327–336. [in English].

2. Pegiou, E., Mumm, R., Acharya, P., de Vos, R. C. H., & Hall, R. D. (2019). Green and White Asparagus (*Asparagus officinalis*): A Source of Developmental, Chemical and Urinary Intrigue. *Metabolites*, 10 (1), 17. DOI: 10.3390/metabo10010017

3. Bulhakov, P. O., & Prys, O. P. (2023). Asparagus storage using protective coatings and packaging. In *The 13th International scientific and practical conference "Information activity as a component of science development"* (April 4–7, 2023), mat. scien.-pract. Conf. – International Science Group. Edmonton, Canada, 21. [in English].

4. Altunel, Tayyibe Azıkgüç. (2021). Morphological and habitat characteristics of *Asparagus (Asparagus officinalis* L.) and socio-economic structure of producers, 1092–1099. [in English].

5. Bratkov, V. M., Shkondrov, A. M., Zdraveva, P. K., & Krasteva, I.N. (2016). Flavonoids from the Genus *Astragalus*: Phytochemistry and Biological Activity. *Pharmacogn Rev*, 10 (19), 11–32. [in English].

6. Wang, C., Cheng, D., Zhao, D., Wang, L., & Yan, M. (2023). Chemical constituents of *Asparagus officinalis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 59 (2), 410–411. [in English].

7. Chernykh, V. P. (2016). *Pharmaceutical Encyclopedia*. Kyiv : Morion, 1952 p. [in Ukrainian].

8. Ivchenko, T. V., & Lialiuk, O. S. (2022). The influence of hybrid and methods of cultivation of *Asparagus officinalis* L. on the terms of production receipt of green asparagus in the condition of the Forest-Step

zone of Ukraine. *Agricultural innovations*, 14, 44–50. [in Ukrainian].

9. Ivchenko, T. V., & Lialiu, O. S. (2022). Evaluation of efficiency of short-term storage of green asparagus. *Agricultural innovations*, 11, 32–40. [in Ukrainian].

10. Chen, W. P., et al. (2010). Microscale analysis of amino acids using gas chromatography-mass spectrometry after methyl chloroformate derivatization. *Journal of Chromatography*, 878 (24), 2199–2208. DOI: 10.1016/j.jchromb.2010.06.027

11. Vancompernelle, B., Croes, K., & Angenon, G. (2016). Optimization of a gas chromatography-mass spectrometry method with methyl chloroformate derivatization for quantification of amino acids in plant tissue. *Journal of Chromatography*, 1017, 241–249. [in English].

12. Nguyen, T. V., Alfaro, A. C., & Young, T. (2018). Protocol for Methyl ChloroFormate (MCF) Derivatization of Extracted Metabolites from Marine Bivalve Tissues, 1–2. [in English].

13. Kolukisaoglu, Ü. (2020). D-amino acids in plants: sources, metabolism, and functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (15), 5421. DOI: 10.3390/ijms21155421

14. Umumararungu, T., Gahamanyi, N., Mukiza, J., Habarurema, G., Katandula, J., Rugamba, A., & Kagisha, V. (2024). Proline, a unique amino acid whose polymer, polyproline II helix, and its analogues are involved in many biological processes: a review. *Amino Acids*, 56 (1), 50. DOI: 10.1007/s00726-024-03410-9.

15. Lyu, H., Bao, S., Cai, L., Wang, M., Liu, Y., Sun, Y., & Hu, X. (2025). The role and research progress of serine metabolism in tumor cells. *Front Oncol*, 15, 1509662. DOI: 10.3389/fonc.2025.1509662

16. He, L., Ding, Y., Zhou, X., Li, T., & Yin, Y. (2023). Serine signaling governs metabolic homeostasis and health. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 34 (6), 361–372. DOI: 10.1016/j.tem.2023.03.001

17. Holowaty, M. N. H., Lees, M. J., Abou Sawan, S., Paulussen, K. J. M., Jdger, R., Purpura, M., ... & Moore, D. R. (2023). Leucine ingestion promotes mTOR translocation to the periphery and enhances total and peripheral RPS6 phosphorylation in human skeletal

muscle. *Amino Acids*, 55 (2), 253–261. DOI: 10.1007/s00726-022-03221-w.

18. D'Hulst, G., Masschelein, E., & De Bock, K. (2022). Resistance exercise enhances long-term mTORC1 sensitivity to leucine. *Molecular Metabolism*, 66, 101615. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101615

19. Wang, C., Peng, Y., Zhang, Y., Xu, J., Jiang, S., Wang, L., & Yin, Y. (2023). The biological functions and metabolic pathways of valine in swine. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 14 (1), 135. DOI: 10.1186/s40104-023-00927-z

20. Du, C., Liu, W. J., Yang, J., Zhao, S.S., & Liu, H.X. (2022). The Role of Branched-Chain Amino Acids and Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase Kinase in Metabolic Disorders. *Frontiers in Nutrition*, 9, 932670. DOI: 10.3389/fnut.2022.932670

21. Yu, D., Richardson, N. E., Green, C. L., Spicer, A. B., Murphy, M. E., Flores, V., ... & Lammung, D. W. (2021). The adverse metabolic effects of branched-chain amino acids are mediated by isoleucine and valine. *Cell Metabolism*, 33 (5), 905–922.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.03.025

22. Shnitko, T. A., Taylor, S. C., Stringfield, S. J., Zandy, S. L., Cofresh, R. U., Doherty, J. M., ... & Robinson, D. L. (2016). Acute phenylalanine/tyrosine depletion of phasic dopamine in the rat brain. *Psychopharmacology*, 233 (11), 2045–2054. DOI: 10.1007/s00213-016-4259-0

23. Liu, W., Sun, M., He, Y., Guo, Q., Zhang, L., Wang, Z., & Zhang, G. (2024). Quality Evaluation of *Asparagus officinalis* by Profile of Amino Acids and Mineral Elements in Different Parts Combined with Chemometrics Methods. *Chemistry & Biodiversity*, 21 (3), e202301754. DOI: 10.1002/cbdv.202301754

24. Gębczyński, P. (2007). Content of selected antioxidative compounds in green asparagus depending on processing before freezing and on the period and conditions of storage. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 57, 209–214. DOI: 10.2478/v10040-007-0025-7

25. Słupski, J., Korus, A., Lisiewska, Z., & Kmiecik, W. (2010). Content of amino acids and the quality of protein in as-eaten green asparagus (*Asparagus officinalis* L.) products. *International Journal of Food Science and Technology*, 45 (4), 733–739. DOI: 10.1111/j.1365-2621.2010.02193.x

Адреса для листування: kernychna@tdmu.edu.ua

I. Z. Kernychna

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF YOUNG SHOOTS OF *ASPARAGUS OFFICINALIS* L. AND DETERMINATION OF THEIR AMINO ACID COMPOSITION

Introduction. Garden asparagus (*Asparagus officinalis* L.) is anedible, ornamental and medicinal plant with antioxidant, diuretic and hypotensive activity.

The Aim of the Study. Determination of morphological features and analyze the qualitative composition and quantitative content of amino acids in the young shoots of *Asparagus officinalis*, gathered in Ternopil region.

Research Methods. The object of the research was the young shoots of *Asparagus*, which were collected at the beginning vegetation period and dried at a temperature of 25–35 °C. The composition of amino acids was analyzed using gas chromatographic-mass spectrometric method.

Results and Discussion. We analyzed the morphological features of young shoots of *Asparagus*. In the studied raw material, 11 free and 13 bound amino acids were identified. The absence of L-glycine and L-tyrosine in the free state was noted. The total content of free amino acids was 1,22 mg/g, while the bound ones were 78,85 mg/g (of the total content of these compounds identified in the plant).

Conclusions. The qualitative composition and quantitative content of amino acids in young shoots of *Asparagus officinalis* have been established. Among the detected amino acids the largest amount share is L-leucine (12,45 mg/g), L-proline (11,36 mg/g) and L-phenylalanine (9,7 mg/g). In the free state, L-valine, L-lysine, L-proline and L-aspartic acid predominated.

KEY WORDS: *asparagus officinalis*; phytocenoses; shoots; amino acids; gas chromatography-mass spectrometry; morphological features.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2025

Стаття прийнята 29.11.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



Н. О. Зарівна
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ORCID: 0000-0002-8522-4024

ВАЛІДАЦІЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТУ ІЗ БРОМКРЕЗОЛОВИМ ПУРПУРОВИМ У ТАБЛЕТКАХ

Вступ. Попередніми нашими дослідженнями оптимізовано умови прободготовки та розроблено методику кількісного визначення бісопрололу фумарату із бромкрезоловим пурпуровим у твердій лікарській формі – таблетках Бісопрол. Оскільки валідація – це експериментальний доказ того, що запропонована методика кількісного визначення бісопрололу є придатною для поставлених цілей і завдань, необхідно дослідити основні валідаційні параметри, результати яких вкажуть не лише на коректність представленої методики, а й на відповідність вимогам Національної фармакопеї, а також на її використання у практичній фармації.

Мета дослідження – проведення валідації методики кількісного визначення бісопрололу фумарату за реакцією із бромкрезоловим пурпуровим у таблетках.

Методи дослідження. Для проведення експерименту було використано прилад – спектрофотометр «Shimadzu UV1800» (UVProbe 2.62), кварцові кювети розміром 1 см, таблетки Бісопрол дозуванням 10 мг, фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) бісопрололу фумарату («SigmaAldrich», ≥ 98 %, високоефективна рідинна хроматографія), ацетонітрил Р (Сфера Сім ч.д.а.), бромкрезоловий пурпуровий (БКП) «Sigma – Aldrich» (≥ 98 %, HPLC), методи математичної статистики.

Результати й обговорення. Вивчення валідаційних характеристик здійснювали згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ), II видання. Основні валідаційні параметри, що вивчалися, такі: лінійність, правильність, прецизійність, збіжність і робастність. Як результат проведених випробувань – розроблена методика виявилась лінійною, адже межа виявлення становила 0,9024, межа кількісного визначення – 2,7344, що відповідає зазначеним критеріям прийнятності. Значення величини Δz дорівнювало 0,21, що є меншим за критичне значення (1,6 %), отже, розроблена методика є збіжною. Систематична похибка становить 0,03 %, що теж менше за критичне значення і вказує на правильність даної методики кількісного визначення.

Висновки. У результаті вивчення основних валідаційних параметрів установлено, що розроблена методика визначення кількісного вмісту бісопрололу фумарату із бромкрезоловим пурпуровим є лінійною, збіжною, правильною, прецизійною та може бути використана на хіміко-фармацевтичних підприємствах лабораторіями з контролю якості лікарських препаратів для проведення фармацевтичного аналізу субстанції бісопрололу та медикаментів на його основі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бісопрололу фумарат; бромкрезоловий пурпуровий; спектрофотометрія; таблетки; валідація.

ВСТУП. У результаті проведеного аналізу наукових джерел [1–7] зазначимо, що відомо багато методик визначення бісопрололу фумарату в лікарських засобах (далі – ЛЗ), які представлені різними методами аналізу, проте існує низка проблем у їх розробленні: випробування є складними, тривалими, потребують використання вартісного обладнання і спеціальних реактивів. Навіть більше, відмічено невідповідність основним валідаційним параметрам і відповідним настановам якості, тому вирішено розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення бісопрололу фумарату в ЛЗ з використанням сульфогфталейнових

барвників [8–13], яка б базувалася на реакції утворення іонних асоціатів із досліджуванним активним фармацевтичним інгредієнтом (далі – АФІ). У попередніх наших експериментах [14] було показано поведінку бісопрололу з такими сульфогфталейновими барвниками, як бромтимоловий синій (далі – БТС), тимоловий синій (далі – ТС), бромкрезоловий зелений (далі – БКЗ), крезоловий червоний (далі – КЧ), бромкрезоловий пурпуровий (далі – БКП). У результаті проведених випробувань щодо отримання максимальної абсорбції було обрано БКП, який утворював з досліджуванним АФІ стабільний іонний асоціат [14; 15].

Наступним етапом експерименту необхідно провести валідацію розробленої нами

методики визначення бісопрололу із БКП в таблетках, довести її придатність для рутинного контролю якості бісопрололу та ЛЗ на його основі.

Мета дослідження – проведення валідації методики спектрофотометричного визначення бісопрололу фумарату за реакцією із бромкрезоловим пурпуровим у таблетках.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконували методом спектрофотометрії за допомогою спектрофотометра «Shimadzu UV1800», застосовували програмне забезпечення «Software UV-Probe 2.62». Також використовували ФСЗ бісопрололу фумарату (Sigma Aldrich 98 %, ВЕРХ), таблетки Бісопрол, 10 мг, ПАТ «Фармак» (Україна), БКП «Sigma – Aldrich» ($\geq 98\%$, HPLC), ацетонітрил Р (Сфера Сім ч.д.а.), кварцові кювети, розміром 1 см, ваги лабораторні електронні марки «RAD wAG AS 200/C», мірний посуд класу А, методи математичної статистики для виконання розрахунків. Приготування аналізованих розчинів наведено нижче.

Приготування визначуваного розчину таблеток Бісопрол, 10 мг: точну наважку порошку розтертих таблеток, еквівалентну 25,00 мг бісопрололу фумарату, поміщають у мірну колбу місткістю 25,00 мл та розчиняють у 15,00 мл ацетонітрилу Р. Після чого доводять до мітки тим же розчинником і фільтрують розчин фільтрувальною нейлоною мембраною товщиною 0,2 мкм, відкидаючи перші порції фільтрату.

2,50 мл фільтрату поміщають в колбу місткістю 25,00 мл і доводять ацетонітрилом Р до мітки. У мірну колбу на 10,00 мл відбирають 1,0 мл з розведеного розчину

таблеток Бісопрол, додають 1,0 мл розчину БКП (концентрація $2,25 \cdot 10^{-3}$ М) в ацетонітрилі Р, доводять до позначки тим же розчинником і перемішують. Вимірюють світлопоглинання отриманого комплексу бісопрололу фумарату із БКП за довжини хвилі 402 нм, вимірюючи проти компенсаційного розчину.

Приготування ФСЗ бісопрололу фумарату: 25 мг бісопрололу фумарату поміщають у мірну колбу місткістю 25,00 мл, розчиняють у 15,00 мл ацетонітрилу Р, пізніше доводять ацетонітрилом Р до мітки та перемішують. Після цього 2,5 мл розчину переносять у мірну колбу на 25,00 мл і доводять ацетонітрилом Р до мітки. У мірну колбу місткістю 10,00 мл відбирають 1,0 мл приготованого розчину бісопрололу фумарату та 1,0 мл $2,25 \cdot 10^{-3}$ М розчину БКП в ацетонітрилі Р, доводять тим же розчинником до мітки та перемішують.

Приготування компенсаційного розчину: 30,40 мг бромкрезолового пурпурового (БКП) поміщають у мірну колбу місткістю 25,00 мл, розчиняють у 15,00 мл ацетонітрилу Р, пізніше доводять до мітки тим же розчинником.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з редакцією ДФУ [16], лінійність – це валідаційна характеристика, яка показує залежність оптичної густини від концентрації. Її вивчали регресійним аналізом, методом найменших квадратів, з використанням модельних розчинів зразків у діапазоні концентрацій 7–13 мкг/мл. Графік залежності абсорбції комплексу бісопрололу фумарату – БКП від концентрації показано на рисунку 1.

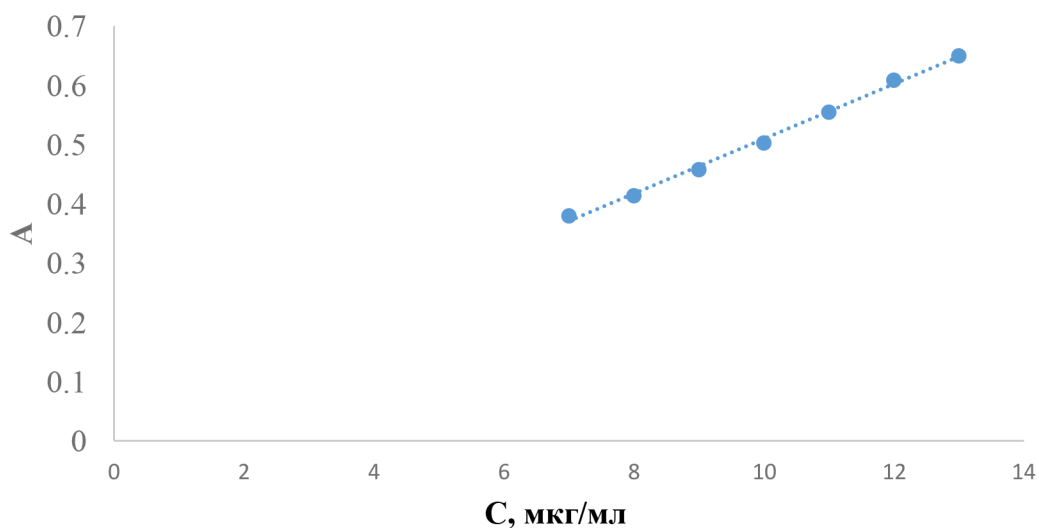


Рис. 1. Залежність абсорбції іонного асоціату бісопрололу фумарату із БКП від концентрації

Одержані значення вивчали за допомогою регресійного аналізу. Таким чином отримали відповідне рівняння регресії $y = 0,0463x + 0,0466$ і обчислили Δa (значення стандартного відхилення) та Δb . Одержані результати та критерії прийнятності наведені в таблиці 1.

У результаті проведених обчислень МВ розробленої методики кількісного визначення (далі – КВ) становить 0,90 мкг/мл, МКВ – 2,73 мкг/мл, діапазон застосування дорівнює від 7 до 13 мкг/мл.

Правильність як валідаційна характеристика – це ступінь відповідності між теоретичним (істинним) і одержаним практичним значенням згідно з методикою КВ, а точність показує, відповідно, ступінь розкиду одержаних результатів даного випробування. Для цього готували зразки з точно відомою концентрацією біспрололу фумарату від 80 до 120 % від номінальної концентрації [16].

У таблиці 2 представлено результати даного експерименту.

Згідно з отриманими даними, розроблена нами методика кількісного визначення характеризується високою прецизійністю, адже значення Δz дорівнює 0,21, тобто менше за критичне значення 2,4 % для збіжності результатів дослідження, згідно з вимогами ДФУ [16], отже, відповідає критерію незначущості систематичної похибки методики. Остання становить 0,03 %, що вказує на наближеність одержаних значень оптичної густини до номінальних, а значить, є практично незначущою, тому запропонована нами спектрофотометрична методика кількісного визначення характеризується правильністю по всьому діапазону застосування від 80 до 120 %.

Наступним етапом експерименту є вивчення внутрішньолабораторної прецизійності, яку досліджували різні хіміки-аналітики

Таблиця 1 – Характеристики лінійності методики

Параметр	Значення	Критерій	Висновок
$b \pm (S_b)$	0,0463 ± (0,0012)	–	Відповідає
$a \pm (S_a)$	0,0466 ± (0,0127)	$ a \leq \Delta a = 2,78 \cdot S_a = 0,0353$	Відповідає
Δa	0,0310	–	Відповідає
Δb	0,0030	–	Відповідає
R^2	0,9964	>0,9980	Відповідає
МВ, мкг/мл = $3,3 S_a^*/b$	0,9024	–	Відповідає
МКВ, мкг/мл = $10 S_a^*/b$	2,7344	–	Відповідає
Діапазон концентрацій, мкг/мл	7–13 мкг/мл	–	Відповідає

Таблиця 2 – Результати аналізу модельних розчинів для кількісного визначення біспрололу фумарату із БКП в таблетках

Модельні розчини	Вміст біспрололу фумарату, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100 \%$
	Уведено, $X_i = (C_i/C_{rs}) \cdot 100 \%$	Знайдено, $Y_i = (A_i/A_{rs}) \cdot 100 \%$	
M_1	70,98	70,96	99,97
M_2	81,15	81,08	99,91
M_3	90,00	90,13	100,14
M_4	96,03	95,99	99,96
M_5	100,16	100,10	99,94
M_6	104,04	104,14	100,09
M_7	110,08	110,11	100,03
M_8	118,80	119,00	100,17
M_9	120,00	120,07	100,05
Значення, Z , %			100,03
Стандартне відхилення, S_z , %			0,09
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95 \%, 8) \cdot S_z = 2 \cdot 3060 S_z$, %			0,21
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{As} = 2,4 \%$			Виконується (0,21 < 2,40)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $, %			0,03
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta$, %			Виконується (0,03 < 0,51)
Загальний висновок про методику			Коректна

в різні дні за допомогою різного мірного посуду, з використанням шести зразків однієї серії таблеток Бісопрол. Результати проведеного випробування наведено в таблиці 3.

Таблиця 3 – Вивчення внутрішньолaborаторної прецизійності для методики кількісного визначення бісопрололу фумарату із БКП в таблетках

Аналізований розчин	Аналізована величина (Z_n , %)		
	Дослід № 1	Дослід № 2	Дослід № 3
1	100,03	99,98	99,95
2	99,98	100,01	100,08
3	99,96	100,00	99,99
4	100,14	100,05	100,07
5	100,03	99,98	100,01
6	100,21	100,00	99,99
Середнє Z (%)	100,06	100,00	100,02
RSD_x , %	0,1	0,03	0,05
Відносне стандартне відхилення, RSD_z (%)	0,06		
Відносний довірчий інтервал, Δ_z	0,06 \leq 2,4		
Критичне значення збіжності результатів Δ_{As} , %	2,4		

Як видно з таблиці 3, одержані результати вказують на те, що величина відносного довірчого інтервалу для 6 паралельних дослідів 1-ї серії таблеток Бісопрол відповідає критерію прийнятності ($\leq 2,4$ %).

У розрахунок повної невизначеності аналітичної методики [16] входить Δ_{SP} – невизначеність прободіготовки, Δ_{FAO} – кінцева аналітична операція. Як відомо, невизначеність кінцевої аналітичної операції для спектрофотометричного визначення становить 2,1 %.

Δ_{SP} для досліджуваного АФІ із БКП в таблетках Бісопрол становила 2,24 %. Як видно

з рисунку 2, максимальний внесок у невизначеність прободіготовки роблять такі операції, як: 3-тя, 5-та, 6-та, 10-та, 12-та, 13-та, а саме: взяття аліквоти аналізованого розчину піпеткою (5 і 1 мл). Окрім цього, суттєвий вплив на невизначеність запропонованої методики мають операції 7-ма та 14-та (рис. 2).

За результатом проведення відповідних розрахунків, повна невизначеність методики Δ_{As} досліджуваних таблеток становить 2,3 %.

$$\Delta_{As} = 2,3 \% \leq \max \Delta_{As} = 2,4 \%$$

Отже, розроблена нами методика визначення кількісного вмісту бісопрололу фумарату за реакцією із БКП в таблетках Бісопрол даватиме коректні результати й в інших лабораторіях з контролю якості медикаментів, адже прогнозована повна невизначеність результатів експерименту не більша за критичне значення ($\max \Delta_{As}$).

Робасність вивчали шляхом оцінювання впливу доданої кількості БКП з концентрацією ($2,25 \cdot 10^{-3}$) на оптичну густину за довжини хвилі 402 нм. Результати проведення даного випробування наведені в таблиці 4.

Таблиця 4 – Дослідження робасності методики кількісного визначення

Об'єм розчину БКП $2,25 \cdot 10^{-3}$ М, мл	БКП, %	ΔA
0,90	90	0,503
0,95	95	0,506
1,00	100	0,509
1,05	105	0,512
1,10	110	0,515

У результаті проведення даного дослідження відмічено коливання кількості

Невизначеність прободіготовки методики кількісного визначення бісопрололу із БКП в таблетках

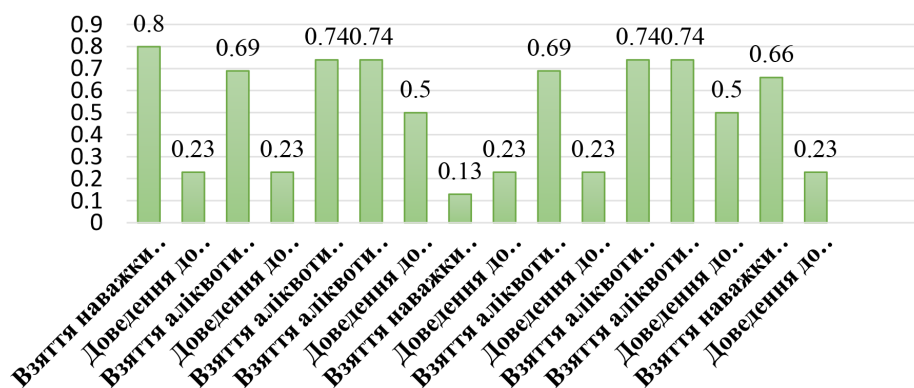


Рис. 2. Вивчення невизначеності прободіготовки для розробленої методики кількісного визначення

доданого розчину БКП в межах $\pm 10\%$, що не значно впливає на значення оптичної густини та варіює в допустимих межах. Отже, методика є робасною, адже зміна оптичної густини від об'єму доданого БКП не чинить великого впливу на ефективність спектрофотометричного методу.

Отже, отримані результати експерименту вказують на відповідність розробленої спектрофотометричної методики кількісного визначення бісопрололу фумарату із БКП в таблетках основним валідаційним характеристикам, згідно з вимогами ДФУ [16]. Основними перевагами розробленої методики з іншими [17; 18] є: відсутність екстрагування продукту взаємодії бісопрололу фумарату із сульфогфталейновими барвниками, що робить методику експресною та більш екологічною. Також варто зазначити, що в запропонованій нами методиці використано сучасні підходи до розроблення методик контролю якості ЛЗ, що полягають у використанні менш токсичного розчинника – ацетонітрилу, його кількості, порівняно з використанням кислоти хлористоводневої [19]. За показниками «зеленості» представлена методика є екологічнішою порівняно з іншими зазначеними методиками (бал за інструментом Agree становив 0,72, Eco-Scale – 89) [17; 20].

ВИСНОВКИ. 1. Проведено валідацію спектрофотометричної методики кількісного визначення бісопрололу із бромкрезоловим пурпуровим у таблетках за основними валідаційними параметрами, як-от: лінійність,

діапазон застосування, правильність, прецизійність, робасність.

2. Встановлено, що представлена методика кількісного визначення є лінійною в діапазоні від 7 до 13 мкг/мл.

3. Обчислено значення відносного довірчого інтервалу величини, що становить 0,21 %, а систематична похибка – 0,03 %, що вказує на правильність розробленої методики.

4. Невизначеність пробопідготовки (Δ_{SP}) для методики кількісного визначення становить 2,24 %, повна невизначеність аналітичної методики – 2,34 %, що менше за критичне значення ($\max \Delta_{AS} = 2,4\%$) та відповідає вимогам ДФУ.

5. Розроблена методика кількісного визначення бісопрололу фумарату із БКП в готовому лікарському засобі може бути використана для рутинного аналізу в лабораторіях з контролю якості лікарських препаратів на його основі.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: без фінансування.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ: біоетики (протокол комісії з біоетики) – не проводилось досліджень із тваринами.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ Credit: одноосібна стаття.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Elonsy S. M., El Yazbi F. A., Shaalan R. A., Ahmed H. M., Belal T. S. Application of MEKC and UPLC with Fluorescence Detection for Simultaneous Determination of Amlodipine Besylate and Bisoprolol Fumarate. *J AOAC Int.* 2021. 104 (2). P. 339–347. DOI: <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa136>
2. Mahmoud O. A., Omran A. A., Binsaleh A. Y., Almalki M. A., Mohamed M. A. Chromatographic Techniques for Assessment of Bisoprolol Fumarate and Perindopril Arginine in Solid Formulations under Various Stress Conditions and Application to Six Sigma, Content Uniformity, and Comparative Dissolution Approaches. *J AOAC Int.* 2023. 106 (5). P. 1165–1179. DOI: <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad077>
3. Manoj Verma, Swati Pandey, Bina Gidwani, Ravindra Kumar Pandey, Shiv Shankar Shukla. Bisoprolol Fumarate: An Exploration on its Properties and Analytical

Methods. *Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal.* 2024. 9 (4). P. 483–496. DOI: <https://doi.org/10.59049/2790-0231.1272>

4. Shaheen H. A., Bahaffi S. O., Khedr A. M. A Sensitive Liquid Chromatography-Mass Spectrometric Method for Determination of Bisoprolol in Rat Serum after Pre-Column Derivatization. *J Chromatogr Sci.* 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmad056>.

5. Pawar S., Tamboli A., Patil S. RP-HPLC method development and validation for simultaneous estimation of Bisoprolol fumarate and Cilnidipine in pharmaceutical dosage form. *J Pharm Sci Biosci Res.* 2020. 10 (2). P. 149–155. URL: http://www.jpsbr.org/volume_10/Issue_1_hm_files/JPSBR20RS2010.pdf

6. Eman Yossri Frag, Marwa ELbadry Mohamed, Hanaa A. El-Boraey, Safa S. EL-Sanafery. Carbon Potentiometric Sensors Modified with Beta-cyclodextrin as a Carrier for the Determination of Bisoprolol Fumarate.

Int J Electrochem Sci. 2019. 14 (7). P. 6603–6616. DOI: <https://doi.org/10.20964/2019.07.40>.

7. Elshaprawy D. S., Elmosallmy M. F., Elgendy K. Spectrophotometric Determination of Bisoprolol Fumarate and Levobunolol Hydrochloride in Bulk and Pharmaceutical Forms. *Eurasian J Anal Chem.* 2020. 15. P. 20–31.

8. Kryskiw L., Horyn M., Kucher T., Zarivna N., Poliak O., Logoyda L. Novel eco-friendly spectrophotometric determination of lercanidipine hydrochloride in tablets using methyl red. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2024. 3 (49). P. 47–53.

9. Halka L., Kucher T., Piponski M., Kryskiw L., Zarivna N., Horyn M., Horlachuk N., Duve K., Logoyda L. Four ecofriendly spectrophotometric methods for the determination of perindopril through derivatization with sulphophtalein dyes: application to tablet analysis. *BMC Chemistry.* 2024. 18.

10. Horyn M., Kryskiw L., Kucher T., Poliak O., Zarivna N., Zahrychuk H., Korobko D., Peleshok K., Logoyda L. Development of the spectrophotometric method for the determination of metoprolol in tablets by using bromophenol blue. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. 6 (40). P. 36–42.

11. Horyn M., Kucher T., Kryskiw L., Poliak O., Zarivna N., Peleshok K., Logoyda L. Development of the spectrophotometric method for the determination of metoprolol tartrate in tablets by using bromocresol green. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. 5 (39). P. 55–63.

12. Shulyak N., Protsyk S., Kucher T., Kryskiw L., Poliak O., Zarivna N., Logoyda L. Development of the spectrophotometric method for the determination of atorvastatin in tablets by using bromothymol blue. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022. 4 (38). P. 89–97.

13. Bromocresol purple. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=%22BROMCRESOL%20PURPLE%22>

14. Ярчук Б., Килюшик І., Журавель С., Поляк О., Зарівна Н. Перспективи розробки методик кількісного визначення бісопрололу із сульфогфталейновими барвниками в готових лікарських засобах. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали X Науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої пам'яті завідувача кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків, доктора фармацевтичних наук, професора Т. А. Грошового, 17–18 жовтня 2024 р. Тернопіль : ТНМУ, 2024. С. 109–110.

15. Зарівна Н. Оптимізація умов пробопідготовки для розробки спектрофотометричної методики кількісного визначення бісопрололу фумарату за реакцією бромкресоловим пурпуровим у таблетках. *Медична та клінічна хімія.* 2025. № 3. С. 68–74.

16. Державна фармакопея України : у 3 т. 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

17. El-Didamony A. M., Hafeez S. M., Saad A. A. Application of bromocresol green and bromothymol blue for the extractive spectrophotometric determination of anti-hypertensive drugs. *J Appl Pharm Sci.* 2015. 5 (7). P. 122–129.

18. Жук Ю., Васюк С., Антипенко Л. Вивчення будови продукту взаємодії бісопрололу з тимоловим синім. *Фармаком.* 2018. № 1. С. 82–87.

19. Panainte A. D., Bibire N., Tantar G., Apostu M., Vieriu M., Dorneanu V. A new method for the assay of bisoprolol using bromocresol green. *Rev Chim (Bucharest).* 2014. 65 (8). P. 916–920.

REFERENCES

1. Elonsy, S. M., El Yazbi, F. A., Shaalan, R. A., Ahmed, H. M., & Belal, T. S. (2021). Application of MEKC and UPLC with Fluorescence Detection for Simultaneous Determination of Amlodipine Besylate and Bisoprolol Fumarate. *JAOAC Int – Journal of the AOAC International*, 104 (2), 339–347. DOI: <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa136> [in English].

2. Mahmoud, O. A., Omran, A. A., Binsaleh, A. Y., Almalki, M. A., & Mohamed, M. A. (2023). Chromatographic Techniques for Assessment of Bisoprolol Fumarate and Perindopril Arginine in Solid Formulations under Various Stress Conditions and Application to Six Sigma, Content Uniformity, and Comparative Dissolution Approaches. *J AOAC Int – Journal of the AOAC International*, 106 (5), 1165–1179. DOI: <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsad077> [in English].

3. Verma, M., Pandey, S., Gidwani, B., Pandey, R. K., & Shukla, S. S. (2024). Bisoprolol Fumarate: An Exploration on its Properties and Analytical Methods. *Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal – Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal*, 9 (4),

483–496. DOI: <https://doi.org/10.59049/2790-0231.1272> [in English].

4. Shaheen, H. A., Bahaffi, S. O., & Khedr, A. M. (2023). A Sensitive Liquid Chromatography-Mass Spectrometric Method for Determination of Bisoprolol in Rat Serum after Pre-Column Derivatization. *J Chromatogr Sci – Journal of Chromatographic Science*. DOI: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmad056> [in English].

5. Pawar, S., Tamboli, A., & Patil, S. (2020). RP-HPLC Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Bisoprolol Fumarate and Cilnidipine in Pharmaceutical Dosage Form. *J Pharm Sci Biosci Res – Journal of Pharmaceutical Sciences and Biosciences Research*, 10 (2), 149–155. Retrieved from: http://www.jpsbr.org/volume_10/Issue_1_hm_files/JPSBR20RS2010.pdf [in English].

6. Frag, E. Y., Mohamed, M. E., El-Boraey, H. A., & EL-Sanafery, S. S. (2019). Carbon Potentiometric Sensors Modified with Beta-Cyclodextrin as a Carrier for the Determination of Bisoprolol Fumarate. *Int J Electrochem Sci – International Journal of*

Electrochemical Science, 14 (7), 6603–6616. DOI: <https://doi.org/10.20964/2019.07.40> [in English].

7. Elshaprawy, D. S., Elmosallmy, M. F., & Elgendy, K. (2020). Spectrophotometric Determination of Bisoprolol Fumarate and Levobunolol Hydrochloride in Bulk and Pharmaceutical Forms. *Eurasian J Anal Chem – Eurasian Journal of Analytical Chemistry*, 15, 20–31. [in English].

8. Kryskiw, L., Horyn, M., Kucher, T., Zarivna, N., Poliak, O., & Logoyda, L. (2024). Novel Eco-Friendly Spectrophotometric Determination of Lercanidipine Hydrochloride in Tablets Using Methyl Red. *ScienceRise: Pharmaceutical Science – ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (49), 47–53. [in English].

9. Halka, L., Kucher, T., Piponski, M., Kryskiw, L., Zarivna, N., Horyn, M., Horlachuk, N., Duve, K., & Logoyda, L. (2024). Four Ecofriendly Spectrophotometric Methods for the Determination of Perindopril through Derivatization with Sulphophthalein Dyes: Application to Tablet Analysis. *BMC Chemistry – BMC Chemistry*, 18. [in English].

10. Horyn, M., Kryskiw, L., Kucher, T., Poliak, O., Zarivna, N., Zahrychuk, H., Korobko, D., Peleshok, K., & Logoyda, L. (2022). Development of the Spectrophotometric Method for the Determination of Metoprolol in Tablets by Using Bromophenol Blue. *ScienceRise: Pharmaceutical Science – ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (40), 36–42. [in English].

11. Horyn, M., Kucher, T., Kryskiw, L., Poliak, O., Zarivna, N., Peleshok, K., & Logoyda, L. (2022). Development of the Spectrophotometric Method for the Determination of Metoprolol Tartrate in Tablets by Using Bromocresol Green. *ScienceRise: Pharmaceutical Science – ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 55–63. [in English].

12. Shulyak, N., Protsyk, S., Kucher, T., Kryskiw, L., Poliak, O., Zarivna, N., & Logoyda, L. (2022). Development of the Spectrophotometric Method for the Determination of Atorvastatin in Tablets by Using Bromothymol Blue. *ScienceRise: Pharmaceutical Science – ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (38), 89–97. [in English].

13. Bromocresol Purple [Bromocresol Purple]. *PubChem – PubChem*. Retrieved from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=%22BROMOCRESOL%20PURPLE%22> [in English].

Адреса для листування: zarivna@tdmu.edu.ua

14. Yarchuk, B., Kilyushyk, I., Zhuravel, S., Poliak, O., & Zarivna, N. (2024). Perspektyvy rozrobky metodyk kilkisnoho vyznachennia bisoprololu z sulfoftaleinovymy barvnykamy v hotovykh likarskykh zasobakh [Prospects of Developing Quantitative Determination Methods of Bisoprolol Using Sulphophthalein Dyes in Finished Medicinal Products]. *Naukovotekhnichniy progres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ – Scientific and Technical Progress and Optimization of Technological Processes of Drug Production*, 17–18 October 2024, 109–110. [in Ukrainian].

15. Zarivna, N. O. (2025). Optymizatsiia umov probopidhotovky dlia rozrobky spektrofotometrichnoi metody kilkisnoho vyznachennia bisoprololu fumaratu za reaktsiieiu bromkrezolovym purpurovym u tabletkakh [Optimization of Sample Preparation Conditions for the Development of a Spectrophotometric Method for Quantitative Determination of Bisoprolol Fumarate Using Bromocresol Purple in Tablets]. *Medychna ta klinichna khimiia – Medical and Clinical Chemistry*, 3, 68–74. [in Ukrainian].

16. Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]. (2015). Kyiv : Derzhavne pidpriemstvo “Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 2nd ed., Vol. 1, 1128 p. [in Ukrainian].

17. El-Didamony, A. M., Hafeez, S. M., & Saad, A. A. (2015). Application of Bromocresol Green and Bromothymol Blue for the Extractive Spectrophotometric Determination of Anti-Hypertensive Drugs [Application of Bromocresol Green and Bromothymol Blue for the Extractive Spectrophotometric Determination of Anti-Hypertensive Drugs]. *J Appl Pharm Sci – Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(7), >122–129. [in English].

18. Zhuk, Yu. M., Vasiuk, S. O., & Antypenko, L. M. (2018). Vyvchennia budovy produktu vzaimodii bisoprololu z tymolovym synim [Study of the Structure of the Product of Interaction of Bisoprolol with Thymol Blue]. *Farmakom – Pharmacom*, 1, 82–87. [in Ukrainian].

19. Panainte, A. D., Bibire, N., Tantar, G., Apostu, M., Vieriu, M., & Dorneanu, V. (2014). A New Method for the Assay of Bisoprolol Using Bromocresol Green. *Rev Chim (Bucharest) – Chemical Review (Bucharest)*, 65 (8), 916–920. [in English].

N. O. Zarivna

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

VALIDATION OF SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF BISOPROLOL FUMARATE WITH BROMOCRESOL PURPLE IN TABLETS

Summary

Introduction. Our previous studies optimized the conditions of sample preparation and developed a method for the quantitative determination of bisoprolol fumarate with bromocresol purple in a solid dosage form – “Bisoprol” tablets. Since validation is experimental proof that the proposed method for quantitative determination of bisoprolol is suitable for the set goals and objectives. Therefore, it is necessary to investigate the main validation

parameters, the results of which will indicate not only the correctness of the presented methodology, but also its compliance with the requirements of the National Pharmacopoeia, as well as its use in practical Pharmacy.

The Aim of the Study. The aim of the research – validation of the method for quantitative determination of bisoprolol fumarate by reaction with bromocresol purple in tablets.

Research Methods. The experiment was conducted using a device – a spectrophotometer “Shimadzu UV1800” (UVProbe 2.62), quartz cuvettes 1 cm in size, “Bisoprol” tablets with a dosage of 10 mg, a pharmacopoeial standard sample (PSS) of bisoprolol fumarate (“SigmaAldrich”, $\geq 98\%$, high-performance liquid chromatography), acetonitrile R (Sphera Seven p.a.), bromocresol purple (BCP) “Sigma – Aldrich” ($\geq 98\%$, HPLC), methods of mathematical statistics.

Results and Discussion. The study of validation characteristics was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SFU) 2nd edition. The main validation parameters studied were: linearity, accuracy, precision, convergence and robustness. As a result of the tests conducted, the developed method turned out to be linear, since the detection limit was 0,9024, the quantification limit was 2,7344, which corresponds to the specified acceptance criteria. The value of Δz was equal to 0,21, which is less than the critical value (1,6 %), and therefore the developed method is convergent. The systematic error is 0,03 %, which is also less than critical and indicates the correctness of this quantification method.

Conclusions. As a result of studying the main validation parameters, it was found that the developed method for determining the quantitative content of bisoprolol fumarate from BCP is linear, convergent, correct, and precise and can be used at chemical and pharmaceutical enterprises by laboratories for quality control of medicinal products to conduct pharmaceutical analysis of the substance bisoprolol and medicines based on it.

KEY WORDS: bisoprolol fumarate; bromocresol purple; spectrophotometry; dosage form; validation.

Стаття надійшла до редакції 15.11.2025

Стаття прийнята 05.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



V. V. Cherniashova¹, O. M. Oleshchuk¹, Kh. V. Zelenevich¹,
O. O. Pokotylo¹, A. I. Marchenko^{1,2}

¹ IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

² LESYA UKRAINKA VOLYN NATIONAL UNIVERSITY

ORCID: 0000-0003-3769-0861

ORCID: 0000-0002-1491-1935

ORCID: 0000-0003-3671-9212

ORCID: 0009-0000-1183-3022

COMPREHENSIVE ANALYSIS OF THE MEDICINES' ASSORTMENT FOR THE SYMPTOMATIC TREATMENT OF STRESS

Introduction. In Ukraine, the problem of stress has become extremely relevant due to the complex social, economic and psychological realities caused by ongoing military conflict and its long-term consequences. One of the most common approaches to the prevention and symptomatic management of stress-related conditions is the use of sedatives, hypnotics or nootropics, particularly herbal origin with milder effect and a relatively low incidence of adverse reactions.

The Aim of the Study is to analyze the Ukrainian pharmaceutical market of OTC-medicines used for the symptomatic management of stress.

Research Methods. The study utilized data from State register of medicines of Ukraine, the Pharmacist's Protocol "Symptomatic treatment of stress", the Compendium online, the resources "Apteki.ua", "Tabletki.ua".

Results and Discussion. The analysis shows that as of September 1, 2025, 85 trade names of over-the-counter medicines recommended for the symptomatic treatment of stress disorders were registered on the pharmaceutical market of Ukraine. Structural analysis according to the ATC classification reveals that 85.8 % of the range belong to the subgroup N05 CM "Hypnotic and sedatives". Analysis of the market segment by production characteristic indicates that 78 % of the range is domestic and 22 % is foreign-made. It was established that solids prevail by type of dosage form: film-coated tablets (21 %), tablets (11 %), sublingual tablets (6 %), capsules (15 %), and herbal raw materials in packs and filter bags (9 %). The liquid dosage forms include tinctures (21 %), oral solutions (10 %), and oral drops (6 %). It was determined that the range of drugs is dominated by combined preparations of natural origin – 85.8 % based on dry, thick or liquid extracts of St. John's wort herb, valerian root, motherwort herb, passionflower herb, lemon balm herb.

Conclusions. The obtained data can be used to optimize pharmaceutical care, improve rational drug selection, and support evidence-based decision-making in the healthcare of stress management.

KEY WORDS: stress disorders; over-the-counter medicines; ATC classification; dosage forms; pharmaceutical market.

INTRODUCTION. In Ukraine, the problem of stress has become particularly relevant, as it is caused by the complex realities of modern life, including the full-scale war and its consequences [1–3]. Stress is a state of physiological or psychological strain caused by adverse mental, emotional, external or internal factors that are directed at disrupting the functions of the body and which the organism naturally attempts to avoid [4]. The population of Ukraine has faced a serious problem of chronic stress that has emerged as a result of the ongoing military conflict. This situation has inevitably affected the perception of the environment, general well-being, and people's

health. Stress has radically changed people's everyday lives, destroyed normal routine and made it impossible, bringing instability and uncertainty, complexity, unpredictability, and insecurity. Prolonged exposure to stress lead to decreased cognitive function, exhaustion of physical resources, fatigue, and a negative impact on working capacity, as well as contribute to the development of severe mental and physical disorders [5; 6].

In the context of prolonged exposure to stress and its significant impact on public health in Ukraine, ensuring adequate access to safe, effective, and affordable medicines for stress management has become a priority for the healthcare system. Herbal medicines are widely used for the prevention and symptomatic treatment of stress-related disorders, as they

provide a complex therapeutic effect and minimal adverse reactions [4; 7]. Sedative medicines, particularly those of herbal origin, represent one of the most common pharmacological approaches used by the population for self-care and symptomatic relief of stress-related manifestations, including anxiety, sleep disorders, irritability, and emotional instability.

At the same time, the pharmaceutical market for sedative medicines is characterized by considerable diversity in terms of active substances, dosage forms, manufacturers, countries of origin, and price ranges [8]. Such variability may complicate the rational choice of medicines both for healthcare professionals and for patients.

The aim of the study is to conduct a comprehensive analysis of the pharmaceutical market of OTC-medicines used for the symptomatic management of stress.

RESEARCH METHODS. The objects of the study were the State register of medicines of Ukraine [9], the Pharmacist's Protocol during the provision of pharmaceutical care for the nosology "Symptomatic treatment of stress", in particular those containing herbal components [7], the directory of medicines Compendium online, the ATC-classification (group N 05 – psycholeptics, group N 06 – psychoanaleptics, group N 07 – other nervous system agents) [10; 11], online resources for searching medicines in Ukrainian such as "Apteki.ua" and "Tabletki.ua" [12; 13].

The study used the following methods: content analysis, marketing, mathematical-statistical, logical generalization, and graphical methods. The obtained data were systematized and presented in diagrams with explanations and conclusions.

According to the Pharmacist's Protocol "Symptomatic Management of Stress" [7], the list of over-the-counter (OTC) medicines includes agents affecting the nervous system (Glycine), anxiolytics (Temgicoluril), antidepressants (St. John's wort herb), and herbal hypnotic and sedative agents, including combination products (St. John's wort herb, Valerian root, Motherwort herb, Passionflower herb, Lemon balm herb). Therefore, in order to achieve the aim, data from the State Register of Medicines of Ukraine and the electronic directory Compendium regarding these groups of medicines were analyzed, and a structural analysis of their assortment was conducted according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, country and

manufacturer, composition, dosage form and price policy.

According to the conducted analysis of the assortment of the Ukrainian market of medicines for the symptomatic management of stress, it was found that 85 trade names (TN) of medicines of both domestic and foreign production are registered (as of 01.09.2025). It was determined that they belong to different pharmacological groups according to the ATC classification (Table 1).

In order to systematically organize the available medicines and provides an evidence base for optimizing the list of medicines, supporting national pharmaceutical policy, and ensuring the rational use of medicinal products, it's necessary to analyze the assortment structure (Table 2) and determination of the share of each International Nonproprietary Name (INN). Determining the share of each INN makes it possible to identify the dominant and underrepresented active substances in the pharmaceutical market, to evaluate trends in the production and use of sedative and anxiolytic medicines and to assess the degree of diversification within the pharmaceutical segment. This is also essential for understanding whether the current assortment corresponds to the epidemiological needs of the population in conditions of prolonged stress exposure.

According to the obtained results, the largest share (85,8 %) in the structure of the assortment is occupied by herbal medicines of N05CM group "Hypnotic and sedatives", which indirectly reflects consumer demand for phytotherapeutic products, as well as the diversity of offers in the segment of sedative and hypnotic agents. The largest proportion of the studied assortment is occupied by medicines containing Lemon balm herb, accounting for 21 TN (24.7 %) of the total. A slightly smaller share is represented by medicines based on Valerian root, with 20 TN (23.5 %), indicating their high prevalence in the structure of sedative medicines. Preparations containing Motherwort herb rank third in frequency, comprising 14 TN (16.5 %). In addition, medicines containing St. John's wort herb appear in two ATC groups represented totaling 10 TN (11.7 %) of the assortment.

Synthetic or semi-synthetic substances are represented to a lesser extent. For instance, glycine (ATC code N07XX) and temgicoluril (N06BX21), are represented by 6 TN of each.

The analysis of the medicines by country of manufacturer indicates that domestically produced medicines account for 78 % of the

Table 1 – Analysis of the nomenclature of herbal medicines for management of stress in Ukraine

No	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
		N05CM "Hypnotic and Sedatives (Lemon Balm Herb, <i>Melissa officinalis</i> L.)"			
	LEMOM BALM HERB	50 g of herb in packs with an inner bag; 1.5 g in a filter bag; 20 filter bags in a cardboard pack	1 pack contains lemon balm herb (<i>Melissae herba</i>) – 50 g; 1 filter bag contains lemon balm herb (<i>Melissae herba</i>) – 1.5 g	PrJSC Pharmaceutical Factory "Viola"	Ukraine
	LEMOM BALM HERB	50 g of herb in packs with an inner bag, 1.5 g in a filter bag; 20 filter bags in a pack; 1.5 g in a filter bag; 20 filter bags in a pack with an inner bag	1 pack contains lemon balm herb (<i>Melissae herba</i>) – 50 g; 1 filter bag contains lemon balm herb (<i>Melissae herba</i>) – 1.5 g	PJSC "Liktravy"	Ukraine
	QUIET® CALMING	film-coated tablets, 10 tablets per blister; 2 or 4 blisters per pack	1 tablet contains: dry hydroalcoholic extract of valerian (<i>Valeriana officinalis</i> L.) (DER: (3–6:1), extractant: ethanol 70 %) – 125 mg; dry extract of lemon balm leaves (<i>Melissa officinalis</i> L.) (DER: (4–6:1), extractant: methanol 30 %) – 112.5 mg; dry extract of passionflower herb (<i>Passiflora incarnata</i> L.) (DER: (3–6:1), extractant: ethanol 70 %) – 80 mg	JSC "Farmak"	Ukraine
	CARDIOSED	oral drops; 25 ml, 40 ml, or 50 ml in a bottle; 1 bottle in a cardboard pack	1 ml of tincture (1:5–6) from a mixture of LRS: rhizomes with valerian roots (<i>Rhizomata cum radicibus Valerianae</i>), Hawthorn fruits (<i>Crataegi fructus</i>), motherwort herb (<i>Herba Leonuri</i>), lemon balm herb (<i>Herba Melissa</i>) (2/1/2/2) (extractant – ethanol 70 % v/v)	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	CARDIOSED	oral drops, 25 ml, 40 ml, or 50 ml in a bottle; 1 bottle in a cardboard pack	1 ml of tincture (1:5–6) from a mixture of LRS: rhizomes with valerian roots (<i>Rhizomata cum radicibus Valerianae</i>), Hawthorn fruits (<i>Crataegi fructus</i>), motherwort herb (<i>Herba Leonuri</i>), lemon balm herb (<i>Herba Melissa</i>) (2/1/2/2) (extractant – ethanol 70 % v/v)	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	RELAXIL	hard capsules; 10 capsules in a blister; 2 blisters in a pack.	1 capsule contains valerian 0.8 % dry aqueous-alcoholic extract 125 mg, peppermint dry extract 25 mg, lemon balm dry extract 25 mg.	JSC "Kyiv vitamin factory"	Ukraine
	DORMIPLANT	film-coated tablets, 25 tablets in a blister; 1 or 2 blisters in a cardboard box	1 film-coated tablet contains 160 mg of dry extract of valerian root (<i>Valeriana officinalis</i>) (3–6:1) [extractant: ethanol 62 % (v/v)]; 80 mg of dry extract of lemon balm leaves (<i>Melissa officinalis</i>) (4–6:1) [extractant: ethanol 30 % (v/v)]	Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG	Germany
	VAMELAN	soft capsules, 15 capsules in a blister; 2 blisters in a cardboard box	1 soft capsule contains: dry valerian (root) hydro-ethanolic extract (<i>Valeriana officinalis</i> L., radix, extractum hydroalcoholicum siccum) (3–5:1) (extractant – ethanol 60 % [v/v]) – 125.0 mg; dry lemon balm leaf extract (<i>Melissa officinalis</i> L., folium, extractum siccum) (4–6:1) (extractant – ethanol 50 % [v/v]) – 25.0 mg; dry peppermint leaf extract (<i>Mentha piperita</i> L., folium, extractum siccum) (3–6:1) (extractant – ethanol 40 % [v/v]) – 25.0 mg	P.P.F. HASKO-LEK S.A.	Poland
	SEDASEN	capsules, 40 capsules in a plastic container; 1 container in a cardboard pack	1 capsule contains 50 mg of valerian dry extract (<i>Valeriana officinalis</i> L.) (3–8:1) (extractant – ethanol 80 %); 25 mg of peppermint dry extract (<i>Mentha piperita</i> L.) (4–6:1) (extractant – ethanol 50 %); 25 mg of lemon balm (<i>Melissa officinalis</i> L.) dry extract (6–8:1) (extractant – ethanol 70 %)	Joint Ukrainian-Spanish Enterprise "Sperco Ukraine"	Ukraine

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Continue of Table 1

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	PERSEN® FORTE	hard capsules, 10 capsules in a blister; 2 blisters in a cardboard box	1 capsule contains valerian (root) hydro-ethanolic dry extract (Valeriana officinalis L., radix, extractum hydroalcoholicum siccum) (4–7:1) (extractant – ethanol 70 % (v/v)) – 87.5 mg; lemon balm leaf extract (Melissa officinalis L., folium, extractum siccum) (3–6:1) (extractant – ethanol 50 % (v/v)) – 17.5 mg; peppermint leaf extract (Mentha piperita L., folium, extractum siccum) (3–6:1) (extractant – ethanol 40 % (v/v)) – 17.5 mg	Adipharm EAD	Bulgaria
	KARVELIS	oral drops, solution 30 ml, 50 ml, 100 ml in a bottle closed with a dropper; 1 bottle in a cardboard pack	10 ml of the preparation contain: extract from a mixture of hawthorn leaves, flowers and fruits (Crataegi folii cum flore, fructus extractum) (1:1.6–2.2), extractant: ethanol 50 % (v/v) – 7.125 ml; extract of dog nettle herb (Leonuri herbae extractum) (1:1.7–2.2), extractant: ethanol 40 % (v/v) – 1.0 ml; extract of lemon balm leaves (Melissae herbae extractum) (1:1.6–2.1), extractant: ethanol 60 % (v/v) – 1.0 ml; extract of valerian root (Valerianae radix extractum) (1:1.6–2.1), extractant: ethanol 60 % (v/v) – 0.5 ml	Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG	Germany
	FITOSED®	capsules, 10 capsules in a blister; 2 blisters in a cardboard pack	1 capsule contains a mixture of medicinal plant raw materials "Phytosed®": crataegi fructus (hawthorn fruit) – 30 mg, leonuri cardiacaе herba (dog nettle herb) – 60 mg, lupuli strobili (hop cones) – 60 mg, aveni fructus (oat fruit) – 75 mg, melissae officinalis herba (melissa herb) – 45 mg, coriandri fructus (coriander fruit) – 15 mg, melliloti herba (sweet clover herb) – 15 mg	PJSC "Chervona Zirka"	Ukraine
	FITOSED®	tincture, 100 ml in a glass or polymer bottle; 1 bottle in a pack; 100 ml in a glass jar; 1 jar in a pack	100 ml of the preparation contain tinctures from a mixture of medicinal plant raw materials "Phytosed®" (1:10) (extractant – ethanol 40 %): Crataegi fructus (hawthorn fruits) – 1 g; Leonuri cardiacaе herba (dog nettle herb) – 2 g; Lupuli strobili (hop cones) – 2 g; Aveni fructus (oat fruits) – 2.5 g; Melissae officinalis herba (melissa herb) – 1.5 g; Coriandri fructus (coriander fruits) – 0.5 g; Melliloti herba (melissa herb) – 0.5 g	PJSC "Chervona Zirka"	Ukraine
	FITOSED®	capsules in bulk № 1200 (1 200 capsules in containers); № 3750 (10 × 375) (10 capsules in a blister; 375 blisters in a box)	1 capsule contains a mixture of medicinal plant raw materials "Phytosed®": crataegi fructus (hawthorn fruit) – 30 mg, leonuri cardiacaе herba (dog nettle herb) – 60 mg, lupuli strobili (hop cones) – 60 mg, aveni fructus (oat fruit) – 75 mg, melissae officinalis herba (melissa herb) – 45 mg, coriandri fructus (coriander fruit) – 15 mg, melliloti herba (sweet clover herb) – 15 mg	PJSC "Chervona Zirka"	Ukraine
	BELISA	capsules; 10 capsules in a blister, 3 or 9 blisters in a pack	1 capsule contains: Dry extract of passionflower obtained from water-alcohol extract (1:3) (extractant – ethanol 40 %) from a mixture of: passionflower herb (Passiflorae herba) 100 mg; linden flowers (Tiliae flores) 100 mg; oregano herb (Origani vulgaris herba) 66.7 mg; sage leaves (Salviae officinalis folia) 33.3 mg; lemon balm herb (Melissae herba) 33.3 mg, calculated on 5 % moisture (4.3–5.3 % maltodextrin, 4.3–5.3 % colloidal anhydrous silicon dioxide) – 51.2 mg	LLC "DKP "Pharmaceutical Factory"	Ukraine

Continue of Table 1

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	BELISA	oral drops 25 ml or 40 ml in a bottle with a dropper stopper; 1 bottle in a pack	1 ml of the drug contains a water-alcohol extract (1:3) (extractant – ethanol 40 %) from a mixture of: passionflower herb (<i>Passiflorae herba</i>) 100 mg; linden flowers (<i>Tiliae flores</i>) 100 mg; oregano herb (<i>Origanum herba</i>) 66.7 mg; sage leaves (<i>Salviae officinalis folia</i>) 33.3 mg; lemon balm herb (<i>Melissae herba</i>) 33.3 mg	PJSC "Chervona Zirka"	Ukraine
	SEDASEN FORTE	capsules, 20 capsules in a plastic container; 1 container in a cardboard pack	1 capsule contains valerian dry extract (<i>Valeriana officinalis L.</i>) (3–8:1) (extractant – ethanol 80 %) 125 mg, peppermint dry extract (<i>Mentha piperita L.</i>) (4–6:1) (extractant – ethanol 50 %) 25 mg, lemon balm (lemon mint) dry extract (<i>Melissa officinalis L.</i>) (6–8:1) (extractant – ethanol 70 %) 25 mg	Joint Ukrainian-Spanish Enterprise "Sperco Ukraine"	Ukraine
	PERSEN®	film-coated tablets, 10 tablets in a blister; 4 blisters in a cardboard box	1 tablet contains dry valerian (root) hydro-ethanolic extract (<i>Valeriana officinalis L.</i> , radix, extractum hydroalcoholicum siccum) (4–7:1) (extractant – ethanol 70 % (v/v)) – 35 mg; dry lemon balm leaf extract (<i>Melissa officinalis L.</i> , folium, extractum siccum) (3–6:1) (extractant – ethanol 50 % (v/v)) – 17.5 mg; dry peppermint leaf extract (<i>Mentha piperita L.</i> , folium, extractum siccum) (3–6:1) (extractant – ethanol 40 % (v/v)) – 17.5 mg	Sopharma AD	Bulgaria
	NOVO-PASSIT	oral solution 100 ml in a bottle; 1 bottle with a measuring cap in a box; 5 ml in a sachet; 30 sachets in a box	1 ml of solution contains: extract for Novo-Passit liquid (<i>Hyperici herba</i> (St. John's wort herb), <i>Passiflorae herba</i> (passionflower herb), <i>Valerianae radix</i> (valerian root), <i>Crataegi folium cum flore</i> (hawthorn leaves and flowers), <i>Lupuli flos</i> (hop cones), <i>Melissae herba</i> (melissa herb), <i>Sambuci flos</i> (elderberry flowers)) (1:1:3, extractant – water) 0.0775 g, guaifenesin 0.04 g	Teva Czech Industries s.r.o.	Czech Republic
	NOVO-PASSIT	film-coated tablets, 10 tablets in a blister; 1 or 3 blisters in a box	1 tablet contains: dry extract of Novo-Passit (elderflowers (<i>Sambuci flos</i>), hawthorn leaves and flowers (<i>Crataegi folium cum flore</i>), St. John's wort herb (<i>Hyperici herba</i>), lemon balm herb (<i>Melissae herba</i>), passionflower herb (<i>Passiflorae herba</i>), hop cones (<i>Lupuli flos</i>), valerian root (<i>Valerianae radix</i>)) 157.5 mg; guaifenesin 200 mg	Teva Czech Industries s.r.o.	Czech Republic
	QUIET®	oral solution; 100 ml in a bottle; 1 bottle with a dosing cup/dosing cup in a pack	1 ml of solution contains: complex sedative extract, thick from a mixture of hawthorn inflorescences (<i>Crataegi folium cum flore</i>), hop cones (<i>Lupuli flos</i>), St. John's wort herb (<i>Hyperici herba</i>), lemon balm leaves (<i>Melissae folium</i>), passionflower herb (<i>Passiflorae herba</i>), black elderberry flowers (<i>Sambuci flos</i>), valerian roots (<i>Valerianae radix</i>) (2–4:1), extractant 30 % ethanol – 77.5 mg; guaifenesin in terms of 100 % substance – 40 mg	JSC "Farmak"	Ukraine
	SEDISTRESS	N05CM "Hypnotic and Sedatives (<i>Passiflorae herba</i> , <i>Passiflora incarnata L.</i>)" tablets, 10 tablets in a blister; 1, 3 and 6 blisters in a cardboard pack	1 tablet contains: dry passionflower extract (<i>Passiflorae herba</i>) – 300 mg; ethyl ester of alpha-bromisovaleric acid 10.2 mg	LLC "Pharma Start"	Ukraine

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Continue of Table 1

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	NOVO-PASSIT	oral solution 100 ml in a bottle; 1 bottle with a measuring cap in a box; 5 ml in a sachet; 30 sachets in a box	1 ml of solution contains: extract for Novo-Passit liquid (Hyperici herba (St. John's wort herb), Passiflorae herba (passionflower herb), Valerianae radix (valerian root), Crataegi folium cum flore (hawthorn leaves and flowers), Lupuli flos (hop cones), Melissa herba (melissa herb), Sambuci flos (elderberry flowers)) (1:1:3, extractant – water) 0.0775 g, guaifenesin 0.04 g	Teva Czech Industries s.r.o.	Czech Republic
	SEDISTRESS	tablets, 10 tablets in a blister; 1, 3 and 6 blisters in a cardboard pack.	1 tablet contains: dry passionflower extract (Passiflorae herba) – 300 mg; ethyl ester of alpha-bromisovaleric acid 10.2 mg	LLC "Pharma Start"	Ukraine
	BIOSON	film-coated tablets, 10 tablets in a blister; 1, 2, 3 or 10 blisters in a cardboard pack.	1 tablet contains 300 mg of dry passionflower extract (Passiflorae herba), 3.75 mg of doxylamine hydrogen succinate	LLC "Pharma Start"	Ukraine
	NOVO-PASSIT	film-coated tablets, 10 tablets in a blister; 1 or 3 blisters in a box	1 tablet contains: dry extract of Novo-Passit (elderflowers (Sambuci flos), hawthorn leaves and flowers (Crataegi folium cum flore), St. John's wort herb (Hyperici herba), lemon balm herb (Melissae herba), passionflower herb (Passiflorae herba), hop cones (Lupuli flos), valerian root (Valerianae radix)) 157.5 mg; guaifenesin 200 mg	Teva Czech Industries s.r.o.	Czech Republic
	QUIET®	oral solution; 100 ml in a bottle; 1 bottle with a dosing cup/dosing cup in a pack	1 ml of solution contains: complex sedative extract, thick from a mixture of hawthorn inflorescences (Crataegi folium cum flore), hop cones (Lupuli flos), St. John's wort herb (Hyperici herba), lemon balm leaves (Melissae folium), passionflower herb (Passiflorae herba), black elderberry flowers (Sambuci flos), valerian roots (Valerianae radix) (2–4:1), extractant 30 % ethanol – 77.5 mg; guaifenesin in terms of 100 % substance – 40 mg	JSC "Farmak"	Ukraine
	BELISA	capsules; 10 capsules in a blister, 3 or 9 blisters in a pack	1 capsule contains: Dry extract of passionflower obtained from water-alcohol extract (1:3) (extractant – ethanol 40 %) from a mixture of: passionflower herb (Passiflorae herba) 100 mg; linden flowers (Tiliae flos) 100 mg; oregano herb (Origanum vulgare herba) 66.7 mg; sage leaves (Salviae officinalis folia) 33.3 mg; lemon balm herb (Melissae herba) 33.3 mg, calculated on 5 % moisture (4.3–5.3 % maltodextrin, 4.3–5.3 % colloidal anhydrous silicon dioxide) – 51.2 mg	LLC "DKP "Pharmaceutical Factory""	Ukraine
	BELISA	oral drops 25 ml or 40 ml in a bottle with a dropper stopper; 1 bottle in a pack	1 ml of the drug contains a water-alcohol extract (1:3) (extractant – ethanol 40 %) from a mixture of: passionflower herb (Passiflorae herba) 100 mg; linden flowers (Tiliae flos) 66.7 mg; oregano herb (Origanum vulgare herba) 100 mg; sage leaves (Salviae officinalis folia) 33.3 mg; lemon balm herb (Melissae herba) 33.3 mg; guaifenesin in terms of 100 % substance – 40 mg	LLC "DKP "Pharmaceutical Factory""	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture 25 ml in glass dropper bottles or polymer bottles; 25 ml in a glass dropper bottle or polymer bottle; 1 glass dropper bottle or polymer bottle in a cardboard pack	N05CM "Hypnotic and Sedatives (Motherwort Herb, <i>Leonurus cardiaca</i> L.)" 1 bottle contains tincture of motherwort herb (tinctura herbae Leonuri) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml	LLC "Termopharm"	Ukraine

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture for internal use, 25 ml or 100 ml in glass bottles, 25 ml or 100 ml in a glass bottle; 1 bottle in a cardboard pack	1 bottle contains tincture of motherwort herb (Leonuri cardiacaе herba) (1:5) (extractant – ethanol 70 % (v/v)) 25 ml	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture of 25 ml in bottles	1 bottle contains tincture of motherwort herb (Leonuri herba) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml	PJSC "Fitopharm"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture 25 ml in a bottle; 1 bottle per pack; 25 ml or 50 ml in bottles; 25 ml in bottles sealed with dropper caps; 25 ml in bottles sealed with dropper caps; 1 bottle per pack; 50 ml in polymer bottles sealed with caps with first-opening control; 50 ml in polymer bottles sealed with caps with first-opening control; 1 bottle per pack; 50 ml in polymer bottles sealed with dropper caps and caps; 50 ml in polymer bottle sealed with dropper caps and cap; 1 bottle per pack	1 bottle contains tincture of motherwort herb (Tinctura Leonuri) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) – 25 ml or 50 ml	PrJSC Pharmaceutical Factory "Viola"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture for oral use, 25 ml in bottles; 25 ml in a bottle; 1 bottle in a pack	tincture of dog nettle herb (Leonuri cardiacaе herba) (1:5) (extractant – ethanol 70 %)	LLC "DKP "Pharmaceutical Factory""	Ukraine
	MOTHERWORT TABLETS	14 mg tablets, 10 tablets in blisters; 10 tablets in a blister; 4 blisters in a pack	1 tablet contains: motherwort herb thick extract (Leonuri cardiaca herba) (1:0.15) (extractant – ethanol 70.0 % (v/v)), calculated as the content of the sum of flavonoids 0.4 % and dry matter – 14 mg	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture in 25 ml, 40 ml, 50 ml or 100 ml bottles	1 bottle contains tincture of motherwort herb (Herba Leonuri) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml or 40 ml, or 50 ml, or 100 ml	PE "Kilaff"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture 25 ml in dropper bottles, 30 ml in bottles, 30 ml in a bottle; 1 bottle in a cardboard pack	1 bottle contains tincture of motherwort herb (Herbae Leonuri) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml or 30 ml	Subsidiary enterprise "Agrofirm PE "Yar""	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	tincture 25 ml in polymer bottles, 50 ml in glass bottles	1 bottle contains tincture of dog nettle herb (Leonuri cardiacaе herba) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml or 50 ml	Private Joint Stock Company "Biolik"	Ukraine
	MOTHERWORT -VISHPHA	tincture for oral use, 25 ml in bottles	tincture of stinging nettle herb (1:5) (extractant – ethanol 70 %)	LLC "DKP "Pharmaceutical Factory""	Ukraine

Continue of Table 1

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	MOTHERWORT TINCTURE	herb, 50 g or 100 g in packs with inner bag; 1.5 g in a filter bag, 20 filter bags in a pack	1 pack contains motherwort herb (<i>Leonuri cardiacaе herba</i>) – 50 g or 100 g; 1 filter pack contains motherwort herb (<i>Leonuri cardiacaе herba</i>) – 1.5 g	PrJSC Pharmaceutical Factory "Viola"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	herb 50 g, 100 g in packs with inner bag, 1.5 g in filter bag; 20 filter bags in a cardboard pack	1 pack contains 50 g or 100 g of motherwort herb; 1 filter bag contains 1.5 g of motherwort herb	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	cut-pressed herb, 100 g each, in packs with an inner bag	1 pack contains motherwort herb (<i>Leonuri herba</i>) 100 g	PJSC "Liktavy"	Ukraine
	MOTHERWORT TINCTURE	herb, 50 g in packs with inner bag; 1.5 g or 2.0 g in a filter bag, 20 filter bags in a pack with inner bag; 1.5 g or 2.0 g in a filter bag, 20 filter bags in a pack	Motherwort herb (<i>Leonuri herba</i>).	PJSC "Liktavy"	Ukraine
	VALERIAN FORTE	film-coated tablets, 40 mg, 10 tablets in a blister; 5 blisters in a pack	N05CM "Hypnotic and Sedatives (Valerian Root, <i>Valeriana officinalis</i> L.)"	PJSC "Kyvmedpreparat"	Ukraine
	VALERIAN EXTRACT ARTERIUM	film-coated tablets, 20 mg, 10 tablets in a blister, 5 blisters in a pack; 50 tablets in blisters	1 tablet contains valerian extract thick (<i>Valerianae extractum spissum</i>) 3.5:1 (extractant 40 % (v/v) ethanol) in terms of dry matter – 40 mg 1 tablet contains valerian extract thick (<i>Valerianae extractum spissum</i>) extractant ethanol (40 %) calculated on dry matter 20 mg	PJSC "Galychpharm"	Ukraine
	NOXON	film-coated tablets, 450 mg, 10 tablets in a blister; 2 blisters in a pack	1 tablet contains valerian dry aqueous-alcoholic extract (<i>Valeriana officinalis</i> , L., radix), (4–8/1), extractant ethanol-water 30–70 % (v/v), calculated on the anhydrous substance – 450 mg	PJSC "Kyvmedpreparat"	Ukraine
	VALERIAN-VISHPHA	tincture for oral use, 25 ml in glass or polymer bottles	1 bottle contains tincture of valerian roots (<i>Valerianae radix</i>) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) – 25 ml	LLC "DKP Pharmaceutical Factory"	Ukraine
	VALERIAN FORTE	film-coated tablets, 40 mg, 10 tablets in a blister; 5 or 10 blisters in a cardboard pack	1 tablet contains valerian root extract thick (<i>Valerianae radix extractum spissum</i>) (2.6–5.6:1) [extractant – ethanol 70.0 % (v/v)] calculated on dry matter – 40 mg	LLC "Ternopharm"	Ukraine
	VALERIAN EXTRACT	film-coated tablets, 20 mg; 10 tablets in a blister; 5 or 10 blisters in a cardboard pack	1 tablet contains valerian root extract thick (<i>Valerianae radix extractum spissum</i>) (2.6–5.6:1) [extractant – ethanol 70.0 % (v/v)], calculated on dry matter, – 20 mg	LLC "Ternopharm"	Ukraine
	VALERIAN RHIZOMA WITH ROOTS	rhizomes with roots, 50 g each in packs with an inner bag; 1.5 g each in a filter bag; 20 filter bags in a pack	1 pack contains rhizomes with roots of valerian (<i>Valerianae radix</i>) – 50 g; 1 filter pack contains rhizomes with roots of valerian (<i>Valerianae radix</i>) – 1.5 g	PrJSC Pharmaceutical Factory "Viola"	Ukraine

Continue of Table 1

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	VALERIAN TINCULATE	tincture 25 ml in a glass bottle; 1 bottle in a pack; 25 ml or 50 ml in glass bottles; 25 ml or 50 ml in glass bottles, closed with dropper stoppers; 25 ml or 50 ml in a glass bottle, closed with dropper stopper; 1 bottle in a pack; 25 ml or 50 ml in polymer bottles, closed with dropper stoppers and caps; 25 ml or 50 ml in polymer bottles, closed with dropper stoppers and caps, 1 bottle in a pack	1 bottle contains tincture of valerian rhizomes with roots (Rhizomata cum radicibus Valerianae) (1:5) (extractant – 70 % ethanol) – 25 ml or 50 ml.	PrJSC Pharmaceutical Factory "Viola"	Ukraine
	VALERIAN TINCULATE	tincture for oral use; 25 ml in bottles; 25 ml in a bottle; 1 bottle in a pack; 50 ml in bottles; 1 bottle in a pack	1 bottle contains tincture of valerian roots (Valerianae radix) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) – 25 ml	LLC "DKP "Pharmaceutical Factory""	Ukraine
	VALERICA	350 mg capsules, 10 capsules in a blister, 2 blisters in a cardboard pack	1 capsule contains valerian root (Valerianae Radix) powder – 350 mg	PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"	Ukraine
	VALERIAN	tincture for oral use; 25 ml in glass dropper bottles, 100 ml in glass bottles, 100 ml in a glass bottle, 1 bottle in a cardboard pack	1 bottle contains valerian tincture (Tincturae Valerianae) (1:5); (extractant – ethanol 70.0 % (v/v))	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	VALERIAN RHIZOMA WITH ROOTS	rhizomes with roots; 40 g and 50 g in packs with inner bag	1 pack contains valerian rhizomes with roots (rhizomata cum radicibus valeriane) 40 g or 50 g	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	VALERIAN RHIZOMA WITH ROOTS	rhizomes with roots 50 g or 100 g in packs with inner bag; 1.5 g in a filter bag, 20 filter bags in a pack; 1.5 g in a filter bag, 20 filter bags in a pack with inner bag	1 pack contains: valerian rhizomes with roots (Valerianae rhizomata cum radicibus) 50 g or 100 g; 1 filter pack contains: valerian rhizomes with roots (Valerianae rhizomata cum radicibus) 1.5 g.	PJSC "Liktravy"	Ukraine
	VALERIAN TINCULATE	tincture 25 ml in dropper bottles; 25 ml in a dropper bottle; 1 dropper bottle in a cardboard box; 30 ml in bottles or in bottles with dropper caps, or in bottles with first-opening control; 30 ml in a bottle or in bottles with dropper caps, or in bottles with first-opening control; 1 bottle in a cardboard box	1 bottle contains tincture of valerian roots (Radicis Valerianae) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml or 30 ml.	SE "Agrofirma PE "Yan""	Ukraine
	VALERIAN TINCULATE	tincture for oral use, 25 ml in polymer bottles, sealed with dropper stoppers and polymer caps, 50 ml in glass bottles	1 bottle contains tincture of valerian roots (Valerianae Radix) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml or 50 ml	PJSC "Biolic"	Ukraine

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Continue of Table 1

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	VALERIAN TINCULATE	tincture of 25 ml in bottles	1 bottle contains tincture of valerian roots (<i>Valerianaе radix</i>) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) 25 ml	PJSC "Fitopharm"	Ukraine
	VALERIAN EXTRACT	film-coated tablets, 20 mg; 50 tablets in bottles; 50 tablets in blisters; 10 tablets in a blister, 5 blisters in a pack	1 tablet contains valerian root extract (<i>Valerianaе radix</i>) thick (extractant – ethanol 40 %) (calculated as isovaleric acid not less than 0.004 g) – 20 mg	PJSC "Fitopharm"	Ukraine
	VALERIAN TINCULATE	tincture 25 ml in glass dropper bottles or polymer bottles; 1 bottle in a cardboard pack; 25 ml in glass dropper bottles or polymer bottles	1 bottle contains tincture of valerian rhizomes and roots (<i>Valerianaе rhizoma cum radicibus</i>) (1:5) (extractant – ethanol 70 %) – 25 ml; 1 ml contains 20 drops	LLC "Ternopharm"	Ukraine
	VALERIAN	film-coated tablets, 30 mg; 10 tablets in a blister, 3 blisters in a cardboard box; 20 tablets in a blister, 5 blisters in a cardboard box	1 tablet contains valerian dry extract (<i>valerianaе radix</i>) (5–8:1) (extractant: water-alcohol solution) 30 mg	JSC "Sopharma"	Bulgaria
	VALERIAN EXTRACT	film-coated tablets, 20 mg, 10 tablets in blisters; 50 tablets in containers; 10 tablets in blisters, 5 blisters in a pack	1 tablet contains valerian rhizome with roots (<i>valerianaе radix</i>) thick extract (1:2) (extractant – ethanol 40 % (v/v)) – 20 mg	JSC "Lubnypharm"	Ukraine
	NOVO-PASSIT	film-coated tablets, 10 tablets in a blister; 1 or 3 blisters in a box	N05CM "Hypnotic and Sedatives (St. John's wort herb, <i>Hypericum perforatum</i> L.)" 1 tablet contains: dry extract of Novo-Passit (elderflowers (<i>Sambucus flos</i>), hawthorn leaves and flowers (<i>Crataegi folium cum flore</i>), St. John's wort herb (<i>Hyperici herba</i>), lemon balm herb (<i>Melissae herba</i>), passionflower herb (<i>Passiflorae herba</i>), hop cones (<i>Lupuli flos</i>), valerian root (<i>Valerianaе radix</i>)) 157.5 mg; guaifenesin 200 mg	Teva Czech Industries s.r.o.	Czech Republic
	NOVO-PASSIT	oral solution 100 ml in a bottle; 1 bottle with a measuring cap in a box; 5 ml in a sachet; 30 sachets in a box	1 ml of solution contains: extract for Novo-Passit liquid (<i>Hyperici herba</i> (St. John's wort herb), <i>Passiflorae herba</i> (passionflower herb), <i>Valerianaе radix</i> (valerian root), <i>Crataegi folium cum flore</i> (hawthorn leaves and flowers), <i>Lupuli flos</i> (hop cones), <i>Melissae herba</i> (melissa herb), <i>Sambucus flos</i> (elderberry flowers)) (1:13, extractant – water) 0.0775 g, guaifenesin 0.04 g	Teva Czech Industries s.r.o.	Czech Republic
	QUIET® 05 CM	oral solution; 100 ml in a bottle; 1 bottle with a dosing cup/dosing cup in a pack	1 ml of solution contains: complex sedative extract, thick from a mixture of hawthorn inflorescences (<i>Crataegi folium cum flore</i>), hop cones (<i>Lupuli flos</i>), St. John's wort herb (<i>Hyperici herba</i>), lemon balm leaves (<i>Melissae folium</i>), passionflower herb (<i>P assiflorae herba</i>), black elderberry flowers (<i>Sambucus flos</i>), valerian roots (<i>Valerianaе radix</i>) (2–4:1), extractant 30 % ethanol – 77.5 mg; guaifenesin in terms of 100 % substance – 40 mg	JSC "Farmak"	Ukraine

Continue of Table 1

№	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
	CEDARISTON® CAPSULES	capsules, 10 capsules in a blister; 3 or 6 or 10 blisters in a cardboard box	1 capsule contains dry extract of St. John's wort herb 90 % (Hyperici herba) (5–7:1) [extractant ethanol 60 % (v/v)] 100 mg, dry extract of rhizomes with valerian roots (Rhizoma cum radicebus valerianae) (4–7:1) [extractant ethanol 60 % (v/v)] 50 mg	Pharma Wernigerode GmbH, Esparma Pharma Services GmbH, Advance Pharma GmbH	Germany
	SEDAVIT®	tablets, 10 tablets in a blister; 2 blisters in a cardboard pack	1 tablet contains Sedavit® thick extract in terms of dry matter – 170.0 mg, vitamin B6 (pyridoxine hydrochloride in terms of 100 % substance) – 3.0 mg, vitamin PP (nicotinamide in terms of 100 % substance) – 15.0 mg; 1 g of Sedavit® thick extract contains: flavonoids extracted with ethanol 35 % (1:4.5) from a mixture of: rhizomes with valerian roots (2 parts), hawthorn fruits (2 parts), St. John's wort herb (1 part), peppermint leaves (2 parts), hop cones (2 parts) – not less than 0.01 g (in terms of dry matter and rutin)	PJSC "Kyivmedpreparat"	Ukraine
	SEDAVIT®	oral solution in bulk: 100 ml in a glass or polymer bottle; 48 bottles in a cardboard box; in bulk: 100 ml in a glass jar; 48 jars in a cardboard box	Sedavit® liquid extract (Extractum sedaviti fluidum) (extractant – ethanol 35 % v/v) (1:4.5) – 0.94 ml from a mixture of LRS: valerian rhizome with roots (Valerianae Rhizoma cum Radicibus), hawthorn fruits (Crataegi fructus), St. John's wort herb (Hyperici herba), peppermint leaves (Menthae piperitae folium), hop cones (Lupuli flos); pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) – 0.6 mg; nicotinamide (vitamin PP) – 3.0 mg	PJSC "Galychpharm"	Ukraine
	SEDAVIT®	oral solution 100 ml in a glass or polymer bottle; 1 bottle in a pack; 100 ml in a glass jar; 1 jar in a pack; 200 ml in a glass bottle; 1 bottle in a pack	Sedavit® liquid extract (Extractum sedaviti fluidum) (extractant – ethanol 35 % v/v) (1:4.5) – 0.94 ml from a mixture of LRS: valerian rhizome with roots (Valerianae Rhizoma cum Radicibus), hawthorn fruits (Crataegi fructus), St. John's wort herb (Hyperici herba), peppermint leaves (Menthae piperitae folium), hop cones (Lupuli flos); pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) – 0.6 mg; nicotinamide (vitamin PP) – 3.0 mg	PJSC "Galychpharm"	Ukraine
			antidepressants (St. John's wort herb, <i>Hypericum perforatum</i> L.)"		
	DEPRIVIT	film-coated tablets, 60 mg, 10 tablets in a blister; 3 blisters in a pack	1 tablet contains 60 mg of St. John's wort extract 0.5 % (Hypericum perforatum), which corresponds to 0.3 mg of hypericin.	JSC "Kyiv vitamin factory"	Ukraine
	REMOTIV	film-coated tablets, 500 mg; 10 tablets in a blister; 3 or 6 blisters in a cardboard box	1 tablet contains dry extract of St. John's wort herb (Hypericum perforatum L.) (4–7:1) [corresponding to 0.10–0.30 % hypericin, not less than 6.0 % flavonoids and not more than 0.2 % hyperforin; extractant – ethanol 57.9 % (v/v)] – 500 mg.	Max Cellier Zone AG, Interlabor Belp AG, Labor Zollinger AG	Switzerland
	NEUROPLANT	film-coated tablets, 15 tablets in a blister; 1 or 2 blisters in a cardboard box	1 film-coated tablet contains 300 mg of dry extract of St. John's wort herb (Hypericum perforatum L.) (3–7:1) [extractant: methanol 80 % (v/v)]	Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co. KG	Germany

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

End of Table 1

No	Trade name	Dosage form	Composition of active ingredients	Manufacture	Country
		N06BX21 "Other psychostimulants and nootropics (Temgicoluryl)"			
	TRANQUILAR® IC	tablets of 0.3 g, 10 tablets in a blister; 2 blisters in a cardboard pack	1 tablet contains temgicoluril 300 mg (0.3 g)	TDV "Interchem"	Ukraine
	MEBICAR IC	tablets of 0.5 g, 10 tablets in a blister; 1 or 2 blisters in a cardboard pack	1 tablet contains temgicoluril 500 mg (0.5 g)	TDV "Interchem"	Ukraine
	MEBICAR IC	tablets of 0.3 g, 10 tablets in a blister; 2 blisters in a cardboard pack	1 tablet contains temgicoluril 300 mg (0.3 g)	TDV "Interchem"	Ukraine
	MEBICAR- FARKOS	capsules, 300 mg, 12 or 10 capsules in a blister, 2 blisters in a pack	1 capsule contains temgicoluril 300 mg calculated on 100 % dry matter	LLC "Pharmaceutical Company "Farkos"	Ukraine
	ADAPTOL®	500 mg tablets; 10 tablets in a blister; 2 blisters in a pack	1 tablet contains temgicoluril 500 mg	JSC "Olinepharm"	Latvia
	ADAPTOL®	300 mg capsules; 10 capsules in a blister; 2 blisters in a cardboard box	1 capsule contains temgicoluril 300 mg	JSC "Olinepharm"	Latvia
			N07XX "Other nervous system remedies (Glycine)"		
	GLYCINE	sublingual tablets 100 mg, 50 tablets in a blister; 1 blister in a cardboard box	1 sublingual tablet contains glycine 100 mg	"Arpimed" LLC	Republic of Armenia
	GLYCINE	sublingual tablets 100 mg, 10 tablets in a blister; 5 blisters in a cardboard box; 50 tablets in a blister; 1 blister in a cardboard box	1 tablet contains glycine 100 mg	PJSC "Chervona Zirka"	Ukraine
	GLYCINE	sublingual tablets 100 mg, 10 tablets in a blister; 5 blisters in a cardboard box; 50 tablets in a blister; 1 blister in a cardboard box	1 tablet contains glycine 100 mg	PJSC "Chervona Zirka"	Ukraine
	GLYCINE- DARNYTSYA	sublingual tablets 100 mg, 10 tablets in a blister pack; 3 or 6 blister packs in a pack	1 tablet contains glycine (calculated as 100 % dry matter) 100 mg	PJSC "Darnitsa"	Ukraine
	GLYCINE- HEALTH	sublingual tablets 100 mg 10 tablets in a blister; 5 blisters in a cardboard box; 30 tablets in a blister; 1 blister in a cardboard box	1 tablet contains glycine 100 mg	LLC "Zdorovya"	Ukraine
	GLICISED®	100 mg tablets, 10 tablets per blister; 5 blisters per pack	1 tablet contains glycine in terms of 100 % substance 100 mg	PJSC "Kyivmedpreparat"	Ukraine

Table 2 – Structure of the assortment of medicines for the symptomatic management of stress according to the ATC classification

ATC-code	Pharmacotherapeutic group	INN	Number of registered medicines (TN)	
			abs.	share, %
N07XX	Other nervous system remedies	Glycine	6	7,1
N06BX21	Other psychostimulants and nootropics	Temgicoluryl	6	7,1
N06AX25	Other antidepressants	<i>Hypericum perforatum</i> L.	3	3,5
N05CM	Hypnotic and sedatives	<i>Leonurus cardiaca</i> L.	14	16,5
		<i>Melissa officinalis</i> L.	21	24,7
		<i>Passiflora incarnata</i> L.	8	9,4
		<i>Valeriana officinalis</i> L.	20	23,5
		<i>Hypericum perforatum</i> L.	7	8,2
Total			85	100

assortment, while foreign one's account for 22 % (Figure 1).

According to the results, Ukraine is the absolute leader in the production of the herbal medicines for the symptomatic management of stress, which demonstrates the significant potential of domestic pharmaceutical manufacturing in the niche of phytotherapeutic direction. Taking into account the military events of the last four years, this trend is predictable and logical. The most represented Ukrainian manufacturers are JSC "Lubnypharm" (12 %), PJSC Pharmaceutical Factory "Viola" (12 %) and PJSC "Chervona Zirka" (9 %). Their products cover all major ATC groups, especially N05CM "Hypnotic and Sedatives".

Among the importers, the most common European countries: Germany (5 %), the Czech Republic (7 %), and Switzerland (1 %), which supply medicines from groups N05CM and N06AX25 with a high-quality standard, often based on extracts of St. John's wort herb, lemon balm herb and valerian root.

Based on dry valerian root extract and dry lemon balm herb extract, the German manufacturers produces two medicines from the ATC group N05CM "Hypnotics and sedatives": Dormiplant tablets by the Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co., and Carvelis oral drops by the Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, which are indicated not only for nervous excitability but also in the complex treatment of arterial hypertension, stage 1,2.

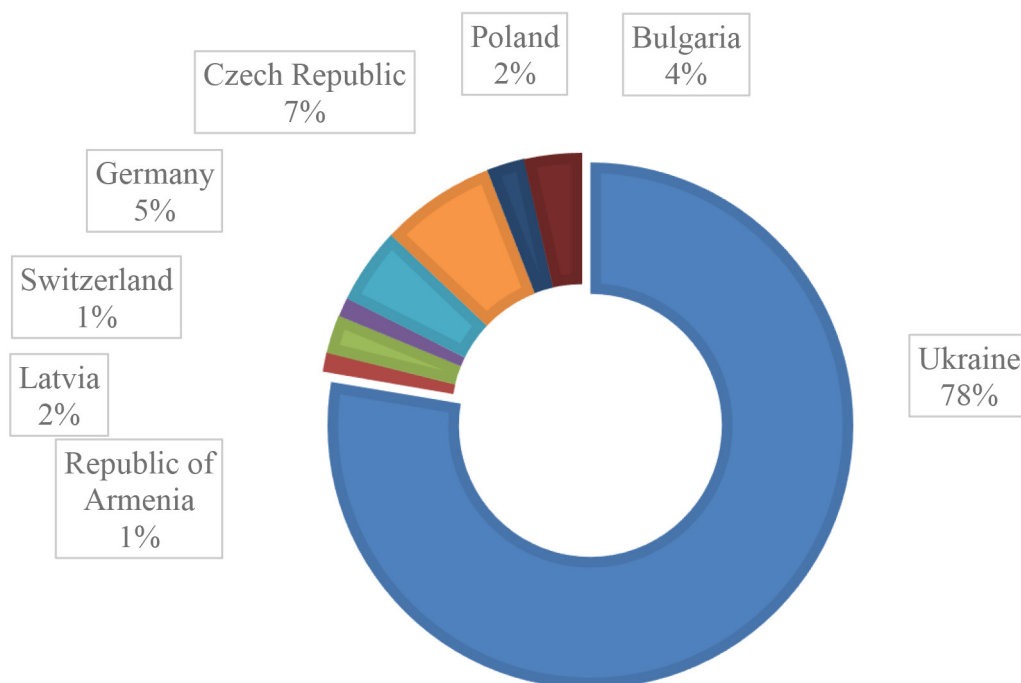


Fig. 1. Diagram of the assortment of medicines for the symptomatic treatment of stress by country of manufacturer

Based on a dry extract of St. John's wort herb, the German manufacturer Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. offers the effective medicine Neuroplant, belonging to the pharmacological group N06AX25 "Other antidepressants". The combined herbal medicine Sedariston® Capsules (N05CM) from the German manufacturer Pharma Wernigerode GmbH is also registered in Ukraine.

The Czech manufacturer Teva Czech Industries s.r.o. offers combined medicines under the trade name Novo-Passit in tablets and oral solution (N05CM "Hypnotics and sedatives").

The Swiss manufacturer Max Zeller Sühne AG introduced the effective mono-herbal medicine Remotiv tablets, based on a dry extract of St. John's wort herb using a unique extraction technology, belonging to the pharmacological group N06AX25 «Other antidepressants» and indicated for mild to moderate depressive disorders.

The Latvian manufacturer JSC "Olainfarm" is represented on the Ukrainian market by two trade names of temgicoluril-based medicines ("Adaptol®", 300 mg and 500 mg, N06BX21), while two Bulgarian manufacturers (JSC "Sopharma" and Adipharm EAD) offer 3 trade names of mono- and combined valerian root extract-based brand medicines (Valerian, Persen®, Persen® Forte).

Combined herbal remedies (N05CM) of Polish manufacturers Fitopharm Klęka S.A. and PPF Hasco-Lek S.A. are represented on the Ukrainian market by two trade names: Vamelan and Compound Sedative Extract.

It should be noted that glycine-based medicines are almost entirely produced by Ukrainian manufacturers, except for one sublingual tablet form of Glycine from the Armenian manufacturer Arpimed LLC.

Thus, based on the recommendations of the Pharmacist's Protocol [10] the Ukrainian market of medicines for the symptomatic treatment of stress is largely formed by domestic manufacturers (78 %), that ensure a wide assortment and economic accessibility of medicines, mainly of herbal origin. The largest number of manufacturers is concentrated in the group N05CM, which includes sedative and hypnotic preparations based on herbs (lemon balm, valerian, St. John's wort, motherwort). Ukraine is represented by a wide range of manufacturers (both state-owned and private) offering different dosage forms: tinctures, tablets, extracts.

European companies, although having fewer TN, supply high-quality medicines, often original ones with a well-established reputation. At the same time, the presence of European companies increases qualitative diversity and consumer confidence in imported products. Such a balance makes it possible to meet both the demand for budget options and the need for original medicines.

The analysis of the medicines by dosage form (Figure 2) demonstrated the predominance of solid dosage forms (63 %), represented by film-coated tablets (21 %), tablets (11 %), sublingual tablets (6 %), capsules (15 %), and herbal raw materials in packs and filter bags (9 %). The remaining medicines are presented

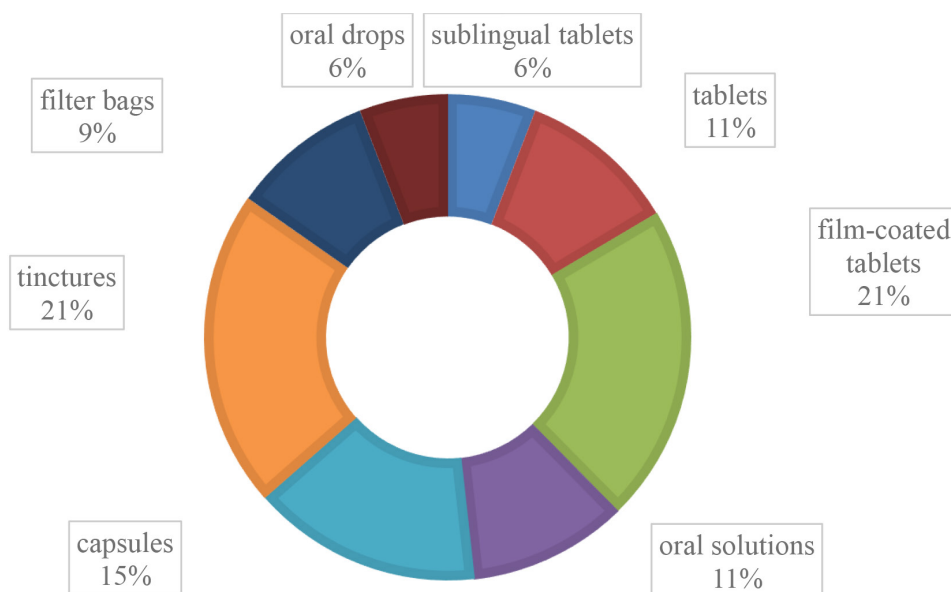


Fig. 2. Diagram of the assortment of medicines for the symptomatic treatment of stress by dosage form

in liquid dosage forms, accounting for 37 % of the assortment, including tinctures (21 %), oral solutions (10 %), and oral drops (6 %).

It should be noted that the most represented dosage form is the tablets. It is characteristic of the glycine-based medicines in particular sublingual tablets, as well as based on St. John's wort herb, valerian root, lemon balm herb and motherwort herb. The leading domestic manufacturers, including JSC "Farmak", JSC "Lubnypharm", PJSC "Kyivmedpreparat", LLC "Pharma Start", as well as some foreign pharmaceutical companies: Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG (Germany), Teva Czech Industries s.r.o. (Czech Republic), Max Zeller Söhne AG (Switzerland) offer medicines for the symptomatic treatment of stress in tablets dosage form.

Capsules represent the second most common dosage form. They are produced both by Ukrainian manufacturers, in particular, JSC "Farmak", PJSC "Chervona Zirka", JE "Sperco Ukraine" (in cooperation with Italy), and by foreign ones: Hasco-Lek S.A. (Poland), Adipharm EAD (Bulgaria). These forms are mainly used in combined herbal remedies with a pronounced sedative effect.

Tinctures and oral solutions, which are a traditional form for herbal raw materials, are mainly concentrated in the domestic segment. The largest number of such products are offered by PJSC "Fitofarm", LLC "Ternopharm", JSC "Lubnypharm", PJSC Pharmaceutical Factory "Viola", and PJSC "Galychpharm". Imported manufacturers in this group include,

in particular, Teva Czech Industries s.r.o., which supplies Novo-Passit medicines.

Herbal blends in filter bags are produced by specialized pharmaceutical enterprises PJSC "Liktravy" and PJSC Pharmaceutical Factory "Viola".

The wide range of presented dosage forms characterizes the production of most Ukrainian manufacturers as flexible and oriented towards a wide consumer segment, ensuring both physical and economic accessibility of medicines for the correction of stress, especially in the difficult times experienced by Ukrainians. Imported manufacturers, although inferior in quantity, supply the pharmaceutical market with original medicines with a high degree of standardization of herbal raw materials.

The next step of our study was the analysis of the pricing policy of OTC-medicines for the symptomatic treatment of stress (Figure 3) [12; 13].

According to the results of the analysis, it was established that prices vary over a wide range – from 13.00 UAH (Motherwort tincture) to 526.92 UAH (Sedistress tablets). The average difference between the minimum and maximum price is about 70–100 UAH; however, for some positions, this indicator is significantly exceeded, indicating high price variability within a single TN.

The price analysis revealed a correlation dependence of the cost of medicines on the dosage form. The obtained data were generalized into three groups: the cheapest medicines (up to 200.00 UAH), the mid-price

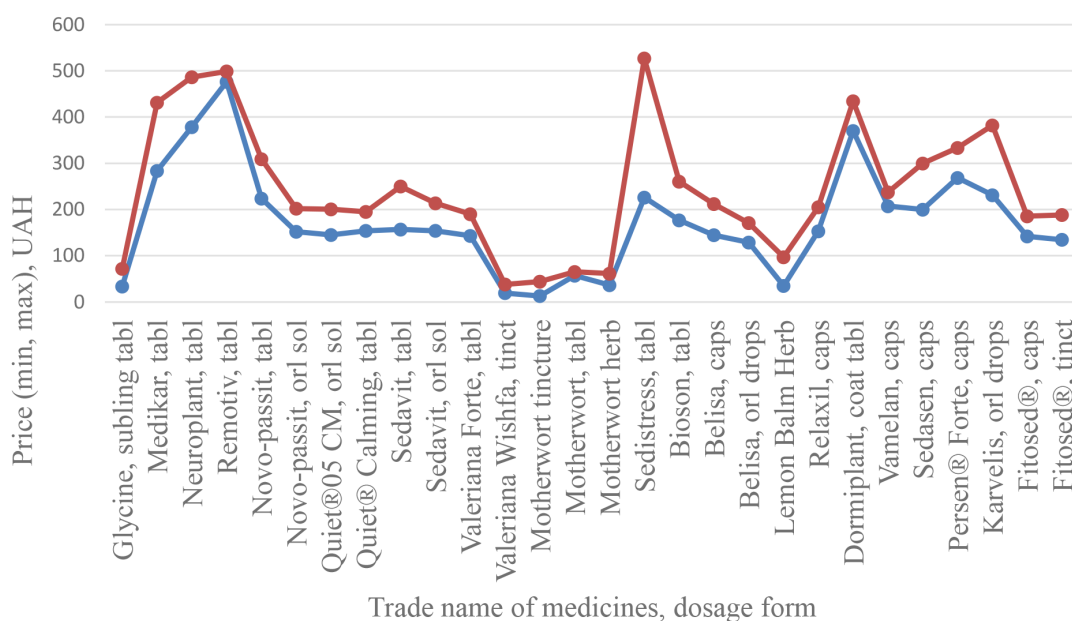


Fig. 3. Diagram of price variability for medicines used in the symptomatic management of stress

category (200.00–300.00 UAH), and high-cost medicines (above 300.00 UAH).

In the first group, tinctures dominated: Motherwort tincture (13.00–44.05 UAH), Valerian Vishpha (19.40–38.00 UAH), Phytosed® (134.70–188.32 UAH). The group with an average price level but high variability included tablets: from budget glycine (33.55 UAH) to Sedavit (154.10–213.56 UAH), Novo-Passit (223.70–309.00 UAH); as well as capsules: Vamelan (207.20–237.30 UAH), Persen® Forte (268.40–333.30 UAH). The mid-price segment includes liquid dosage forms – oral solutions: Novo-Passit (152.00–202.00 UAH), Belisa drops (128.70–170.80 UAH), Carvelis (231.00–382.00 UAH). Expensive medicines included premium imported antidepressants: Remotiv tablets (476.28–498.90 UAH), Neuroplant tablets (378.30–486.30 UAH), Sedistress tablets (225.90–526.92 UAH). Thus, the dosage form significantly affects the final cost, that is tinctures are the most affordable, domestic tablets and capsules belong to the mid-price category, and imported tablet forms to the high-price segment.

There is also a direct correlation between the cost of domestically produced and foreign medicines. The price of medicines produced by Ukrainian manufacturers ranges from 33.00 to 200.00 UAH (Glycine, Motherwort, Valerian, Sedavit, Quait, Belisa). The price of imported TN: Remotiv (Switzerland), Neuroplant and Dormiplant (Germany), Persen® Forte (Bulgaria), Sedistress (Czech Republic) ranges from 225.00 to 526.00 UAH. Thus, imported medicines, despite a similar composition of ingredients, are two times or more expensive than domestically produced ones.

The highest level of price fluctuation was observed for such positions as Sedistress tablets: $\Delta = 301.02$ UAH, Sedavit tablets: $\Delta = 93.20$ UAH, and Bioson tablets: $\Delta = 83.69$ UAH. It can be assumed that such price fluctuations are caused by the presence of a large number of manufacturers of one trade name, innovative production technologies or the consequences of market monopoly.

Thus, the analysis of price policy made it possible to establish that Ukrainian patients have the opportunity to choose medicines for the symptomatic management of stress according to their financial capabilities. The final cost of medicines is significantly influenced by the dosage form, country (domestic or imported), mono-component or combined composition, and degree of standardization of plant raw materials. In general, the market demonstrates a high

degree of accessibility for various social groups and competition between domestic and imported manufacturers, which forms a wide assortment and provides rational pharmaco-economic justification for the choice of medicines.

CONCLUSIONS. 1. The pharmaceutical market of Ukraine includes a wide range of medicinal products of herbal and synthetic origin, both domestic and foreign manufacturers for the correction of stress disorders. It was established that as of 01.09.2025, 85 trade names of non-prescription medicinal products recommended for the symptomatic treatment of stress were registered.

2. Structural analysis of the studied medicinal products according to the ATC classification shows that 85.8 % of the range belong to the subgroup N05 CM "Hypnotic and sedatives".

3. Analysis of the market segment by production characteristic indicates that 78 % of the range is domestic and 22 % is foreign-made.

4. It was established that solids prevail by type of dosage form: film-coated tablets (21 %), tablets (11 %), sublingual tablets (6 %), capsules (15 %), and herbal raw materials in packs and filter bags (9 %). The liquid dosage forms include tinctures (21 %), oral solutions (10 %), and oral drops (6 %).

5. It was determined that the range of drugs is dominated by combined preparations of natural origin – 85.8 % based on dry, thick or liquid extracts of St. John's wort herb, valerian root, motherwort herb, passionflower herb, lemon balm herb.

6. The results can contribute to improving pharmaceutical care, supporting rational drug selection, informing healthcare decision-makers, and enhancing the accessibility of effective and safe sedative medicines for the Ukrainian population under conditions of prolonged psychosocial stress.

AUTHOR CONTRIBUTIONS ACCORDING TO CREDIT:

Cherniashova V.V. – data curation, investigation, resources, writing – review & editing;
Oleshchuk O.M. – conceptualization, project administration, methodology;

Zelenevich Kh. V. – data curation, formal analysis, visualization, writing – original draft;

Pokotylo O. O. – supervision, investigation, methodology, resources, writing – review & editing;

Marchenko A. I. – formal analysis, validation, writing – original draft.

CONFLICT OF INTEREST: None declared.

BIBLIOGRAPHY

1. Kraskov O. Вплив факторів стресу, пов'язаних з війною в Україні, на психічне здоров'я молоді (на прикладі студентів 3–4 курсів Національного університету «Києво-Могилянська академія»). *Психосоматична медицина та загальна практика*. 2024. Т. 9. № 3. С. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.26766/pmgrp.v9i3.522>

2. Матвієнко О. В. Емоційне благополуччя дітей та педагогів в умовах військової агресії. *Освітньо-науковий простір*. 2022. № 3 (2). С. 71–79. DOI: [https://doi.org/10.31392/ONP.2786-6890.3\(2\).2022.08](https://doi.org/10.31392/ONP.2786-6890.3(2).2022.08)

3. Панасенко Е. А. Дослідження стресових станів українського студентства: теоретичні засади та емпіричні результати. *Актуальні проблеми психології розвитку особистості* : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 12–15 травня 2023 р. С. 37–40. URL: <https://enpuir.npu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/41162/Olefirenko%20T.%20O.pdf>

4. Симптоми та синдроми у практичній фармації: Принципи терапії : навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / І. А. Зупанець та ін. ; за ред. І. А. Зупанця, В.П. Черних. 2-ге вид., допов. Харків : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2021. 120 с.

5. Кравцов Д. Р. Поняття стресу та психологічної стійкості в межах різних теоретичних підходів. *Габітус*. 2020. Вип. 18. Т. 1. С. 112–116. DOI: <https://doi.org/10.32843/2663-5208.2020.18.1.20>

REFERENCES

1. Kraskov, O. (2024). Vplyv faktoriv stresu, pov'iazanykh z viinoiu v Ukraini, na psykhične zdorovia molodi (na prykladі studentiv 3–4 kursiv Natsionalnoho universytetu "Kyievo-Mohylianska akademiia") [Influence of war-related stress factors in Ukraine on the mental health of youth]. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 9 (3), 1–14. DOI: <https://doi.org/10.26766/pmgrp.v9i3.522> [in Ukrainian].

2. Matviienko, O. V. (2022). Emotsiine blahopoluchchya ditei ta pedahohiv v umovakh viiskovoi ahresii [Emotional well-being of children and teachers under military aggression]. *Osvitno-naukovyi prostir*, 3 (2), 71–79. DOI: [https://doi.org/10.31392/ONP.2786-6890.3\(2\).2022.08](https://doi.org/10.31392/ONP.2786-6890.3(2).2022.08) [in Ukrainian].

3. Panasenko, E. A. (2023). Doslidzhennia stresovykh staniv ukrainskoho studentstva: teoretychni zasady ta empyrychni rezultaty [Study of stress conditions of Ukrainian students: Theoretical foundations and empirical results]. In *Actual Problems of Personality Development Psychology: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference* (pp. 37–40). Kyiv. Retrieved from: <https://enpuir.npu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/41162/Olefirenko%20T.%20O.pdf> [in Ukrainian].

4. Zupanets, I. A., Popov, S. B., Rudyk, Yu. S., et al. (2021). *Symptomy ta syndromy v praktychnii farmatsii: Pryntsypu terapii* (2nd ed., rev. & exp.). Kharkiv : Publishing House of NPhU "Zoloti Storinky". [in Ukrainian].

5. Kravtsov, D. R. (2020). Poniattia stresu ta psykholohichnoi stiikosti v mezhakh riznykh teoretychnykh pidkhodiv [The concept of stress and psychological resilience in different theoretical approaches]. *Habitus*,

6. Гульбс О. А., Лантух А. П., Лантух І. В. Стрес особистості як психологічне явище у кризових ситуаціях. *Актуальні проблеми психології розвитку особистості* : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 12–15 травня 2023 р. С. 22–24. URL: <https://enpuir.npu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/41162/Olefirenko%20T.%20O.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

7. Про затвердження протоколів фармацевта. Протокол фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта «Симптоматичне лікування стресу» : наказ МОЗ України від 05.01.2022 р. № 7 URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05012022--7-pro-zatverdzhennja-protokoliv-farmacevta>

8. Глуценко О. М. Дослідження асортименту снодійних та седативних лікарських засобів, що містять компоненти рослинного походження, в Україні. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 4. Р. 35–47. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.4.13738>

9. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&lpage=1&atscode=N05CM>

10. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua>.

11. ATC/DDD Index 2025. URL: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

12. Apteki.ua. URL: <https://apteki.ua/uk>

13. Tabletki.ua. URL: <https://tabletki.ua/uk/>

18 (1), 112–116. <https://doi.org/10.32843/2663-5208.2020.18.1.20> [in Ukrainian].

6. Hulbs, O. A., Lantukh, A. P., & Lantukh, I. V. (2023). Stres osobystosti yak psykholohichne yavyshe u kryzovykh sytuatsiiakh [Personal stress as a psychological phenomenon in crisis situations]. In *Actual Problems of Personality Development Psychology: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference* (pp. 22–24). Kyiv. Retrieved from: <https://enpuir.npu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/41162/Olefirenko%20T.%20O.pdf> [in Ukrainian].

7. Ministry of Health of Ukraine. (2022). *Order № 7 dated January 5, 2022: On approval of pharmacist's protocols. Pharmacist's protocol for dispensing non-prescription medicines "Symptomatic treatment of stress"*. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05012022--7-pro-zatverdzhennja-protokoliv-farmacevta> [in Ukrainian].

8. Hlushchenko, O. M. (2023). Doslidzhennia asortymentu snodijnykh ta sedatyvnykh likarskykh zasobiv, shcho mistiat komponenty roslynnoho pokhodzhennia v Ukraini [Study of the assortment of herbal hypnotic and sedative medicines in Ukraine]. *Pharmaceutical Journal*, (4), 35–47. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.4.13738> [in Ukrainian].

9. State Register of Medicines of Ukraine. Retrieved from: <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&lpage=1&atscode=N05CM> [in Ukrainian].

10. Compendium. Likarski preparaty [Compendium. Medicines]. Retrieved from: <https://compendium.com.ua> [in Ukrainian].

11. ATC/DDD Index 2025. Retrieved from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

12. Apteki.ua. Retrieved from: <https://apteki.ua/uk> [in Ukrainian].

13. Tabletki.ua. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/> [in Ukrainian].

Адреса для листування: pokotylo@tdmu.edu.ua

В. В. Черняшова¹, О. М. Олещук¹, Х. В. Зеленевиц¹,
О. О. Покотило¹, А. І. Марченко^{1,2}

¹ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

² ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ СТРЕСУ

Резюме

Вступ. В Україні проблема стресу є надзвичайно актуальною у зв'язку зі складними соціальними, економічними та психологічними реаліями, що спричинені воєнним конфліктом, що триває, та його довгостроковими наслідками. Одним із найпоширеніших підходів до профілактики та симптоматичного лікування станів, пов'язаних зі стресом, є використання седативних, снодійних або ноотропних препаратів, зокрема рослинного походження, що мають м'яку дію та відносно низьку частоту побічних реакцій.

Метою дослідження є аналіз українського фармацевтичного ринку безрецептурних препаратів, що використовуються для симптоматичного лікування стресу.

Методи дослідження. У дослідженні використано дані з Державного реєстру лікарських засобів України, Протоколу фармацевта «Симптоматичне лікування стресу», онлайн-компендіуму, ресурсів «Apteki.ua», «Tabletki.ua».

Результати й обговорення. Результати дослідження показують, що станом на 1 вересня 2025 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 85 торгових найменувань безрецептурних препаратів, рекомендованих для симптоматичного лікування стресових розладів. Структурний аналіз за АТС-класифікацією показує, що 85,8 % асортименту належить до підгрупи N05 CM «Снодійні та седативні засоби». Аналіз сегмента ринку за країною-виробником показує, що 78 % асортименту – вітчизняного та 22 % – іноземного виробництва. Встановлено, що за типом лікарської форми переважають тверді лікарські форми: таблетки, вкриті плівковою оболонкою (21 %), таблетки (11 %), сублінгвальні таблетки (6 %), капсули (15 %), лікарські збори та фільтр-пакети (9 %). Рідкі лікарські форми включають настоянки (21 %), розчини для перорального застосування (10 %) та краплі для перорального застосування (6 %). Визначено, що в асортименті ОТС-препаратів переважають комбіновані засоби природного походження – 85,8 % на основі сухих, густих або рідких екстрактів трави звіробою, кореня валеріани, трави пустирника, трави пасифлори та трави меліси.

Висновки. Отримані дані можуть бути використані для оптимізації фармацевтичної допомоги, покращення раціонального вибору лікарських засобів і оптимізації процесів ухвалення рішень у сфері охорони здоров'я щодо лікування стресу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стресові розлади; безрецептурні лікарські засоби; АТХ-класифікація; лікарські форми; фармацевтичний ринок.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2025

Стаття прийнята 03.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



Р. Д. Левчук
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ORCID: 0009-0007-2134-4506

АСПАРТАТАМІНОТРАНСФЕРАЗНА АКТИВНІСТЬ СИРОВАТКИ КРОВІ В ДИНАМІЦІ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ, УСКЛАДНЕНОЇ ГОСТРОЮ КРОВОВТРАТОЮ

Вступ. Травма є однією із провідних причин смертності та захворюваності в усьому світі. Натепер вважають, що зростання аспартатамінотрансферазної (АсАТ) активності сироватки крові пов'язане із системними розладами, відмінними від паренхіматозних захворювань печінки. Однак вплив механічної травми різної локалізації та гострої крововтрати на динаміку аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові вивчений не досить, що потребувало спеціального дослідження.

Мета дослідження – з'ясувати аспартатамінотрансферазну активність сироватки крові в динаміці черепно-мозкової травми (ЧМТ), тупої травми живота (ТТЖ) та скелетної травми (СКТ), ускладненої гострою крововтратою.

Методи дослідження. Експерименти проведено на статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар. В умовах тіопентало-натрієвого наркозу в щурів моделювали черепно-мозкову травму, тупу травму живота та скелетну травму, стандартизовані за величиною летальності. В окремих групах щурів додатково моделювали гостру крововтрату в обсязі 1,5 % від маси тіла. Щурів виводили з експерименту через 3, 7, 14, 21 та 28 днів посттравматичного періоду. У сироватці крові визначали аспартатамінотрансферазну активність сироватки крові.

Результати й обговорення. Моделювання ізольованої черепно-мозкової травми, тупої травми живота та скелетної травми супроводжується посиленням системної мембранопатії, що супроводжується суттєвим зростанням порівняно з контролем аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові впродовж періоду ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби. За умов тупої травми живота показник суттєво більший порівняно з іншими дослідними групами через 7, 14, 21 та 28 днів посттравматичного періоду. Ускладнення модельованих травм гострою крововтратою в кількості 1,5 % від маси тіла порівняно з контрольною групою спричиняє статистично значуще збільшення аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові порівняно із травмованими щурами із самою травмою: після черепно-мозкової травми й гострої крововтрати – через 3, 7, 21 та 28 днів посттравматичного періоду, після тупої травми живота й гострої крововтрати – у всі строки посттравматичного періоду, після скелетної травми й гострої крововтрати – через 3–21 добу. Починаючи від 7-ї доби експерименту аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові суттєво більша на тлі тупої травми живота й гострої крововтрати порівняно з іншими дослідними групами.

Висновки. Механічна травма різної локалізації зумовлює суттєве зростання аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові в період ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби, яке суттєво поглиблюється за умов додаткової гострої крововтрати й переважає в щурів із тупою травмою живота.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: черепно-мозкова травма; тупа травма живота; скелетна травма; гостра крововтрата; аспартатамінотрансфераза.

ВСТУП. Травма є однією із провідних причин смертності та захворюваності в усьому світі. Особливістю сучасної травми мирного і воєнного часу є зростанням частоти поєднаних і множинних уражень, ускладнених гострою крововтратою, які характеризуються розвитком травматичної хвороби з тяжким перебігом і високою летальністю [1; 2]. Відкритим залишається пошук маркерів травматичних ушкоджень, які дозволили б своєчасно визначити тяжкість травми,

моніторувати її перебіг і контролювати ефективність лікування.

Одним із провідних механізмів перебігу травматичної хвороби в пацієнтів з політравмою є оксидативний стрес (далі – ОС) та системна реакція організму на запалення (далі – СРЗ), які виникають з моменту травми внаслідок безпосереднього пошкодження тканин і органів. Унаслідок розвитку гіпоксії ОС поглиблюється в місці ураження та поступово охоплює тканини й органи, віддалені від місця безпосереднього пошкодження, з ураженням органел, що спричиняє

другу хвилю агресії у критично травмованих пацієнтів [3]. Вторинні ураження тканин і внутрішніх органів, зумовлені ОС і СРЗ, нерідко протікають тяжче, ніж основна травма [4].

До біохімічних маркерів травматичної хвороби, які корелюють з балом тяжкості травми, встановленої за шкалою тяжкості пошкоджень – ISS (The Injury Severity Score), належить креатинін, сечовина крові, печінкові ферменти: аланін- і аспартатамінотрансфераза (далі – АлАТ; АсАТ) та лужна фосфатаза [5].

Печінкові ферменти АлАТ та АсАТ зазвичай використовують для оцінювання активності печінки в людей з патологією гепатобіліарної системи [6]. Більшість АлАТ міститься в цитоплазмі гепатоцитів, а підвищена активність ферменту у крові свідчить про паренхіматозне захворювання печінки зі специфічними порушеннями функції. АсАТ, з іншого боку, виявляють не тільки у тканинах печінки, але й у тканинах мозку, серця, нирок і скелетних м'язів. У зв'язку із цим уважають, що зростання АсАТ-активності сироватки крові пов'язане із системними розладами, відмінними від паренхіматозних захворювань печінки, як-от ішемічно-реперфузійне пошкодження, підвищений ОС та метаболічні порушення [7]. Збільшення АсАТ-активності сироватки крові в разі травми спостерігали як в умовах експериментальної травми [8], так і у клініці [9].

Однак вплив механічної травми різної локалізації та гострої крововтрати на динаміку АсАТ-активності сироватки крові вивчений не досить, що потребувало спеціального дослідження.

Мета роботи – з'ясувати АсАТ-активність сироватки крові в динаміці черепно-мозкової травми (далі – ЧМТ), тупої травми живота (далі – ТТЖ) та скелетної травми (далі – СКТ), ускладненої гострою крововтратою.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на 316 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–220 г, відібраних випадковим методом із віварію Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Усі експерименти із завдання травм виконували під тіопентало-натрієвим наркозом ($40 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$). У дослідній групі 1 моделювали ЧМТ, у дослідній групі 2 – ТТЖ, у дослідній групі 3 – СКТ. ЧМТ у щурів викликали шляхом нанесення однократного дозованого удару по черепу з енергією $0,375 \text{ Дж}$ [10]. ТТЖ моделювали шляхом нанесення однократного

дозованого удару в епігастральну ділянку з енергією $0,177 \text{ Дж} \cdot \text{см}^{-2}$ [11]. Для моделювання СКТ щурам наносили дозований механічний удар по кожному стегну з енергією $0,637 \text{ Дж}$, який викликав закритий перелом стегнових кісток [11]. У дослідних групах 4, 5 та 6 щурам із ЧМТ, ТТЖ та СКТ додатково викликали гостру крововтрату в кількості 1,5 % від маси тіла шляхом пересікання стегнової вени. Об'єм крововтрати визначали гравіметричним методом. Гемостаз забезпечували шляхом накладання лігатури.

Через 3, 7, 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду в умовах наркозу щурів дослідних груп виводили з експерименту методом тотального кровопускання із серця. У сироватці крові щурів, які вижили, визначали АсАТ-активність уніфікованим методом для аналізатора біохімічного “Humalyzer 2000” та виражали в $\text{Од} \cdot \text{л}^{-1}$. Щурів контрольної групи тільки наркотизували й виводили з експерименту через 14 діб посттравматичного періоду.

Усі експерименти виконували з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які були ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) та узгоджені з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), а також висновку комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України № 82 від 3 вересня 2025 р.

Статистичний аналіз цифрових результатів виконували з використанням програмного пакету “STATISTICA 10.0” (“StatSoft Inc.” (США)), серійний номер диска ВХХR303F737429FA-8. Розраховували медіану (Me), нижній і верхній квартилі (LQ, UQ), які представлені в таблицях. З метою оцінювання ступеня відхилення АлАТ-активності сироватки крові у травмованих щурів під впливом гострої крововтрати розраховували середнє відношення індивідуальних величин показника травмованих щурів з гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати. Вірогідність відмінностей оцінювали за непараметричним критерієм Манна – Вітні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження показали (табл. 1), що за умов модельованих травм різної локалізації АсАТ-активність сироватки крові в усі строки

посттравматичного періоду була статистично вірогідно більшою, ніж у контролі ($p < 0,05$). За умов ЧМТ показник зазнавав коливальних змін з першим підвищенням через 3 доби експерименту (на 58,2 %, $p < 0,05$) та другим через 14 діб – на 53,8 % ($p < 0,05$). Надалі показник знижувався, ставав на 25,6 % меншим порівняно з результатом 14-ї доби ($p < 0,05$), проте залишався на 14,4 % більшим, ніж у контролі.

За умов ТТЖ АсАТ-активність сироватки крові порівняно з контролем поступово зростала. Через 7 діб посттравматичного періоду показник перевищив рівень контролю на 99,0 % ($p < 0,05$), залишався на такому ж рівні до 14-ї доби експерименту ($p > 0,05$). Починаючи із 21-ї доби посттравматичного періоду показник знижувався, через 28 діб ставав на 27,0 % меншим порівняно з результатом 14-ї доби ($p < 0,05$), проте на 45,6 % перевищував результат контрольної групи ($p < 0,05$).

За умов СКТ АсАТ-активність сироватки крові теж змінювалася хвилеподібно, з першим підвищенням через 3 доби посттравматичного періоду (на 66,6 %, $p < 0,05$). Далі показник знижувався і через 7 та 14 діб ставав істотно меншим порівняно з результатом 3-ї доби посттравматичного періоду (відповідно на 23,5 та 27,8 %, $p < 0,05$). Через 21 добу експерименту відмічали повторне зростання величини показника (на 26,3 % порівняно з результатом 14-ї доби та

на 51,9 % порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)). До 28-ї доби показник знижувався (на 13,9 % порівняно з результатом 21-ї доби, $p < 0,05$), проте залишався на 30,9 % більшим порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що через 3 доби посттравматичного періоду відмінності АсАТ-активності сироватки крові між цими групами були статистично незначущими ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Проте через 7, 14 та 21 добу показник виявився статистично вірогідно більшим у дослідній групі 2 порівняно з дослідними групами 1 і 3: через 7 діб – відповідно на 49,9 % ($p_{1-2} < 0,05$) та 56,0 % ($p_{2-3} < 0,05$); через 14 діб – відповідно на 29,7 % ($p_{1-2} < 0,05$) та на 56,5 % ($p_{2-3} < 0,05$); через 21 добу – відповідно на 34,4 % ($p_{1-2} < 0,05$) та на 17,4 % ($p_{2-3} < 0,05$). Через 28 діб посттравматичного періоду АсАТ-активність сироватки крові переважала в дослідних групах 2 і 3 порівняно з дослідною групою 1 – відповідно на 27,2 % ($p_{1-2} < 0,05$) та на 14,4 % ($p_{1-3} < 0,05$).

За умов ускладнення механічних травм різної локалізації гострою крововтратою в кількості 1,5 % від маси тіла (табл. 2) АсАТ-активність сироватки крові теж у всі строки посттравматичного періоду суттєво перевищувала рівень контролю ($p < 0,05$). За умов ЧМТ й гострої крововтрати показник досягав максимуму вже через 3 доби посттравматичного періоду (на 69,4 %, $p < 0,05$), залишався на такому ж рівні до 14-ї доби

Таблиця 1 – Аспартатамінотрансферазна активність сироватки крові ($\text{Од} \cdot \text{л}^{-1}$) після моделювання черепно-мозкової травми, тупої травми живота та скелетної травми ((Ме (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Група щурів	Термін обстеження				
	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба	21-ша доба	28-ма доба
Контроль	135,8 (118,0; 140,7)				
Група 1 ЧМТ	214,9* (202,3; 220,0) $n = 9$	180,2* ³ (170,2; 198,4) $n = 9$	208,9* (196,5; 224,6) $n = 9$	180,2* ³ (164,6; 198,2) $n = 9$	155,4* ^{3,7,14,21} (150,0; 164,2) $n = 9$
Група 2 ТТЖ	224,0* ³ (214,9; 238,3) $n = 8$	270,2* ³ (265,6; 281,2) $n = 8$	271,0* ³ (268,4; 281,2) $n = 7$	242,2* ^{7,14} (227,8; 250,7) $n = 7$	197,7* ^{3,7,14,21} (181,2; 210,8) $n = 7$
Група 3 СКТ	226,3* (216,5; 231,8) $n = 9$	173,2* ³ (168,4; 180,4) $n = 9$	163,3* ³ (149,7; 183,0) $n = 8$	206,3* ^{7,14} (193,9; 219,1) $n = 8$	177,7* ^{3,21} (168,3; 188,3) $n = 8$
p_{1-2}	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{1-3}	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
p_{2-3}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

- * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$).
- ^{3, 7, 14, 21} – відмінності стосовно результату 3, 7, 14 та 21 доби статистично вірогідні ($p < 0,05$).
- p_{1-2} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 2.
- p_{1-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 1 і 3.
- p_{2-3} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 2 і 3.

Таблиця 2 – Вплив гострої крововтрати на аспартатамінотрансферазну активність сироватки крові ($\text{Од} \cdot \text{л}^{-1}$) після моделювання черепно-мозкової травми, тупої травми живота та скелетної травми ((Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній квантилі)

Група щурів	Термін обстеження				
	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба	21-ша доба	28-ма доба
Інтактні	135,8 (118,0; 140,7)				
Група 4 ЧМТ + крововтрата	230,0 [#] (225,6; 242,8) <i>n</i> = 9	246,6 [#] (238,4; 252,8) <i>n</i> = 9	230,6 [*] (223,6; 237,7) <i>n</i> = 8	214,9 ^{##3,7,14} (203,3; 221,3) <i>n</i> = 8	180,3 ^{##3,7,14,21} (172,2; 192,8) <i>n</i> = 8
Група 5 ТТЖ + крововтрата	268,3 [#] (261,1; 281,0) <i>n</i> = 8	315,7 ^{##3} (302,6; 318,3) <i>n</i> = 8	323,8 ^{##3} (290,2; 341,6) <i>n</i> = 8	297,1 ^{##7} (281,1; 301,8) <i>n</i> = 6	232,6 ^{##3,7,14,21} (221,6; 243,6) <i>n</i> = 6
Група 6 СКТ + крововтрата	239,3 [#] (233,1; 242,9) <i>n</i> = 8	267,7 ^{##3} (262,7; 287,9) <i>n</i> = 8	210,0 ^{##3,7} (202,5; 226,6) <i>n</i> = 8	243,2 ^{##7,14} (228,5; 253,5) <i>n</i> = 7	202,4 ^{##3,7} (187,8; 229,6) <i>n</i> = 7
p_{4-5}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p_{4-6}	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
p_{5-6}	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

1. * – відмінності стосовно контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$).
2. # – відмінності стосовно травмованих щурів без гострої крововтрати статистично вірогідні ($p < 0,05$).
3. p_{4-5} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 5.
4. p_{4-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 6.
5. p_{5-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 5 і 6.

($p > 0,05$), а далі знижувався, через 28 дів посттравматичного періоду ставав суттєво меншим, порівняно з усіма попередніми термінами експерименту, проте залишався на 32,7 % більшим від рівня контролю ($p < 0,05$).

Моделювання ТТЖ й гострої крововтрати спричиняло поступове зростання АсАТ-активності сироватки крові з максимумом через 7–14 дів експерименту (у 2,32 та 2,38 раза, $p < 0,05$). Далі показник знижувався. Через 28 дів посттравматичного періоду показник ставав статистично вірогідно меншим порівняно з результатом усіх попередніх термінів експерименту ($p < 0,05$) та на 71,3 % перевищував рівень контролю ($p < 0,05$).

На тлі СКТ та гострої крововтрати показник змінювався хвилеподібно з першим максимумом через 7 дів посттравматичного періоду (на 97,1 %, $p < 0,05$). Через 14 дів показник знижувався – на 21,6 % порівняно з результатом попереднього терміну експерименту ($p < 0,05$). Через 21 добу посттравматичного періоду відмічали повторне підвищення величини досліджуваного показника, який на 79,1 % перевищив рівень контролю ($p < 0,05$). Через 28 дів показник знижувався, проте залишався на 49,0 % більшим від контролю ($p < 0,05$).

Порівняння дослідних груп показало, що в усі терміни посттравматичного періоду АсАТ-активність сироватки крові була статистично вірогідно більшою у групі щурів із ТТЖ й гострою крововтратою, порівняно

з іншими дослідними групами ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$). Привертає увагу той факт, що через 7 і 21 добу експерименту за умов СКТ й гострої крововтрати, у період найбільшого зростання АсАТ-активності сироватки крові показник виявився суттєво більшим порівняно із групою щурів із ЧМТ і гострою крововтратою (відповідно на 8,6 та 13,2 %, $p_{1-3} < 0,05$).

Порівняно із групою щурів, яким нанесли механічні травми без гострої крововтрати, на тлі ЧМТ й гострої крововтрати АсАТ-активність сироватки крові виявилася статистично вірогідно більшою через 3, 7, 21 та 28 дів посттравматичного періоду (відповідно на 7,0, 36,8, 19,2 та 16,0 %, $p < 0,05$); на тлі ТТЖ й гострої крововтрати – у всі терміни експерименту (відповідно на 19,7, 16,8, 19,4, 22,7 та 17,6 %, $p < 0,05$), на тлі СКТ та гострої крововтрати – через 3, 7, 14 та 21 добу експерименту (відповідно на 7,6, 54,6, 28,6 та 17,9 %, $p < 0,05$).

Аналіз середнього відношення індивідуальних величин аспартатамінотрансферазної активності сироватки крові травмованих щурів із гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати (табл. 3) показав, що через 3 доби посттравматичного періоду показник виявився статистично вірогідно більшим у дослідній групі 5, порівняно з дослідними групами 4 і 6 (відповідно на 12,1 %, $p_{4-5} < 0,05$, та на 11,1 %, $p_{5-6} < 0,05$). Через

7 діб показник переважав у дослідній групі 6 порівняно з дослідними групами 4 і 5 (відповідно на 13,1 %, $p_{4-6} < 0,05$, та на 32,5 %, $p_{5-6} < 0,05$). Аналогічно показник був більшим у дослідній групі 6 і через 14 діб посттравматичного періоду порівняно з дослідною групою 4 – на 17,3 %, $p_{4-6} < 0,05$). Через 21 і 28 діб посттравматичного періоду відмінності між дослідними групами 4, 5 і 6 були статистично невірогідними ($p_{4-5} > 0,05$, $p_{4-6} > 0,05$, $p_{5-6} > 0,05$).

Отримані результати вказують на те, що під впливом механічної травми, незалежно від локалізації, у піддослідних щурів виникає синдром цитолізу. Свідченням цього є зростання в сироватці крові АсАТ-активності. Відомо, що АсАТ присутня в багатьох органах, окрім печінки, включаючи мозок, серце, нирки та скелетні м'язи [12]. Автори зазначають, що відносна активність АсАТ в різних тканинах і клітинах така: 7 800 – у серці, 7 100 – у печінці, 5 000 – у скелетних м'язах, 4 500 – у нирках, 2 500 – у мозку, 1 400 – у підшлунковій залозі, 700 – у селезінці, 500 – у легенях, 40 – в еритроцитах. У зв'язку із цим зростання АсАТ-активності сироватки крові може виникати за широкого спектра позапечінкових захворювань, як-от гострий коронарний синдром, інфаркт нирки, інфаркт головного мозку, рабдоміоліз, тромбоемболія легеневої артерії та гемоліз [13], зокрема й після травми [14]. Такі порушення пов'язують із системним впливом травми на організм [15]. Тому можна припустити, що підвищення АсАТ-активності сироватки крові

внаслідок модельованих травм зумовлене вторинним ураженням внутрішніх органів, що є характерною ознакою травматичної хвороби. У його основі лежить посттравматична запальна реакція в периферичних органах, особливо в печінці [16], яку спричиняє збільшення експресії білків гострофазової відповіді, хемокінів і медіаторів запалення, а також накопиченням макрофагів та клітин у стадії апоптозу й некрозу [17].

У динаміці АсАТ-активність сироватки крові під впливом ЧМТ і СКТ змінюється фазово з першим періодом підвищення через 3 доби посттравматичного періоду й другим через 14 та 21 добу. Водночас після нанесення ТТЖ показник поступово зростає протягом 7–14 діб, далі знижується, не досягаючи рівня контролю. Приверта увагу той факт, що через 7, 14 та 21 добу посттравматичного періоду у групі щурів із ТТЖ АсАТ-активність сироватки крові суттєво більша, ніж в інших дослідних групах. Отримані результати, імовірно, зумовлені безпосереднім механічним пошкодженням органів черевної порожнини, передусім – печінки та кишок, що може спричинити реактивне запалення печінки та гостре шлунково-кишкове ураження. Якщо механічний вплив на печінку закономірно спричиняє підвищення АсАТ-активності сироватки крові [18], то механічне ураження кишок відносять до ключового механізму системних порушень в організмі й одного із ключових чинників розвитку синдрому поліорганної дисфункції [19]. Травма живота може спричинити швидкі та глибокі

Таблиця 3 – Динаміка середнього відношення індивідуальних величин аспаратамінотрансферазної активності сироватки крові травмованих щурів із гострою крововтратою в обсязі 1,5 % від маси тіла до середньої величини травмованих щурів без крововтрати ((Me (LQ; UQ)) – медіана (нижній і верхній кuartилі))

Група щурів	Термін обстеження				
	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба	21-ша доба	28-ма доба
Група 4 ЧМТ + крововтрата	1,07 (1,05; 1,13)	1,37 (1,32; 1,40)	1,10 (1,07; 1,14)	1,19 (1,13; 1,23)	1,16 (1,11; 1,24)
Група 5 ТТЖ + крововтрата	1,20 (1,17; 1,25)	1,17 (1,12; 1,18)	1,14 (1,00; 1,26)	1,23 (1,16; 1,25)	1,18 (1,12; 1,23)
Група 6 СКТ + крововтрата	1,08 (1,06; 1,12)	1,55 (1,52; 1,66)	1,29 (1,24; 1,39)	1,18 (1,11; 1,23)	1,14 (1,06; 1,29)
p_{4-5}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p_{4-6}	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p_{5-6}	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

1. p_{4-5} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 5.
2. p_{4-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 4 і 6.
3. p_{5-6} – вірогідність відмінностей між дослідними групами 5 і 6.

зміни у складі кишкової мікробіоти з активацією імунної відповіді слизової оболонки. Усе це сприяє бактеріальній транслокації, сепсису та поглибленню вторинного поліорганного ураження. Подібні результати були отримані в наших попередніх дослідженнях після моделювання СКТ і ЧМТ [20].

Додаткова гостра крововтрата на тлі механічних травм різної локалізації сприяє посиленню синдрому цитолізу. Так, ускладнення ЧМТ гострою крововтратою призводило до статистично вірогідно більшого зростання АсАТ-активності сироватки крові порівняно з моделюванням самої ЧМТ через 3, 7, 21 та 28 діб посттравматичного періоду, після ТТЖ й гострої крововтрати показник перевищував групу щурів із самою ТТЖ в усі терміни посттравматичного періоду, після моделювання СКТ та гострої крововтрати показник більший через 3, 7, 14 та 21 добу. Привертає увагу той факт, що на тлі ТТЖ гостра крововтрата супроводжувалася суттєво більшою АсАТ-активністю сироватки крові порівняно з іншими дослідними групами.

Отже, гостра крововтрата через зменшення об'єму крові, що циркулює, стимуляції симпатико-адреналової системи зі спазмом прекапілярних сфінктерів, передусім шкіри та шлунково-кишкового тракту, призводить до зниження перфузії внутрішніх органів, що поглиблює гіпоксію, посилює процеси ліпідної пероксидації та ОС. Унаслідок цього руйнування зазнають насамперед клітинні й субклітинні мембрани із втратою функції та виходом цитоплазматичних ферментів у кровеносне русло. Зважаючи на те, що АсАТ міститься не тільки в цитоплазмі, але й у мітохондріях [21], можна припустити, що гостра крововтрата поглиблює вторинне ураження тканин і органів, спричиняє пошкодження мембран органел, насамперед мітохондрій. Мітохондріальна дисфункція сприяє посиленню процесів ліпопероксидації, що замикає чергове «хибне» патологічне коло, яке веде до поглиблення поліорганної дисфункції.

Знову ж, на тлі ТТЖ й гострої крововтрати АсАТ-активність сироватки крові виявилася суттєво більшою, порівняно з іншими дослідними групами. Отже, поглиблення патологічного процесу, спричиненого додатковим моделюванням гострої крововтрати на тлі ТТЖ, зумовлює більші системні порушення в організмі, що підтверджує відоме положення про те, що шлунково-кишковий тракт є не лише органом-мішенню, який пошкоджується внаслідок травми, але й органом-«тригером»,

який посилює травму [22]. Тригерну роль ТТЖ й крововтрати в посиленні АсАТ-активності сироватки крові відмічають вже із 3-ї доби посттравматичного періоду, коли суттєво більшим виявилось середнє відношення індивідуальних величин показника травмованих щурів із гострою крововтратою до середньої величини травмованих щурів без крововтрати. Цей показник відображає ступінь зростання АсАТ-активності сироватки крові, не залежить від його рівня без крововтрати й об'єктивно характеризує збушливий вплив стандартизованої крововтрати. Однак через 7 і 14 діб показник стає суттєво більшим на тлі СКТ та гострої крововтрати порівняно з іншими дослідними групами, що свідчить про вирішальну роль крововтрати у стимулюванні вторинних уражень за умов тяжкої механічної травми. Як видно з отриманих нами результатів, у пізній період травматичної хвороби (21-ша – 28-ма доба) вплив гострої крововтрати на ступінь зростання АсАТ-активності сироватки крові був практично однаковим у всіх дослідних групах і не залежав від локалізації травми. Отже, у цей період сукупність вторинних уражень, ініційованих травмою і крововтратою відразу після травми, є панівною у визначенні характеру й глибини системної мембранопатії, яка зумовлює надходження цитоплазматичного ферменту АсАТ в системний кровотік.

Отримані результати мають вагоме практичне значення, оскільки виділяють ТТЖ з-поміж інших стандартизованих за рівнем смертності в гострий період травм як травму, для якої характерний найбільший системний вплив на організм з додатковим вторинним ураженням тканин і внутрішніх органів, а також гостру крововтрату як чинник поглиблення системної мембранопатії, особливо в період ранніх проявів травматичної хвороби.

ВИСНОВКИ. 1. Моделювання ізольованої ЧМТ, ТТЖ та СКТ супроводжується посиленням системної мембранопатії, що супроводжується суттєвим зростанням порівняно з контролем АсАТ-активності сироватки крові впродовж періоду ранніх і пізніх проявів травматичної хвороби. За умов ТТЖ показник суттєво більший порівняно з іншими дослідними групами через 7, 14, 21 та 28 діб посттравматичного періоду.

2. Ускладнення модельованих травм гострою крововтратою в кількості 1,5 % від маси тіла порівняно з контрольною групою зумовлює статистично значуще збільшення

АСАТ-активності сироватки крові порівняно із травмованими щурами із самою травмою: після ЧМТ й гострої крововтрати – через 3, 7, 21 та 28 днів посттравматичного періоду, після ТТЖ й гострої крововтрати – у всі терміни посттравматичного періоду, після СКТ та гострої крововтрати – через 3–21 добу. Починаючи із 7-ї доби експерименту АСАТ-активність сироватки крові суттєво більша на тлі ТТЖ й гострої крововтрати порівняно з іншими дослідними групами.

ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ: власні кошти авторів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гур'єв С. О., Нацевич Р. О., Василов В. В. Клінічна стандартизована оцінка тяжкості пошкодження внаслідок ДТП на догоспітальному і ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги в умовах притрасової лікарні. *Вісник морфології*. 2017. Т. 23. № 1. С. 135–139. URL: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/35>
2. Гайда І. М., Бадюк М. І., Сушко Ю. І. Особливості структури та перебігу сучасної бойової травми у військовослужбовців Збройних сил України. *Патологія*. 2018. Т. 15. № 1. С. 73–76. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329>
3. Muneer P. M. A., Chandra N., Haorah J. Interactions of Oxidative Stress and Neurovascular Inflammation in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurobiology*. 2014. Vol. 51. № 3. P. 966–979. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8752-3>.
4. Soud D. E. M., Amin O. A. I., Amin A. A. I. New era “soluble triggering re-ceptor expressed on myeloid cells-1” as a marker for early detection of infection in trauma patients. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2011. Vol. 27. № 4. P. 267–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejja.2011.07.002>
5. Mukherjee K., Bhattacharjee D., Choudhury J. R., Bhattacharyya R. Association of Serum Biomarkers with the Mortality of Trauma Victims in a Level-1 Trauma Care Centre of Eastern India. *Bulletin of emergency and trauma*. 2022. Vol. 10. № 1. P. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.30476/BEAT.2022.89155.1222>
6. Suci A., Abenavoli L., Pellicano R., Lizza F., Dumitrascu D. L. Transaminases: oldies but goldies : A narrative review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020. Vol. 66. № 3. P. 246–251. <https://doi.org/10.23736/s1121-421x.20.02660-4>
7. Sookoian S., Pirola C. J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World journal of gastroenterology*. 2015. Vol. 21. № 3. P. 711–725. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.711>
8. Сікіринська Д. О., Гудима А. А., Господарський І. Я., Походун К. А. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ОБСТЕЖЕНЬ/ДОСЛІДЖЕНЬ/ЛІКУВАННЯ НОРМАМ БІОЕТИКИ: висновок комісії з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України № 82 від 3 вересня 2025 р.

ВНЕСОК АВТОРІВ: Левчук Р. Д. – концептуалізація, дослідження, аналіз та інтерпретація, візуалізація, написання, редагування.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2021. № 2. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12238>

9. Sanfilippo F., Veenith T., Santonocito C., Vrettou C. S., Matta B. F. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: Is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? *British journal of anaesthesia*. 2014. Vol. 112. № 2. P. 298–303. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aet305>.

10. Izhytska N. V., Sushko Y. I., Hudyma A. A., Pisklivets T. I., Smahlii Z. V., Dzhavadova N. Impact of cranioskeletal trauma on the development of endogenous intoxication syndrome in rats of different ages. *Wiadomości Lekarskie*. 2024. Vol. 77. № 8. P. 1603–1610. DOI: <https://doi.org/10.36740/wlek202408110>.

11. Особливості функціонального стану печінки за умов краніоскелетної травми, поєднаної з тупою травмою живота / Т. Ю. Угляр, М. І. Бадюк, А. А. Гудима та ін. *Світ медицини та біології*. 2023. № 1. С. 238–242. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-238-242>

12. Botros M., Sikaris K. A. The de Ritis ratio: The test of time. *Clinical biochemist. Reviews*. 2013. Vol. 34. № 3. P. 117–130.

13. Tsai C.-H., Hsieh T.-M., Hsu S.-Y., Hsieh C.-H. A High De Ritis Ratio is Associated with Mortality in Adult Trauma Patients. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2023. Vol. 16. P. 879–887. DOI: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S409345>

14. Meng Q. Y., Wang T. Y., Zhu Y. Q., Xu, Y. Q. Establishment of animal model of hepatic stress injury induced by traumatic brain injury. *J. Trad. Chin. Med. Univ. Hunan*. 2010. P. 3–632.

15. de Castro M. R. T., Ferreira A. P. O., Busanello G. L., da Silva L. R. H., da Silveira Junior M. E. P., Fiorin F. D. S., Arrifano G., Crespo-Lopez M. E., Barcelos R. P., Cuevas M. J., Bresciani G., González-Gallego J., Figuera M. R., Royes L. F. F. Previous physical exercise alters the hepatic profile of oxidative-inflammatory status and limits the secondary brain damage induced by severe traumatic brain injury in rats. *The Journal of physiology*.

2017. Vol. 595. P. 6023–6044. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP273933>

16. Sabet N., Soltani Z., Khaksari M. Multipotential and systemic effects of traumatic brain injury. *Journal of neuroimmunology*. 2021. Vol. 357. P. 577619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577619>

17. Villapol S. Consequences of hepatic damage after traumatic brain injury: Current outlook and potential therapeutic targets. *Neural regeneration research*. 2016. Vol. 11. № 2. P. 226–227. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.177720>

18. Bilgic I., Gelecek S., Akgun A. E., Ozmen M. M. Predictive value of liver transaminases levels in abdominal trauma. *The American Journal of Emergency Medicine* 2014. Vol. 32. № 7. P. 705–708. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.03.052>

19. Schuijt T. J., van der Poll T., de Vos W. M., Wiersinga W. J. The intestinal microbiota and host immune interactions in the critically ill. *Trends Microbiol.* 2013. Vol. 21. P. 221–229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2015.05.010>

REFERENCES

1. Huriev, S. O., Natsevych, R. O., & Vasylov, V. V. (2017). Klinichna standartyzovana otsinka tiazhkosti poskodzhennia vnaslidok DTP na dohospitalnomu i rannomu hospitalnomu etapi nadannia medychnoi dopomohy v umovakh prytrasovoi likarni [Standard clinical assessment of injury severity due to the traffic accidents at the pre-hospital and early hospital stages of medical care in conditions of a roadside hospital]. *Reports of Morphology*, 23 (1), 135–139. Retrieved from: <https://morphology-journal.com/index.php/journal/article/view/35>. [in Ukrainian].

2. Haida, I. M., Badiuk, M. I., & Sushko, Yu. I. (2018). Osoblyvosti struktury ta perebihu suchasnoi boiovoi travmy u viiskovosluzhbovtiv Zbroinykh Syl Ukrainy [Peculiarities of structure and current of modern combat trauma among servicemen of the Armed Forces of Ukraine]. *Pathologia*, (1). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.1.129329> [in Ukrainian].

3. Muneer, P. M. A., Chandra, N., & Haorah, J. (2015). Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Molecular neurobiology*, 51 (3), 966–979. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8752-3>

4. Soud, D. E. M., Amin, O. A. I., & Amin, A. A. I. (2011). New era “soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1” as a marker for early detection of infection in trauma patients. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 27 (4), 267–272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.egja.2011.07.002>

5. Mukherjee, K., Bhattacharjee, D., Choudhury, J. R., & Bhattacharyya, R. (2022). Association of Serum Biomarkers with the Mortality of Trauma Victims in a Level-1 Trauma Care Centre of Eastern India. *Bulletin of emergency and trauma*, 10 (1), 33–39. DOI: <https://doi.org/10.30476/BEAT.2022.89155.1222>

20. Левчук Р. Д., Покришко О. В., Борис Р. М., Дзецюх Т. І. Видовий склад та рівень обмінення мікроорганізмами перитонеального ексудату в ранній період після моделювання скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травм. *Актуальні питання транспортної медицини*. 2015. № 4/2. С. 148–156.

21. Jiang X., Chang H., Zhou Y. Expression, purification and preliminary crystallographic studies of human glutamate oxaloacetate transaminase 1 (GOT1). *Protein Expression and Purification*. 2015. Vol. 113. P. 102–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2015.05.010>

22. Reintam Blaser A., Padar M., Mändul M., Elke G., Engel C., Fischer K., Giabicani M., Gold T., Hess B., Hiesmayr M., Jakob S. M., Loudet C. I., Meesters D. M., Mongkolpun W., Paugam-Burtz C., Poeze M., Preiser J. C., Renberg M., Rooijackers O., Tamme K., ... Starkopf J. Development of the Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) for critically ill patients – A prospective multicenter observational study (ISOFA study). *Clinical Nutrition*. 2021. Vol. 40. № 8. P. 4932–4940. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.07.015>

6. Suci, A., Abenavoli, L., Pellicano, R., Lizza, F., & Dumitrascu, D. L. (2020). Transaminases: oldies but goldies. A narrative review. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 66 (3), 246–251. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.20.02660-4>

7. Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2015). Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World journal of gastroenterology*, 21 (3), 711–725. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.711>

8. Sikirinskaya, D. A., Hudyma, A. A., Hospodarsky, I. Y., & Pokhodun, K. A. (2021). Vplyv kranioskeletnoi travmy, uskladnenoї krovovtratoi, na aktyvnist protsesiv tsytolizu ta endohennoi intoksykatsii v rannii period u shchuriv z riznoi rezystentnistiu do hipoksii [Effect of cranioskeletal trauma complicated with blood loss on the activity of cytolysis and endogenous intoxication in the early period in rats with different hypoxia resistance]. *Medical and Clinical Chemistry*, (2), 55–62. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2021.i2.12238> [in Ukrainian].

9. Sanfilippo, F., Veenith, T., Santonocito, C., Vrettou, C. S., & Matta, B. F. (2014). Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? *British journal of anaesthesia*, 112 (2), 298–303. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aet305>

10. Izhytska, N. V., Sushko, Y. I., Hudyma, A. A., Pisklivets, T. I., Smahlii, Z. V., & Dzavadova, N. (2024). Impact of cranioskeletal trauma on the development of endogenous intoxication syndrome in rats of different ages. *Wiadomosci lekarskie*, 77 (8), 1603–1610. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202408110>

11. Uhlyar, T. Y., Badiuk, M. I., Hudyma, A. A., Sali, M. I., Tymbaliuk, H. Y., Prokhorenko, O. O., & Maika, I. A. (2023). Osoblyvosti funktsionalnoho stanu pechinky za umov kranioskeletnoi travmy, poiednanoi z tupoiu

travmoiu zhyvota [Features of the liver's functional state under conditions of crano-skeletal injury combined with blunt abdominal trauma]. *World of Medicine and Biology*, 19 (83), 238. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-1-83-238-242> [in Ukrainian].

12. Botros, M., & Sikaris, K. A. (2013). The de ritis ratio: the test of time. *The Clinical biochemist. Reviews*, 34 (3), 117–130.

13. Tsai, C. H., Hsieh, T. M., Hsu, S. Y., & Hsieh, C. H. (2023). A High De Ritis Ratio is Associated with Mortality in Adult Trauma Patients. *Risk management and healthcare policy*, 16, 879–887. DOI: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S409345>

14. Meng, Q. Y., Wang, T. Y., Zhu, Y. Q., & Xu, Y. Q. (2010). Establishment of animal model of hepatic stress injury induced by traumatic brain injury. *Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan*, (6), 3–632.

15. de Castro, M. R. T., Ferreira, A. P. O., Busanello, G. L., da Silva, L. R. H., da Silveira Junior, M. E. P., Fiorin, F. D. S., Arrifano, G., Crespo-Lopez, M. E., Barcelos, R. P., Cuevas, M. J., Bresciani, G., González-Gallego, J., Figuera, M. R., & Royes, L. F. F. (2017). Previous physical exercise alters the hepatic profile of oxidative-inflammatory status and limits the secondary brain damage induced by severe traumatic brain injury in rats. *The Journal of physiology*, 595 (17), 6023–6044. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP273933>

16. Sabet, N., Soltani, Z., & Khaksari, M. (2021). Multipotential and systemic effects of traumatic brain injury. *Journal of neuroimmunology*, 357, 577619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577619>

17. Villapol, S. (2016). Consequences of hepatic damage after traumatic brain injury: current outlook and potential therapeutic targets. *Neural regeneration research*, 11 (2), 226–227. DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.177720>

18. Bilgic, I., Gelecek, S., Akgun, A. E., & Ozmen, M. M. (2014). Predictive value of liver transaminases levels in abdominal trauma. *The American journal of emergency medicine*, 32 (7), 705–708. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.03.052>

19. Jiang, X., Chang, H., & Zhou, Y. (2015). Expression, purification and preliminary crystallographic studies of human glutamate oxaloacetate transaminase 1 (GOT1). *Protein expression and purification*, 113, 102–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2015.05.010>

20. Levchuk, R. D., Pokryshko, O. V., Borys, R. M., & Dzetsiukh, T. I. (2015). Vydovyi sklad ta riven obsimeninnia mikroorhanizmy perytonealnoho eksudatu v rannii period pislia modeliuvannya skeletnoi, cherepno-mozkovoï ta poiednanoi travm [Species composition and level of contamination by microorganisms peritoneal exudate in the early period after simulation skeletal, cranial and combined injuries]. *Actual problems of transport medicine: environment; occupational health; pathology*, (4/2), 148–156. [in Ukrainian].

21. Jiang, X., Chang, H., & Zhou, Y. (2015). Expression, purification and preliminary crystallographic studies of human glutamate oxaloacetate transaminase 1 (GOT1). *Protein expression and purification*, 113, 102–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pep.2015.05.010>

22. Reintam Blaser, A., Padar, M., Мдндул, М., Elke, G., Engel, C., Fischer, K., Giabicani, M., Gold, T., Hess, B., Hiesmayr, M., Jakob, S. M., Loudet, C. I., Meesters, D. M., Mongkolpun, W., Paugam-Burtz, C., Poeze, M., Preiser, J. C., Renberg, M., Rooijackers, O., Tamme, K., ... Starkopf, J. (2021). Development of the Gastrointestinal Dysfunction Score (GIDS) for critically ill patients – A prospective multicenter observational study (iSOFA study). *Clinical nutrition*, 40 (8), 4932–4940. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.07.015>

Адреса для листування: levchuk@tdmu.edu.ua

R. D. Levchuk

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

ASPARTATE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY IN BLOOD SERUM IN THE DYNAMICS OF MECHANICAL TRAUMA OF VARIOUS LOCATIONS, COMPLICATED BY ACUTE BLOOD LOSS

Introduction. Trauma is one of the leading causes of mortality and morbidity all over the world. Today, it's thought that the increase in blood serum aspartate aminotransferase (AST) activity is linked to systemic disorders that are different from parenchymal liver diseases. However, the influence of mechanical trauma of various locations and acute blood loss on the dynamics of blood serum AST activity has not been sufficiently studied, which required special research.

The Aim of the Study is to determine blood serum AST activity in the dynamics of traumatic brain injury (TBI), blunt abdominal trauma (BAT), and skeletal trauma (ST) complicated by acute blood loss.

Research Methods. Experiments were conducted on white mature male Wistar line rats. Under conditions of thiopental sodium anesthesia, rats were modeled with TBI, BAT, and ST, standardized by mortality rate. In some groups of rats, acute blood loss in the amount of 1,5 % of body weight was additionally simulated. The rats were taken out of the experiment after 3, 7, 14, 21, and 28 days of the post-traumatic period. AST activity was determined in blood serum.

Results and Discussion. Modeling of isolated TBI, BAT and ST are accompanied by an increase in systemic membranopathy, accompanied by a significant increase in blood serum AST activity during the period of early

and late manifestations of traumatic disease compared to the control. Under conditions of BAT, the indicator is significantly higher compared to other study groups after 7, 14, 21, and 28 days of the post-traumatic period. Complication of simulated injuries with acute blood loss in the amount of 1,5 % of body weight compared to the control group causes a statistically significant increase in blood serum AST activity compared to injured rats with the same trauma: after TBI and acute blood loss – at 3, 7, 21, and 28 days of the post-traumatic period, after BAT and acute blood loss – at all time points of the post-traumatic period, after ST and acute blood loss – at 3-21 days. Starting from the 7th day of the experiment, blood serum AST activity is significantly higher in the context of BAT and acute blood loss compared to other study groups.

Conclusions. Mechanical trauma of various localization causes a significant increase in blood serum AST activity during the early and late stages of traumatic disease, which is significantly exacerbated by additional acute blood loss and prevails in rats with BAT.

KEY WORDS: traumatic brain injury; blunt abdominal trauma; skeletal trauma; acute blood loss; aspartate aminotransferase.

Стаття надійшла до редакції 18.11.2025

Стаття прийнята 10.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



А. В. Черноמידз, В. В. Буката, І. Б. Черноמידз
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
ORCID: 0000-0001-5479-8298
ORCID: 0000-0001-9638-1052
ORCID: 0000-0002-9797-7891

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГЛУТАМАТ-АСПАРТАТНОЇ СИГНАЛІЗАЦІЇ ТА СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ, ФІЗІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ, ПАТОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ ТА ШЛЯХИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВПЛИВУ

Вступ. Взаємодія між системою збуджувальних амінокислот (L-глутамат, L-аспарат) і системою оксиду азоту (NO) є фундаментальним сигнальним каскадом в організмі ссавців, який функціонує за принципом «двосічного меча», визначає межу між фізіологічною адаптацією та патологічним пошкодженням.

Мета дослідження. Провести комплексний міждисциплінарний аналіз і систематизувати сучасні дані про молекулярні механізми, фізіологічну та патологічну роль, а також терапевтичний потенціал глутамат-NO сигнального шляху.

Результати й обговорення. Центральною інтегративною подією є активація іонотропного NMDA-рецептора (NMDAR), яка запускає кальцій-залежний синтез NO нейрональною синтазою (nNOS). У фізіологічних умовах цей каскад є незамінним для синаптичної пластичності (LTP), нейроваскулярного спряження та периферичної регуляції (наприклад, у ШКТ). Однак його гіперактивація за наявності ішемії, травми та нейрозапалення запускає механізм ексайтотоксичності. В огляді детально проаналізовано ключові патогенетичні ланки: (1) перетворення NO на високотоксичний пероксинітрит; (2) роль індуцибельної iNOS у нейрозапаленні; (3) феномен «роз'єднання» (uncoupling) nNOS через дефіцит кофактора BH4; (4) критичну роль супрамолекулярного комплексу GluN2B-PSD-95-nNOS як мішені «просмертельного» сигналу. Обговорено патологічну роль каскаду при інсульті, нейродегенеративних захворюваннях (Альцгеймера, Паркінсона) та у формуванні хронічного болю.

Висновки. Проаналізовано клінічні невдачі неселективних антагоністів NMDAR і обґрунтовано зміщення терапевтичних стратегій у бік «тонкої модуляції» системи. Перспективними напрямками є селективні антагоністи субодиноці GluN2B, блокатори ONOO-, стабілізатори nNOS та інноваційні пептиди, що руйнують патологічний зв'язок PSD-95/nNOS. Розуміння цього каскаду залишається пріоритетом для розроблення нових методів лікування неврологічних і соматичних захворювань.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксид азоту (NO); глутамат; NMDA-рецептор; ексайтотоксичність; нейрональна синтаза NO (nNOS).

ВСТУП. В основі гомеостазу, адаптації та патології багатоклітинних організмів лежить складна мережа міжклітинної комунікації. Протягом десятиліть наше розуміння цієї мережі базувалося на класичних парадигмах, як-от синаптична передача через везикулярне вивільнення нейромедіаторів або ендокринна сигналізація через гормони, що циркулюють у крові. Проте відкриття останніх десятиліть ХХ ст. кардинально розширили ці догми, виявивши принципово нові класи сигнальних молекул. Серед них особливе місце належить оксиду азоту (NO) – ефемерному, високореактивному газоподібному радикалу,

чиє відкриття як ендогенного месенджера було відзначено Нобелівською премією з фізіології або медицини в 1998 р. [1]. Його унікальні властивості, зокрема здатність до вільної дифузії через клітинні мембрани, кинули виклик традиційним уявленням про просторову та часову специфічність клітинної сигналізації [2].

Паралельно інша сигнальна система міцно закріпила за собою статус наріжного каменя функціонування центральної нервової системи (далі – ЦНС). Це система збуджувальних амінокислот (далі – ЗАА), головними представниками якої є L-глутамат і L-аспарат. Ці молекули є не просто метаболітами, а такими, що домінують, збуджувальними

нейромедіаторами в мозку ссавців, що опосередковують більшість швидких синаптичних передач і лежать в основі вищих нервових функцій, як-от навчання та пам'ять [3].

На перший погляд ці дві системи – класична, високоспецифічна синаптична передача через 3АА та дифузна, неспецифічна модуляція через NO – видаються функціонально різними світами. Однак, як виявилося, вони нерозривно пов'язані на найбільш фундаментальному молекулярному рівні. Центральною ланкою, що об'єднує ці системи, є іонотропний N-метил-D-аспартатний (далі – NMDA) рецептор – унікальний молекулярний комплекс, активація якого глутаматом і аспартатом за деяких умов запускає кальцій-залежний синтез оксиду азоту [4]. Цей елегантний, але потенційно летальний каскад (NMDA-рецептор → Ca^{2+} → nNOS → NO) є молекулярним перехрестям, де сходяться шляхи фізіологічної адаптації та патологічного пошкодження.

Функціонування цього каскаду є класичним прикладом біологічної подвійності, або «двосічного меча». У фізіологічних умовах він є необхідним для синаптичної пластичності [5], нейроваскулярного спряження [6] та регуляції функцій периферичних органів, включаючи шлунково-кишковий тракт [7]. Проте за умов патології, як-от ішемія, травма або нейрозапалення, його гіперактивація стає центральним механізмом ексайтотоксичності – процесу загибелі нейронів через надмірне збудження [8]. Цей процес відіграє ключову роль у патогенезі гострого ішемічного інсульту [9], хронічних нейродегенеративних захворювань (хвороби Альцгеймера, Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу) [10] та формуванні хронічних больових синдромів [11].

Метою огляду є проведення комплексного, міждисциплінарного аналізу сучасних наукових даних щодо взаємодії глутамат-аспартатної системи та системи оксиду азоту. Ми прагнемо систематизувати знання, починаючи від фундаментальних молекулярних механізмів їхнього зв'язку, через фізіологічну роль у центральній і периферичній нервовій системі, і закінчуючи глибоким аналізом їхнього внеску в патогенез ключових захворювань людини. Особливу увагу буде приділено обговоренню потенційних фармакологічних стратегій, спрямованих на модуляцію цього сигнального шляху, що відкриває нові горизонти для терапії широкого спектра неврологічних і соматичних розладів. Отже, ця робота має на меті прокласти міст від

фундаментальної біохімії та нейрофізіології до реальної клінічної практики.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Для розуміння фізіологічних і патологічних наслідків взаємодії між збуджувальними амінокислотами й оксидом азоту необхідно детально розглянути молекулярний апарат, що лежить в основі цього зв'язку. Центральною подією є перетворення зовнішньоклітинного хімічного сигналу (глутамат/аспартат) на внутрішньоклітинний іонний сигнал (Ca^{2+}), який, у свою чергу, запускає ферментативний синтез вторинного газоподібного месенджера (NO).

NMDA-рецептор як ключова точка конвергенції

NMDA-рецептор (далі – NMDAR) є унікальним представником родини іонотропних глутаматних рецепторів, що виконує функцію молекулярного інтегратора синаптичних сигналів [12]. Структурно це гетеротетрамерний комплекс, що зазвичай складається із двох обов'язкових субодиниць GluN1 та двох регуляторних субодиниць GluN2 (A–D) або GluN3 (A–B). Комбінаторне розмаїття цих субодиниць визначає біофізичні та фармакологічні властивості рецептора, а також його локалізацію в різних ділянках мозку та на різних етапах розвитку [13].

На відміну від AMPA-рецепторів, що забезпечують швидку деполаризацію у відповідь на глутамат, активація NMDAR вимагає збігу двох подій, що робить його «детектором збігів» (coincidence detector). По-перше, необхідне зв'язування агоніста – глутамату або аспартату – із сайтом на субодиниці GluN2. По-друге, водночас має відбутися зв'язування ко-агоніста – гліцину або D-серину – із сайтом на субодиниці GluN1 [14]. Але навіть за цих умов у стані спокою іонний канал рецептора заблокований іоном магнію (Mg^{2+}). Цей блок є потенціал-залежним і знімається лише тоді, коли постсинаптична мембрана зазнає значної деполаризації, зазвичай унаслідок попередньої активації AMPA-рецепторів. Лише в разі дотримання всіх трьох умов – зв'язування агоніста, ко-агоніста та деполаризації мембрани – канал NMDAR відкривається. Його ключовою особливістю є висока проникність для іонів кальцію (Ca^{2+}) [15]. Саме цей потужний вхід Ca^{2+} у постсинаптичний нейрон є критичним сигналом, що трансформує короткочасну електричну подію у тривалі біохімічні зміни, зокрема й синтез оксиду азоту.

Кальцій-залежний синтез оксиду азоту

Надходження Ca^{2+} через NMDAR запускає каскад реакцій, центральним ферментом якого є нейрональна синтаза оксиду азоту (nNOS або NOS-1) [16]. Цей фермент належить до родини цитохром P450-редуктаз і для своєї активації потребує зв'язування з комплексом кальцій – кальмодулін. Іони Ca^{2+} , що ввійшли до цитоплазми, зв'язуються з білком кальмодуліном (CaM), спричиняють його конформаційні зміни. Активованій комплекс $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$, у свою чергу, зв'язується з nNOS, ініціює її каталітичну активність [17].

Висока швидкість та просторова специфічність цього зв'язку забезпечуються завдяки складній архітектурі постсинаптичної щільності (postsynaptic density, PSD). nNOS не є вільно дифундуючим білком у цитоплазмі; вона фізично «пришвартована» до внутрішньоклітинного домену NMDAR, а саме до субодиниці GluN2B, через білок-посередник PSD-95 [18]. Цей білок, що містить PDZ-домени, діє як молекулярний «каркас», утримує nNOS у безпосередній близькості до джерела надходження кальцію – іонного каналу NMDAR. Таке супрамолекулярне угруповання забезпечує миттєву та локалізовану активацію nNOS у відповідь на стимуляцію NMDAR, що дозволяє синтезувати NO саме там і тоді, де це необхідно для синаптичної модуляції.

Каталітична реакція, що здійснюється nNOS, полягає в п'ятиелектронному окисленні гуанідинової групи амінокислоти L-аргініну. Цей складний процес потребує наявності молекулярного кисню (O_2) та кофакторів, як-от NADPH, флавін-аденін-динуклеотид (далі – FAD), флавін-мононуклеотид (далі – FMN) і тетрагідробіоптерин (BH_4). Кінцевими продуктами реакції є L-цитрулін та молекула оксиду азоту (NO) [19].

Особливу, лімітуючу роль серед кофакторів відіграє тетрагідробіоптерин (BH_4). Його наявність є абсолютно необхідною для підтримки структурної цілісності ферменту та перенесення електронів. За умов патології, пов'язаних з інтенсивним окисним стресом (наприклад, ішемія або нейрозапалення), BH_4 швидко окислюється та виснажується. Це призводить до феномену «роз'єднання» nNOS. У «роз'єданому» стані фермент втрачає здатність завершити синтез NO і натомість починає генерувати супероксидний радикал, з використанням кисню та NADPH [20]. Отже, nNOS парадоксально перетворюється із сигнального ферменту

на потужне джерело окисного пошкодження, що має фундаментальне значення для розуміння його патологічної ролі.

Оксид азоту як ретроградний модулятор

Синтезований у постсинаптичному нейроні, NO завдяки своїм унікальним фізико-хімічним властивостям – малий розмір, відсутність заряду, висока ліпофільність – не підпорядковується класичним законам нейротрансмісії. Він не потребує ні везикул для зберігання, ні транспортерів для вивільнення, ні мембранних рецепторів для дії. NO вільно дифундує з місця свого синтезу в усіх напрямках, долаючи клітинні мембрани й діючи в радіусі до 100 мкм [2]. Одним із ключових напрямків цієї дифузії є зворотний, або ретроградний, рух через синаптичну щілину до пресинаптичної терміналі. Це робить NO ідеальним кандидатом на роль ретроградного месенджера – молекули, що інформує пресинаптичний нейрон про рівень активності постсинаптичного партнера [21].

У пресинаптичній терміналі NO взаємодіє з кількома мішенями:

1. **Канонічний шлях (цГМФ-залежний).** Головною та найбільш вивченою мішенню NO є фермент розчинна гуанілатциклаза (далі – рГЦ). Зв'язування NO з гемовою групою рГЦ різко підвищує її активність, що призводить до конверсії ГТФ у циклічний гуанозинмонофосфат (далі – цГМФ). цГМФ, у свою чергу, активує протеїнкіназу G (PKG), яка може фосфорилювати низку білків, що беруть участь в екзоцитозі синаптичних везикул, тим самим посилюючи вивільнення глутамату [22].

2. **S-нітрозилювання.** NO може безпосередньо модифікувати білки шляхом S-нітрозилювання – ковалентного приєднання NO-групи до тиольної групи залишку цистеїну. Ця посттрансляційна модифікація є реверсивною і діє як регуляторний «перемикач» для багатьох білків. Показано, що S-нітрозилювання білків пресинаптичного апарату, як-от синаптотагмін, може модулювати ймовірність вивільнення нейромедіатора [23].

Таким чином, каскад, що починається з активації NMDAR, замикається в петлю позитивного зворотного зв'язку: глутамат стимулює синтез NO, а NO, у свою чергу, посилює подальше вивільнення глутамату. Цей механізм є фундаментальним для посилення синаптичної ефективності. Однак описана петля є лише однією стороною регуляторної ролі NO. Для підтримання гомеостазу та запобігання гіперактивації система має

вбудований механізм негативного зворотного зв'язку. NO, що дифундує, може діяти автокринно (на той самий нейрон) або ретроградно, вступаючи в реакцію із самим NMDA-рецептором. Шляхом S-нітрозилювання специфічних цистеїнових залишків на субодиницях NMDAR (зокрема, на GluN1) NO знижує імовірність відкриття каналу [24]. Це обмежує подальше надходження Ca^{2+} і слугує потужним «гальмівним» механізмом, що захищає нейрон від початкових стадій ексайтотоксичності. Отже, уже на молекулярному рівні закладено тонкий баланс між посиленням (через цГМФ) і пригніченням (через S-нітрозилювання NMDAR), порушення якого й визначає перехід до патології [25].

Фізіологічна роль глутамат-NO сигналізації

Елегантний молекулярний каскад, що зв'язує активацію NMDA-рецепторів із синтезом оксиду азоту, є не просто біохімічним курйозом, а фундаментальним механізмом, який лежить в основі низки критично важливих фізіологічних процесів як у центральній, так і в периферичній нервовій системі. Його функція полягає у швидкому перетворенні точкової синаптичної активності на дифузний локальний сигнал, що дозволяє координувати роботу груп клітин.

Синаптична пластичність, навчання та пам'ять. Найбільш вивченою роллю глутамат-NO шляху є його участь у синаптичній пластичності, зокрема, у довготривалій потенціації (далі – LTP) – стійкому посиленні синаптичної передачі, що вважається клітинним корелятом навчання та пам'яті [26]. Індукція LTP у багатьох синапсах, особливо в гіпокампі, є класичним прикладом роботи цього каскаду. Високочастотна стимуляція пресинаптичного нейрона зумовлює значне вивільнення глутамату, що призводить до сильної деполаризації постсинаптичної мембрани та зняття магнієвого блоку з NMDAR. Вхід Ca^{2+} через NMDAR запускає синтез NO, який, як ретроградний месенджер, дифундує назад до пресинаптичної терміналі. Там він, через цГМФ-залежний шлях, посилює подальше вивільнення глутамату у відповідь на наступні стимули [27]. Однак дія NO не є суто ретроградною. Паралельно відбувається і постсинаптична дія: активована цГМФ протеїнкіназа G (PKG) може фосфорилувати білки, що сприяють мобілізації та вбудовуванню AMPA-рецепторів у постсинаптичну мембрану, таким чином підвищують її чутливість до глутамату [28]. Ця скоординована дія по обидва боки

синапсу «закріплює» та посилює синаптичний зв'язок, що є основою для формування енграми пам'яті. Експерименти з використанням інгібіторів NOS або «виключенням» гена nNOS у мишей переконливо демонструють порушення LTP і дефіцит просторового навчання, що підтверджує критичну роль цього шляху [29].

Нейроваскулярне спряження та регуляція мозкового кровотоку. Мозок, не маючи значних енергетичних резервів, потребує точного та швидкого узгодження між нейронною активністю та локальним кровотоком для доставки кисню та глюкози. Цей процес, відомий як нейроваскулярне спряження, або функціональна гіперемія, значною мірою опосередковується глутамат-NO каскадом [6]. Коли нейрони окремої ділянки мозку активуються, вони вивільняють глутамат. Глутамат діє на NMDAR постсинаптичних нейронів, запускає синтез NO. NO, завдяки своїй здатності до дифузії, легко досягає гладком'язових клітин сусідніх артеріол, активує в них розчинну гуанілатциклазу, що приводить до релаксації та локального розширення судин (вазодилатації) [30]. Отже, підвищена нейронна активність автоматично спричиняє посилення місцевого кровотоку, забезпечує метаболічні потреби активних нейронів. Варто зазначити, що хоча цей NO-залежний шлях, керований нейронами, є ключовим компонентом, сучасне розуміння функціональної гіперемії є складнішим. Воно включає також критичний внесок астроцитів, які, реагуючи на глутамат, запускають власні кальцій-залежні шляхи, що приводять до вивільнення інших вазоактивних речовин (наприклад, простагландинів) [6]. Отже, нейроваскулярне спряження є результатом складної нейро-гліально-судинної взаємодії. Цей сукупний механізм лежить в основі таких методів нейровізуалізації, як функціональна магнітно-резонансна томографія (далі – фМРТ).

Роль у периферичній нервовій системі й органах травлення. Глутамат-NO сигнальний шлях не є прерогативою ЦНС. Він також відіграє ключову роль у функціонуванні периферичної нервової системи, зокрема ентєральної нервової системи (далі – ЕНС), яка регулює роботу шлунково-кишкового тракту (далі – ШКТ). NO є головним інгібіторним (розслаблюючим) нейромедіатором у ШКТ, відповідальним за релаксацію гладкої мускулатури сфінктерів (наприклад, пілоричного та внутрішнього анального) та за спадний компонент перистальтичного

рефлексу [7; 31]. Хоча NO в ЕНС може синтезуватися у відповідь на різні стимули, активація NMDAR на ентеральних нейронах є одним з доведених механізмів запуску його продукції. Цей механізм залучений до регуляції моторики, забезпечує розслаблення кишки попереду харчового болюса.

Окрім того, глутамат-NO каскад є центральним у передачі та модуляції больових сигналів (ноцицепції). Активація NMDAR та подальший синтез NO в ноцицептивних нейронах дорзального рогу спинного мозку є ключовим етапом у розвитку центральної сенситизації – процесу, що лежить в основі переходу гострого болю у хронічний, включаючи вісцеральний біль, що походить від органів травлення [11; 32]. По суті, центральна сенситизація є патологічною формою синаптичної пластичності, що багато в чому нагадує LTP у гіпокампі. Завдяки тому ж каскаду NMDAR → NO відбувається «запам'ятовування» не когнітивної інформації, а «больового сліду» (pain engram).

Патофізіологічні аспекти: «Темний бік» глутамат-NO взаємодії

Якщо в умовах фізіологічної, короткочасної активації глутамат-NO каскад є інструментом тонкої синаптичної модуляції, то його надмірна та тривала активація перетворюється на потужний механізм клітинного пошкодження та загибелі. Ця патологічна трансформація, відома як ексайтотоксичність, лежить в основі широкого спектра гострих і хронічних захворювань нервової системи. Дисбаланс у цій системі перетворює оксид азоту з фізіологічного месенджера на цитотоксичний агент.

Ексайтотоксичність та ішемічне пошкодження мозку (інсульт)

Ішемічний інсульт є клінічним прототипом ексайтотоксичного пошкодження. Припинення мозкового кровотоку запускає згубний біохімічний каскад, центральною подією якого є масивне неконтрольоване вивільнення глутамату в позаклітинний простір. Це відбувається через енергетичний колапс (відмову АТФ-залежних іонних насосів, зокрема Na^+/K^+ -АТФази) та реверсію роботи глутаматних транспортерів [9].

Надлишкова концентрація глутамату призводить до тонічної, безперервної активації всіх типів глутаматних рецепторів, але саме гіперактивація NMDAR є найбільш руйнівною. Це спричиняє тривале відкриття їхніх каналів і масивний, неконтрольований приплив Ca^{2+} до нейронів, що запускає внутрішньоклітинні летальні програми. Водночас

цей кальцієвий «оверлоуд» спричиняє надмірну активацію nNOS та гіперпродукцію NO [33]. У цьому контексті NO проявляє свою подвійну природу.

Головний механізм токсичності NO пов'язаний з його взаємодією із супероксид-аніоном (O_2^-), який у великих кількостях генерується дисфункціональними мітохондріями в умовах ішемії. Ця реакція, що протікає з дифузійно-контрольованою швидкістю, утворює пероксинітрит (далі – ONOO⁻) – надзвичайно потужний і стабільний оксидант [34]. Пероксинітрит спричиняє незворотне пошкодження клітинних структур через нітрування тирозинових залишків у білках (що порушує їхню функцію), окислення ліпідів мембран і пошкодження ДНК, що в кінцевому підсумку призводить до загибелі нейронів [35].

Водночас існують докази, що NO може мати й захисні властивості. Шляхом S-нітрозилювання деяких білків NO може пригнічувати апоптоз. Наприклад, S-нітрозилювання каспаз (ключових ферментів апоптозу) інгібує їхню протеолітичну активність. Також S-нітрозилювання гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAPDH) запобігає її транслокації в ядро, де вона може ініціювати загибель клітини [36].

Для повного розуміння патогенезу інсульту критично важливо диференціювати часовий і клітинний внесок трьох різних ізоформ NOS [37]. 1) nNOS (нейрональна), як обговорювалося, активується миттєво через гіперактивацію NMDAR і сприяє ранньому ексайтотоксичному пошкодженню в ядрі інфаркту; 2) eNOS (ендотеліальна), навпаки, у ранній фазі часто відіграє захисну роль, оскільки її продукт (NO) підтримує мікроциркуляцію та вазодилатацію в зоні «напівтіні» (пенумбри), намагаючись зберегти тканину; 3) iNOS (індуцибельна), яка відсутня у здоровому мозку, потужно індукується через години та дні після інсульту в активованій мікроглії та астроцитах. Саме вона генерує масивні, неконтрольовані потоки NO у відстроченій фазі, значно посилюючи нейрозапалення та утворення пероксинітриту.

Кінцевий результат – виживання чи загибель нейрона – залежить від тонкого балансу між цими про- і антиапоптотичними шляхами, концентрації NO, наявності супероксиду та загального метаболічного стану клітини.

Нейродегенеративні захворювання

На відміну від гострої ексайтотоксичності за наявності інсульту, у разі хронічних

нейродегенеративних захворювань, як-от хвороби Альцгеймера (далі – ХА), Паркінсона (далі – ХП) і бічний аміотрофічний склероз (далі – БАС), реалізується механізм «повільної ексайтотоксичності» [10]. Уважається, що тривалий, хронічний дисбаланс у глутаматергічній системі, можливо, навіть на субклінічному рівні, призводить до поступового пошкодження та загибелі вразливих популяцій нейронів. За наявності ХА, наприклад, патологічні олігомери бета-амілоїду можуть вбудовуватися в мембрани та порушувати функцію глутаматних транспортерів глії, що призводить до підвищення фонові концентрації глутамату та гіперактивації NMDAR [38]. Це, у свою чергу, веде до хронічної гіперпродукції NO, утворення пероксинітриду й нітрозативного стресу, що є однією із ключових ланок у патогенезі захворювання. Пошкодження виходить за рамки простої ONOO⁻-токсичності. Накопчується все більше доказів того, що патологічне S-нітрозилювання (пряма модифікація білків NO-групою) є самостійним механізмом дисфункції. Наприклад, у патогенезі хвороби Паркінсона S-нітрозилювання ферменту «Parkin» порушує його здатність видаляти пошкоджені мітохондрії (процес мітофагії), що сприяє загибелі дофамінергічних нейронів [39]. Схожі механізми, пов'язані з мітохондріальною дисфункцією та оксидативним стресом, що підвищують вразливість нейронів до глутамату, обговорюються і для ХП та БАС [40].

Хронічний біль та центральна сенситизація

Як було зазначено, глутамат-NO каскад є ключовим у розвитку центральної сенситизації – нейропластичного процесу в дорзальних рогах спинного мозку, що лежить в основі хронічного болю [32]. Тривала або інтенсивна стимуляція периферичних ноцицепторів (наприклад, у разі запалення або пошкодження тканин) спричиняє стійке вивільнення глутамату із центральних терміналей аферентних волокон. Це призводить до активації NMDAR на спінальних нейронах другого порядку, синтезу NO і активації цГМФ/PKG шляху. Результатом є фосфорилювання та підвищення активності як AMPA-, так і NMDA-рецепторів, що робить нейрон гіперзбудливим. Клінічно це проявляється як гіпералгезія (надмірний біль на больовий стимул) і алодинія (біль у відповідь на неболючий стимул, як-от дотик) [11]. Інгібітори NOS у тваринних моделях ефективно запобігають розвитку та зменшують прояви

нейропатичного та запального болю, підтверджуючи центральну роль NO в цих процесах.

Роль індукцибельної NOS (iNOS) за наявності нейрозапалення

Важливо розрізняти конститутивні ізоформи NOS (nNOS та eNOS), які виробляють невеликі, «сигнальні» кількості NO у відповідь на короткочасне підвищення Ca²⁺, та індукцибельну NOS (iNOS або NOS-2) [41]. Експресія iNOS відсутня у здорових тканинах, але потужно індуктується у гліальних клітинах (мікроглії, астроцитах) та інфільтруючих макрофагах у відповідь на прозапальні стимули, як-от бактеріальний ліпополісахарид (далі – LPS) та цитокіни (TNF- α , IL-1 β) [42]. На відміну від nNOS, iNOS є кальцій-незалежною і після синтезу виробляє великі, мікромольні концентрації NO протягом тривалого часу. Цей «нітрозативний вибух» є частиною захисної імунної відповіді, але в умовах хронічного нейрозапалення стає потужним фактором пошкодження. Високі концентрації NO, що продукуються iNOS, легко взаємодіють із супероксидом, генеруючи величезну кількість пероксинітриду та сприяючи масивному оксидативному та нітрозативному стресу, що посилює загибель нейронів [43].

Патологічні прояви у шлунково-кишковому тракті

Хоча більшість досліджень ексайтотоксичності сфокусована на ЦНС, аналогічні руйнівні процеси відбуваються і в ентеральній нервовій системі (ЕНС), де гіперактивація глутамат-NO шляху сприяє патогенезу низки гастроентерологічних захворювань.

Ентеральна нейропатія за наявності запальних захворювань кишечника (далі – ЗЗК). В умовах хронічного запалення в разі хвороби Крона та виразкового коліту прозапальні цитокіни, що масивно продукуються у стінці кишки, спричиняють подвійний удар по глутаматному гомеостазу. По-перше, вони знижують експресію глутаматних транспортерів на ентеральних гліальних клітинах, порушують кліренс глутамату. По-друге, вони індукують експресію iNOS в імунних клітинах і глії [42]. Це створює «ідеальний шторм»: накопичення глутамату спричиняє ексайтотоксичність через NMDAR, а паралельна гіперпродукція NO з iNOS веде до масивного утворення пероксинітриду. Результатом є загибель ентеральних нейронів, що призводить до стійких порушень моторики (наприклад, формування стриктур або дилатації) та секреції, які зберігаються навіть у стадії ремісії [44].

Пошкодження епітеліального бар'єра. Надлишок NO та пероксинітриту має пряму токсичну дію не тільки на нейрони, але й на епітеліоцити. Вони можуть порушувати функціонування білків щільних контактів (tight junctions), як-от оклюдин і клаудини, що призводить до підвищення кишкової проникності («синдром дірявого кишечника»). Це полегшує транслокацію бактеріальних компонентів із просвіту кишки у кровотік, що ще більше підсилює імунну відповідь та запалення, замикаючи порочне коло [45; 46].

Вісцеральна гіперчутливість за наявності функціональних розладів. Як було зазначено, глутамат-NO каскад є основою центральної сенситизації при болю. У контексті синдрому подразненого кишечника (далі – СПК) та функціональної диспепсії, де часто присутнє мікрозапалення, навіть незначна, але хронічна гіперактивація цього шляху на рівні спинного мозку може призвести до формування стійкої вісцеральної гіперчутливості. Це пояснює, чому фізіологічні стимули, як-от нормальна перистальтика або розтягнення кишки газами, сприймаються пацієнтами як виражений біль [11; 32].

Отже, у шлунково-кишковому тракті дисрегуляція глутамат-NO сигналізації сприяє пошкодженню нервового апарату, порушенню бар'єрної функції та хронізації болю, що робить її важливою терапевтичною мішенню в гастроентерології.

Терапевтичні перспективи та майбутні напрями

Глибоке розуміння подвійної ролі глутамат-NO каскаду у фізіології та патології неминує ставити питання про можливість його фармакологічної модуляції з терапевтичною метою. Ідея про те, що пригнічення ексайтотоксичності може бути ефективною стратегією за наявності інсульту, нейродегенерації та хронічного болю, домінувала в нейрофармакології протягом десятиліть. Однак клінічний шлях виявився значно складнішим, ніж передбачалося, що змусило переглянути початкові підходи та шукати більш тонкі та селективні методи втручання.

Модуляція NMDA-рецепторів

NMDA-рецептор, як центральна ланка каскаду, був першою і найбільш очевидною мішенню. Проте історія розроблення антагоністів NMDAR є повчальною ілюстрацією складнощів та ризиків втручання у фундаментальні сигнальні системи.

Перше покоління антагоністів NMDAR, як-от фенциклідин (далі – PCP), кетамін і дизоцилпін (МК-801), були неконкурентними

блокаторами іонного каналу. Хоча вони демонстрували потужну нейропротекторну дію в доклінічних моделях ішемії, їх клінічне застосування виявилось неможливим через вузьке терапевтичне вікно та неприйнятний профіль побічних ефектів. Тотальна блокада NMDAR, необхідних для нормальної синаптичної передачі, призводила до серйозних психотоміметичних реакцій (галюцинацій, психозу), когнітивних порушень та порушення рухової координації [47]. Це продемонструвало, що стратегія «вимкнення» рецептора є занадто грубою.

Сучасні зусилля спрямовані на більш витончені підходи:

Антагоністи гліцинового сайту. Модуляція ко-агоністичного сайту GluN1 (гліцинового сайту) дозволяє тонше «налаштувати» активність рецептора, а не повністю її блокувати. Препарати, що діють на цей сайт, мають потенційно кращий профіль безпеки [48].

Селективні антагоністи субодиноць. Ключовим відкриттям стало те, що провизивальні (синаптичні) та просмертельні (екстрасинаптичні) сигнали часто опосередковуються різними субодиноцями GluN2. Уважається, що синаптичні NMDAR, що містять переважно субодиноцю GluN2A, активують нейропротекторні шляхи (наприклад, Akt\CREB), тоді як екстрасинаптичні NMDAR, збагачені субодиноцею GluN2B, запускають каскади клітинної загибелі [5]. Ключове механістичне пояснення цієї різниці, що поєднує всі ланки нашого огляду, лежить у їхньому різному білковому оточенні. Саме екстрасинаптичні GluN2B-вмісні рецептори (на відміну від синаптичних GluN2A) фізично «пришвартовані» до nNOS через білок-каркас PSD-95 [18]. Таким чином, їхня активація в разі патології (наприклад, витік глутамату внаслідок ішемії) призводить до прицільного, потужного та локального синтезу NO, запускає летальний каскад ONOO- саме там, де це найбільш руйнівню. Це відкрило шлях для розроблення селективних антагоністів GluN2B (наприклад, іфенпродил), які могли б блокувати патологічну сигналізацію та водночас зберігати фізіологічну функцію синаптичних рецепторів [49].

Низькоафінні блокатори каналу. Препарати, що мають низьку спорідненість щодо іонного каналу (наприклад, мемантин, схвалений для лікування хвороби Альцгеймера), діють як «розумні» блокатори. Вони блокують канал лише під час патологічної, тонічної активації слабкими концентраціями глутамату, але легко «вибиваються» з каналу

під час фізіологічної, фазної передачі, тим самим мінімально впливають на нормальну синаптичну функцію [50].

Інгібітори синтази оксиду азоту (NOS)

Альтернативною стратегією є вплив на наступну ланку каскаду – синтез NO. Однак і тут постає проблема селективності. В організмі існують три основні ізоформи NOS, що виконують різні функції: nNOS (нейрональна), eNOS (ендотеліальна) та iNOS (індуцибельна). eNOS відіграє критично важливу роль у підтримці тону судин і перфузії тканин, її пригнічення є небажаним, оскільки може погіршити кровопостачання, особливо в ішемізованих ділянках [46; 51]. Тому розроблення селективних інгібіторів nNOS та/або iNOS є пріоритетом.

Селективні інгібітори nNOS. Були розроблені сполуки, що вибірково інгібують nNOS (наприклад, 7-нітроіндазол). У доклінічних моделях вони демонструють нейропротекторний ефект за наявності інсульту, зменшують прояви нейропатичного болю, маючи водночас менший вплив на артеріальний тиск порівняно з неселективними інгібіторами [52].

Селективні інгібітори iNOS. З огляду на руйнівну роль iNOS за наявності нейрозапалення її селективна блокада є привабливою стратегією для лікування сепсису, ЗЗК та, можливо, нейродегенеративних захворювань. Препарати цієї групи активно розробляються та проходять дослідження [52].

Майбутні дослідження та новітні стратегії

Майбутнє фармакології глутамат-NO шляху, імовірно, лежить у ще більш цілеспрямованих підходах, спрямованих не на блокування ферментів чи рецепторів, а на модуляцію білок-білкових взаємодій або специфічних downstream-ефектів.

Руйнування зв'язку PSD-95/nNOS. Оскільки патологічна активація nNOS залежить від її фізичного зв'язку з NMDAR через PSD-95, розрив цього зв'язку може селективно запобігти ексайтотоксичності, без впливу на інші функції nNOS у клітині. Короткі пептиди, що імітують сайт зв'язування (наприклад, ZL006), показали вражаючу нейропротекторну ефективність у доклінічних моделях інсульту без побічних ефектів, властивих антагоністам NMDAR [53]. Цей напрям є одним з найперспективніших у сучасній нейрофармакології.

Модуляція S-нітрозилювання. Замість того щоб блокувати синтез NO, можна спробувати керувати його дією. Розроблення

сполук, які могли б селективно посилювати нейропротекторне S-нітрозилювання (наприклад, каспаз) або, навпаки, блокувати патологічне S-нітрозилювання, є складним, але потенційно дуже ефективним підходом.

«Пастки» для пероксинітриту. З огляду на те, що головним токсичним агентом є пероксинітрит, розроблення сполук, які могли б ефективно його нейтралізувати (peroxynitrite scavengers), є ще однією важливою стратегією для обмеження пошкодження тканин унаслідок ішемії та запалення [34].

Отже, хоча шлях до клінічного застосування модуляторів глутамат-NO каскаду виявився тернистим, нові знання про молекулярні тонкощі цього шляху відкривають безпрецедентні можливості для розроблення нового покоління високоселективних і безпечних препаратів для лікування найважчих захворювань нервової системи та внутрішніх органів.

ВИСНОВКИ. Проведений комплексний аналіз наукової літератури беззаперечно демонструє, що функціональний зв'язок між системою збуджувальних амінокислот (глутамату й аспартату) та системою оксиду азоту є одним із фундаментальних і еволюційно консервативних механізмів міжклітинної сигналізації в організмі ссавців. Центральною молекулярною платформою, що інтегрує ці два шляхи, виступає NMDA-рецептор, який функціонує як високоточний біохімічний перетворювач, трансформуючи специфічний синаптичний сигнал у дифузний сигнал газоподібного месенджера.

Нами було показано, що каскад NMDA-рецептор \rightarrow Ca^{2+} \rightarrow nNOS \rightarrow NO є класичним прикладом біологічної подвійності. У фізіологічних умовах він є незамінним для таких процесів, як синаптична пластичність (LTP), що лежить в основі навчання та пам'яті, та нейроваскулярне спряження, яке забезпечує адекватне кровопостачання активних ділянок мозку. На периферичному рівні, зокрема в органах травлення, цей шлях бере участь у регуляції моторики та передачі сенсорних сигналів.

Водночас гіперактивація цього каскаду є потужним патогенетичним механізмом, що лежить в основі «темного боку» глутаматергічної передачі – ексайтотоксичності. Надлишковий синтез NO, особливо в умовах оксидативного стресу, призводить до утворення високотоксичного пероксинітриту,

що запускає каскади незворотного пошкодження нейронів. Цей механізм є ключовим у патогенезі гострого ішемічного пошкодження мозку, відіграє значну роль у повільній загибелі нейронів унаслідок хронічних нейродегенеративних захворювань та є центральною ланкою у формуванні центральної сенситизації, що підтримує хронічні больові синдроми, вісцеральний біль також.

Історія фармакологічного втручання в цей шлях продемонструвала як його величезний потенціал, так і значні труднощі. Невдачі з неселективними блокаторами NMDAR підкреслили небезпеку грубого втручання у фундаментальні сигнальні системи. Сучасні та майбутні терапевтичні стратегії зміщуються в бік більш тонкої модуляції: від селективного впливу на окремі субодиниці рецепторів та специфічні ізоформи NOS до інноваційних підходів, спрямованих на розрив патологічних білок-білкових взаємодій, як-от зв'язок між NMDAR та nNOS.

Підсумовуючи, взаємодія глутамат-аспаратної системи й оксиду азоту є «двосічним мечем», баланс якого визначає межу між нейропластичністю та нейродегенерацією, між фізіологічною сигналізацією та патологічним пошкодженням. Подальше поглиблене вивчення молекулярних тонкощів цього зв'язку залишається пріоритетним завданням для біохімії, фармакології та

клінічної медицини, оскільки саме тут лежать ключі до розроблення нових, більш ефективних і безпечних методів лікування найважчих захворювань людини.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ. Автори заявляють про відсутність фінансування для проведення цього дослідження та написання цієї статті.

ВІДПОВІДНІСТЬ НОРМАМ БІОЕТИКИ. Стаття є оглядом літератури. Оскільки робота не передбачала проведення нових досліджень за участю людей або тварин, отримання висновку комісії з біоетики не було потрібне.

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ. Чорномидз А. В.: формулювання ідеї та мети огляду; написання тексту; рецензування та редагування.

Буката В. В.: аналіз літератури; концептуалізація; написання тексту.

Чорномидз І. Б.: пошук, відбір та аналіз джерел; критичний перегляд, редагування, доповнення, фіналізація тексту.

Усі автори прочитали та схвалили фінальну версію рукопису.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Furchgott R. F., Ignarro L. J., Murad F. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998. *NobelPrize.org*. 1998. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1998/summary/> (дата звернення: 05.11.2025).
2. Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *European Journal of Neuroscience*. 2008. Vol. 27. № 11. P. 2783–2802. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06285.x
3. Watkins J. C., Evans R. H. Excitatory amino acid transmitters. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1981. Vol. 21. № 1. P. 165–204. DOI: 10.1146/annurev.pa.21.040181.001121
4. Garthwaite J., Charles S. L., Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*. 1988. Vol. 336. № 6197. P. 385–388. DOI: 10.1038/336385a0
5. Hardingham G. E., Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010. Vol. 11. № 10. P. 682–696. DOI: 10.1038/nrn2911

6. Attwell D., Buchan A. M., Charpak S. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010. Vol. 468. № 7321. P. 232–243. DOI: 10.1038/nature09613
7. Stark M. E., Szurszewski J. H. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology*. 1992. Vol. 103. № 6. P. 1928–1949. DOI: 10.1016/0016-5085(92)91454-c
8. Choi D. W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*. 1988. Vol. 1. № 8. P. 623–634. DOI: 10.1016/0896-6273(88)90162-6
9. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M. A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neurosciences*. 1999. Vol. 22. № 9. P. 391–397. DOI: 10.1016/s0166-2236(99)01401-0
10. Lipton S. A., Rosenberg P. A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New England Journal of Medicine*. 1994. Vol. 330. № 9. P. 613–622. DOI: 10.1056/NEJM199403033300907
11. Meller S. T., Gebhart G. F. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*. 1993. Vol. 52. № 2. P. 127–136. DOI: 10.1016/0304-3959(93)90268-i

12. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. Vol. 14. № 6. P. 383–400. DOI: 10.1038/nrn3504
13. Cull-Candy S., Leszkiewicz D. N. Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Science's STKE*. 2004. Vol. 2004. № 255. P. re16. DOI: 10.1126/stke.2552004re16
14. Johnson J. W., Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*. 1987. Vol. 325. № 6104. P. 529–531. DOI: 10.1038/325529a0
15. MacDermott A. B., Mayer M. L., Westbrook G. L. et al. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*. 1986. Vol. 321. № 6069. P. 519–522. DOI: 10.1038/321519a0
16. Bredt D. S., Snyder S. H. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990. Vol. 87. № 2. P. 682–685. DOI: 10.1073/pnas.87.2.682
17. Knowles R. G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochemical Journal*. 1994. Vol. 298. № 2. P. 249–258. DOI: 10.1042/bj2980249
18. Brenman J. E., Chao D. S., Gee S. H. et al. Interaction of nitric oxide synthase with the postsynaptic density protein PSD-95 and α 1-syntrophin mediated by PDZ domains. *Cell*. 1996. Vol. 84. № 5. P. 757–767. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81566-0
19. Stuehr D. J. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1999. Vol. 1411. № № 2–3. P. 217–230. DOI: 10.1016/s0005-2728(99)00016-3
20. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. № 7. P. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304
21. Schuman E. M., Madison D. V. Nitric oxide and synaptic function. *Annual Review of Neuroscience*. 1994. Vol. 17. № 1. P. 153–183. DOI: 10.1146/annurev.ne.17.030194.001101.
22. Harteneck C., Koesling D., Sjöling A. et al. Expression of soluble guanylyl cyclase. *FEBS Letters*. 1990. Vol. 272. № № 1–2. P. 221–223. DOI: 10.1016/0014-5793(90)81116-i
23. Jaffrey S. R., Erdjument-Bromage H., Ferris C. D. et al. Protein S-nitrosylation: a physiological signal for neuronal nitric oxide. *Nature Cell Biology*. 2001. Vol. 3. № 2. P. 193–197. DOI: 10.1038/35051609
24. Lipton S. A., Choi Y. B., Pan Z. H. et al. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*. 1993. Vol. 364. № 6438. P. 626–632. DOI: 10.1038/364626a0
25. Nakamura T., Tu S., Lipton S. A. Protein S-nitrosylation as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *EMBO Molecular Medicine*. 2015. Vol. 7. № 7. P. 876–890. DOI: 10.15252/emmm.201404822
26. Bliss T. V., Collingridge G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*. 1993. Vol. 361. № 6407. P. 31–39. DOI: 10.1038/361031a0
27. Bon C., Garthwaite J. On the role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Journal of Neuroscience*. 2003. Vol. 23. № 5. P. 1941–1948. DOI: 10.1523/jneurosci.23-05-01941.2003
28. Ivanova E. A., Maltsev A. V., Giniatullin R. A. Modulation of AMPA Receptors by Nitric Oxide in Nerve Cells. *Biochemistry (Moscow)*. 2020. Vol. 85. Suppl 1. P. S158 – S168. DOI: 10.1134/s0006297920140131
29. O'Dell T. J., Hawkins R. D., Kandel E. R., Arancio O. Evidence that nitric oxide synthase is involved in long-term potentiation. *Science*. 1991. Vol. 254. № 5034. P. 1014–1016. DOI: 10.1126/science.1718012
30. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004. Vol. 5. № 5. P. 347–360. DOI: 10.1038/nrn1387
31. Sanders K. M., Ward S. M. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1992. Vol. 262. № 3. P. G379 – G392. DOI: 10.1152/ajpgi.1992.262.3.g379
32. Woolf C. J., Salter M. W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000. Vol. 288. № 5472. P. 1765–1769. DOI: 10.1126/science.288.5472.1765
33. Szydłowska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. 2010. Vol. 47. № 2. P. 122–129. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.01.003
34. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*. 2007. Vol. 87. № 1. P. 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006
35. Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279. № 35. P. 36171–36174. DOI: 10.1074/jbc.R400029200
36. Mattson M. P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*. 2004. Vol. 430. № 7000. P. 631–639. DOI: 10.1038/nature02621
37. Li Y., Zhang J., Li Y. Roles of Nitric Oxide in Brain Ischemia and Reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. № 8. P. 4243. DOI: 10.3390/ijms23084243
38. Beal M. F. Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Annals of Neurology*. 1998. Vol. 44. № S3. P. S110 – S114. DOI: 10.1002/ana.410440718
39. Chung K. K., Thomas B., Li X. et al. S-nitrosylation of parkin regulates its E3 ubiquitin ligase activity and is neuroprotective. *Science*. 2004. Vol. 304. № 5675. P. 1328–1331. DOI: 10.1126/science.1094049
40. Brown G. C. Nitric oxide and neurodegeneration. *Nitric Oxide*. 2010. Vol. 23. № 3. P. 153–154. DOI: 10.1016/j.niox.2010.05.002
41. Олещук О. М., Черномирз А. В. Значення системи оксиду азоту у функціонуванні шлунка в нормі та при патології. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18. № 2. С. 84–95.
42. Calabrese V., Mancuso C., Calvani M. et al. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007. Vol. 8. № 10. P. 766–775. DOI: 10.1038/nrn2214
43. De Giorgio R., Guerrini S., Barbara G. et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system.

Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 5. P. 1972–1983. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.049

44. Ferrier L., Bйrard F., Deb-Rinker P. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *The American Journal of Pathology*. 2006. Vol. 168. № 4. P. 1148–1154. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050607

45. Lipton S. A. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006. Vol. 5. № 2. P. 160–170. DOI: 10.1038/nrd1958

46. Корда М. М., Олещук О. М., Черномицз А. В. Роль системи оксиду азоту у функціонуванні органів шлунково-кишкового тракту : монографія. Тернопіль : ТНМУ, 2021. 152 с.

47. Kew J. N., Kemp J. A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*. 2005. Vol. 179. № 1. P. 4–29. DOI: 10.1007/s00213-005-2215-z

48. Martel M. A., Wyllie D. J., Hardingham G. E. In developing therapies for neurodegenerative disease, have we forgotten the synapse? *Current Opinion in Pharmacology*. 2009. Vol. 9. № 1. P. 7–14. DOI: 10.1016/j.coph.2008.10.005

49. Parsons C. G., Stuffer A., Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system... *Neuropharmacology*. 2007. Vol. 53. № 6. P. 699–723. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.07.026

50. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 1991. Vol. 43. № 2. P. 109–142. DOI: 10.1124/pr.43.2.109

51. Moore P. K., Handy R. L. Selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase – is no NOS really good NOS for the nervous system? *Trends in Pharmacological Sciences*. 1997. Vol. 18. № 7. P. 204–211. DOI: 10.1016/s0165-6147(97)01053-7

52. Sharma J. N., Al-Omran A., Parvathy S. S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2007. Vol. 15. № 6. P. 252–259. DOI: 10.1007/s10787-007-0013-x

53. Aarts M., Liu Y., Liu L. et al. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science*. 2002. Vol. 298. № 5594. P. 846–850. DOI: 10.1126/science.1072873

REFERENCES

1. Furchgott, R. F., Ignarro, L. J., & Murad, F. (1998). *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998*. NobelPrize.org. Retrieved from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1998/summary/>

2. Garthwaite, J. (2008). Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *European Journal of Neuroscience*, 27 (11), 2783–2802. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06285.x>

3. Watkins, J. C., & Evans, R. H. (1981). Excitatory amino acid transmitters. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 21 (1), 165–204. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.21.040181.001121>

4. Garthwaite, J., Charles, S. L., & Chess-Williams, R. (1988). Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*, 336 (6197), 385–388. DOI: <https://doi.org/10.1038/336385a0>

5. Hardingham, G. E., & Bading, H. (2010). Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: Implications for neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11 (10), 682–696. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2911>

6. Attwell, D., Buchan, A. M., Charpak, S., Lauritzen, M., Macvicar, B. A., & Newman, E. A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 468 (7321), 232–243. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09613>

7. Stark, M. E., & Szurszewski, J. H. (1992). Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology*, 103 (6), 1928–1949. DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91454-c](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91454-c)

8. Choi, D. W. (1988). Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*, 1 (8), 623–634. DOI: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(88\)90162-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(88)90162-6)

9. Dirnagl, U., Iadecola, C., & Moskowitz, M. A. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends in Neurosciences*, 22 (9), 391–397. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(99\)01401-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(99)01401-0)

10. Lipton, S. A., & Rosenberg, P. A. (1994). Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New England Journal of Medicine*, 330 (9), 613–622. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300907>

11. Meller, S. T., & Gebhart, G. F. (1993). Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain*, 52 (2), 127–136. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90268-i](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90268-i)

12. Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14 (6), 383–400. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3504>

13. Cull-Candy, S., & Leszkiewicz, D. N. (2004). Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. *Science's STKE*, 2004 (255), re16. DOI: <https://doi.org/10.1126/stke.2552004re16>

14. Johnson, J. W., & Ascher, P. (1987). Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature*, 325 (6104), 529–531. DOI: <https://doi.org/10.1038/325529a0>

15. MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 321 (6069), 519–522. DOI: <https://doi.org/10.1038/321519a0>

16. Bredt, D. S., & Snyder, S. H. (1990). Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme.

- Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87 (2), 682–685. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.2.682>
17. Knowles, R. G., & Moncada, S. (1994). Nitric oxide synthases in mammals. *Biochemical Journal*, 298 (2), 249–258. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2980249>
18. Brenman, J. E., Chao, D. S., Gee, S. H., McGee, A. W., Craven, S. E., Santillano, D. R., Wu, Z., Fregien, N., Froehner, S. C., Clerc, R. G., & Brecht, D. S. (1996). Interaction of nitric oxide synthase with the postsynaptic density protein PSD-95 and α 1-syntrophin mediated by PDZ domains. *Cell*, 84 (5), 757–767. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81566-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81566-0)
19. Stuehr, D. J. (1999). Mammalian nitric oxide synthases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1411 (2–3), 217–230. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(99\)00016-3](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(99)00016-3)
20. Furstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: Regulation and function. *European Heart Journal*, 33 (7), 829–837. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
21. Schuman, E. M., & Madison, D. V. (1994). Nitric oxide and synaptic function. *Annual Review of Neuroscience*, 17 (1), 153–183. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.17.030194.001101>
22. Harteneck, C., Koesling, D., Süling, A., Schultz, G., & Bühme, E. (1990). Expression of soluble guanylyl cyclase. *FEBS Letters*, 272 (1–2), 221–223. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)81116-i](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)81116-i)
23. Jaffrey, S. R., Erdjument-Bromage, H., Ferris, C. D., Tempst, P., & Snyder, S. H. (2001). Protein S-nitrosylation: A physiological signal for neuronal nitric oxide. *Nature Cell Biology*, 3 (2), 193–197. DOI: <https://doi.org/10.1038/35051609>
24. Lipton, S. A., Choi, Y. B., Pan, Z. H., Lei, S. Z., Chen, H. S. V., Sucher, N. J., Loscalzo, J., & Nakanishi, N. (1993). A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature*, 364 (6438), 626–632. DOI: <https://doi.org/10.1038/364626a0>
25. Nakamura, T., Tu, S., & Lipton, S. A. (2015). Protein S-nitrosylation as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *EMBO Molecular Medicine*, 7 (7), 876–890. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201404822>
26. Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361 (6407), 31–39. DOI: <https://doi.org/10.1038/361031a0>
27. Bon, C., & Garthwaite, J. (2003). On the role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Journal of Neuroscience*, 23 (5), 1941–1948. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-05-01941.2003>
28. Ivanova, E. A., Maltsev, A. V., & Giniatullin, R. A. (2020). Modulation of AMPA Receptors by Nitric Oxide in Nerve Cells. *Biochemistry*, 85 (1), S158–S168. DOI: <https://doi.org/10.1134/s0006297920140131>
29. O'Dell, T. J., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Arancio, O. (1991). Evidence that nitric oxide synthase is involved in long-term potentiation. *Science*, 254 (5034), 1014–1016. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1718012>
30. Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5 (5), 347–360. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1387>
31. Sanders, K. M., & Ward, S. M. (1992). Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 262 (3), G379–G392. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.262.3.g379>
32. Woolf, C. J., & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science*, 288 (5472), 1765–1769. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765>
33. Szydlowska, K., & Tymianski, M. (2010). Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*, 47 (2), 122–129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2010.01.003>
34. Pacher, P., Beckman, J.S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315–424. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>
35. Radi, R. (2004). Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant. *Journal of Biological Chemistry*, 279 (35), 36171–36174. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.R400029200>
36. Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430 (7000), 631–639. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02621>
37. Li, Y., Zhang, J., & Li, Y. (2022). Roles of nitric oxide in brain ischemia and reperfusion. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (8), 4243. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23084243>
38. Beal, M. F. (1998). Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Annals of Neurology*, 44 (S3), S110 – S114. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410440718>
39. Chung, K. K., Thomas, B., Li, X., Plettenburg, O., Oh, Y. S., Linden, D. J., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2004). S-nitrosylation of parkin regulates its E3 ubiquitin ligase activity and is neuroprotective. *Science*, 304 (5675), 1328–1329. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1094049>
40. Brown, G. C. (2010). Nitric oxide and neurodegeneration. *Nitric Oxide*, 23 (3), 153–154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.05.002>
41. Oleshchuk, O. M., & Chornomydz, A. V. (2016). Znachennia systemy oksydu azotu u funkcionuvanni shlunka v normi ta pry patolohii [The role of the nitric oxide system in the functioning of the stomach in norm and pathology]. *Medychna ta klinichna khimiia*, 18 (2), 84–95.
42. Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, D. A., & Stella, A. M. G. (2007). Nitric oxide in the central nervous system: Neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*, 8 (10), 766–775. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2214>
43. De Giorgio, R., Guerrini, S., Barbara, G., Stanghellin, V., & Corinaldesi, R. (2007). Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology*, 132(5), 1972–1983. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.049>
44. Ferrier, L., Bïrard, F., & Deb-Rinker, P. (2006). Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *The American Journal of Pathology*, 168 (4), 1148–1154. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050607>
45. Lipton, S. A. (2006). Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine

and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5 (2), 160–170. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd1958>

46. Korda, M. M., Oleshchuk, O. M., & Chornomydz, A. V. (2021). *Rol systemy oksydu azotu u funkcionuvanni orhaniv shlunkovo-kyshkovoho traktu* [The role of the nitric oxide system in the functioning of the gastrointestinal tract organs]. TNMU.

47. Kew, J. N., & Kemp, J. A. (2005). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology*, 179 (1), 4–29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-005-2215-z>

48. Martel, M. A., Wyllie, D. J., & Hardingham, G. E. (2009). In developing therapies for neurodegenerative disease, have we forgotten the synapse? *Current Opinion in Pharmacology*, 9 (1), 7–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.10.005>

49. Parsons, C. G., Stuffer, A., & Danysz, W. (2007). Memantine: A NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – Too little activation is bad, too much is

even worse. *Neuropharmacology*, 53 (6), 699–723. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.07.026>

50. Moncada, S., Palmer, R. M., & Higgs, E. A. (1991). Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 43 (2), 109–142. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.43.2.109>

51. Moore, P. K., & Handy, R. L. (1997). Selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase – Is no NOS really good NOS for the nervous system? *Trends in Pharmacological Sciences*, 18 (7), 204–211. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(97\)01053-7](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(97)01053-7)

52. Sharma, J. N., Al-Omran, A., & Parvathy, S. S. (2007). Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 15 (6), 252–259. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-007-0013-x>

53. Aarts, M., Liu, Y., Liu, L., Besshoh, S., Arundine, M., Gurd, J. W., Wang, Y. T., Salter, M. W., & Tymianski, M. (2002). Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science*, 298 (5594), 846–850. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1072873>

Адреса для листування: chornomydz@tdmu.edu.ua

A. V. Chornomydz, V. V. Bukata, I. B. Chornomydz
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

THE INTERPLAY OF GLUTAMATE-ASPARTATE SIGNALING AND THE NITRIC OXIDE SYSTEM: MOLECULAR MECHANISMS, PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS, PATHOLOGICAL CONSEQUENCES, AND THERAPEUTIC INTERVENTIONS

Summary

Introduction. The interaction between the excitatory amino acid (EAA) system (L-glutamate, L-aspartate) and the nitric oxide (NO) system is a fundamental signaling cascade in mammals. It functions as a “double-edged sword”, defining the boundary between physiological adaptation and pathological damage.

The Aim of the Study. To conduct a comprehensive, interdisciplinary analysis and to systematize current data on the molecular mechanisms, physiological and pathological roles, and therapeutic potential of the glutamate-NO signaling pathway.

Results and Discussion. The central integrative event is the activation of the ionotropic NMDA-receptor (NMDAR), which triggers calcium-dependent NO synthesis by neuronal NO synthase (nNOS). Under physiological conditions, this cascade is essential for synaptic plasticity (LTP), neurovascular coupling, and peripheral regulation (e.g., in the GIT). However, its overactivation during ischemia, trauma, and neuroinflammation initiates the mechanism of excitotoxicity. This review provides a detailed analysis of key pathogenetic links: (1) the conversion of NO into the highly toxic peroxynitrite; (2) the role of inducible iNOS in neuroinflammation; (3) the phenomenon of nNOS “uncoupling” due to deficiency of its cofactor BH4; and (4) the critical role of the GluN2B-PSD-95-nNOS supramolecular complex as a “pro-death” signal target. The pathological role of the cascade in stroke, neurodegenerative diseases (Alzheimer’s, Parkinson’s), and the formation of chronic pain is discussed.

Conclusions. The clinical failures of non-selective NMDAR antagonists are analyzed, justifying the shift in therapeutic strategies toward “fine-tuning” modulation. Promising approaches include selective GluN2B subunit antagonists, ONOO- scavengers, nNOS stabilizers, and innovative peptides that disrupt the pathological PSD-95/nNOS interaction. Understanding this cascade remains a priority for developing new treatments for neurological and somatic disorders.

KEY WORDS: Nitric Oxide (NO); Glutamate; NMDA-receptor; Excitotoxicity; neuronal NO synthase (nNOS).

Стаття надійшла до редакції 17.11.2025

Стаття прийнята 10.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



ИДЯЛГО

РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-ДІЄТИЧНА ТЕРАПІЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ БІОХІМІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ОРГАНІЗМУ: ПРЕВЕНТИВНІ, КЛІНІЧНІ ТА ANTI-AGING ЕФЕКТИ

Вступ. У статті представлено науково-практичний аналіз розвантажувально-дієтичної терапії як складової частини сучасних превентивних, лікувальних підходів і антивейджингу в медицині.

Мета дослідження – систематизувати дані щодо ефективності методу розвантажувально-дієтичної терапії, висвітлити механізми дії, методика застосування та клінічні результати в пацієнтів різного профілю.

Методи дослідження. Робота має характер аналітичного огляду сучасних наукових джерел, присвячених вивченню біохімічних, клінічних і антивейджингових ефектів розвантажувально-дієтичної терапії. Інформаційною базою дослідження стали публікації протягом останніх 10 років у наукових базах PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також у вітчизняних фахових медичних виданнях.

Результати й обговорення. Розглянуто механізми впливу тимчасового обмеження харчування на метаболічні процеси, системи детоксикації, регенерацію клітин та епігенетичні зміни, що лежать в основі уповільнення процесів старіння. Узагальнено клінічні спостереження та результати наукових досліджень, які підтверджують ефективність методу за наявності багатьох патологій внутрішніх органів і систем. Окреслено значення розвантажувально-дієтичної терапії як методу, який спричиняє системну метаболічну адаптацію, що супроводжується оптимізацією енергетичного обміну, зменшенням анаболічного навантаження та активацією внутрішньоклітинних механізмів відновлення. Ці зміни асоціюються зі зниженням метаболічного й оксидативного стресу, нормалізацією обміну ліпідів і вуглеводів та формуванням тривалих превентивних, терапевтичних і антивейджингових ефектів.

Висновки. Розвантажувально-дієтична терапія є природним ефективним способом стимуляції ендогенного відновлення організму, який має не лише клінічне, а й глибоке метаболічне підґрунтя, що підтверджується сучасними біохімічними та біологічними дослідженнями.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розвантажувально-дієтична терапія; лікувальне голодування; метаболічна детоксикація; аутофагія; anti-aging; відновлення гомеостазу; обмін речовин.

ВСТУП. Розвантажувально-дієтична терапія (далі – РДТ), лікувальне або інтервальне голодування, контрольоване голодування – це метод немедикаментозного впливу на організм, спрямований на мобілізацію його ендогенних резервів, нормалізацію метаболічних процесів і стимуляцію відновлення клітин. Також РДТ розглядається сучасною наукою як один із найперспективніших природних методів уповільнення старіння.

Суть методу полягає в контрольованому утриманні від їжі з поступовим переходом на ендогенне живлення, з дотриманням водного, рухового та гігієнічного режиму під наглядом лікаря.

В Україні, у ТНМУ імені І. Я. Горбачевського, є значний практичний досвід успішного клінічного застосування даного методу лікування, адже ще з 1983 р. під керівництвом професора П. П. Кузіва та його школи

проліковано понад 3 500 пацієнтів із хронічними захворюваннями різних органів, проведено багато клінічних досліджень і опубліковано наукових праць [1; 2]. Мета статті – систематизувати дані щодо ефективності методу РДТ, показати механізми дії, методика застосування та клінічні результати в пацієнтів різного профілю.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У процесі роботи проведено систематизацію наукових даних щодо метаболічних і молекулярних механізмів дії РДТ; порівняльний аналіз результатів клінічних і експериментальних досліджень; оцінювання достовірності джерел (перевага віддавалась публікаціям протягом останніх 10 років у рецензованих журналах, метааналізам і систематичним оглядам у наукових базах PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar); узагальнення отриманих даних для формування сучасного уявлення про РДТ як метод

біохімічної регуляції та превентивної медицини. Особлива увага приділялася роботам, у яких вивчено активацію енергетичних сенсорів АМФ-активованої протеїнкінази (далі – АМПК) та NAD⁺-залежної деацетилази (далі – SIRT1) у відповідь на калорійне обмеження; вплив РДТ на рівень фактору некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6, Сре-активного білка, як маркерів запалення; клінічні ефекти терапії в контексті кардіометаболічного ризику, інсулінорезистентності, процесів старіння. Узагальнення матеріалу проводилося методом контент-аналізу та якісного синтезу даних із виділенням ключових напрямів дослідження та механізмів дії.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. *Основні механізми дії РДТ* 1. Метаболічний ефект – активація процесів аутофагії, кетогенезу та детоксикації, що підтверджено численними сучасними клінічними й експериментальними дослідженнями [3–6]. Одним із ключових механізмів антиейджингової дії лікувального голодування є аутофагія – природний процес «самоочищення» клітин, під час якого відбувається розщеплення і видалення пошкоджених органел, білків і токсичних метаболітів [7–10]. Цей феномен, відкритий японським ученим Йосінорі Осумі, який у 2016 р. отримав Нобелівську премію, продемонстрував, що активація аутофагії у відповідь на стресові фактори, зокрема обмеження калорійності раціону, сприяє підтриманню клітинного гомеостазу, підвищує виживаність клітин і сповільнює процеси старіння [3]. Отже, аутофагія є біологічною основою омолоджувального ефекту лікувального голодування, забезпечує науково обґрунтований фундамент для його застосування як ефективної антиейджингової стратегії [8–10]. Важливими метаболічними ефектами голодування також є ліполіз і кетогенез. У разі обмеження надходження калорій організм починає використовувати власні жирові резерви, розщеплює тригліцериди до кетонових тіл, які виступають енергетичним ресурсом для клітин [11–13].

Водночас відбувається регуляція глюкози й інсулінової чутливості: знижується рівень глюкози у крові та підвищується чутливість до інсуліну, що зменшує ризик розвитку метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу. Зниження рівнів інсуліну й інсуліноподібного фактору росту 1 – білка, який за структурою подібний до інсуліну та бере участь у рості, регенерації і метаболізмі клітин, а його надлишок асоціюється із

прискореним старінням – сприяє довголіттю, що підтверджено експериментами на тваринах і клінічними спостереженнями в людей [14; 15]. Окрім того, відбувається детоксикація організму: активується процес аутофагії, завдяки чому клітини очищуються від накопичених токсичних продуктів метаболізму та надлишкових амінокислот [16–18].

2. Кардіоваскулярні ефекти голодування включають нормалізацію артеріального тиску та серцевого ритму, що особливо помітно в пацієнтів із легкими та помірними формами гіпертензії. У таких хворих також спостерігається покращення ліпідного профілю: зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, а також підвищення концентрації ліпопротеїнів високої щільності. Окрім того, голодування сприяє зменшенню запальних процесів у судинах, що знижує ризик розвитку атеросклерозу [19; 20].

3. Психоемоційні та неврологічні ефекти голодування включають покращення когнітивних функцій, як-от концентрація уваги, пам'ять і швидкість мислення. Спостерігаються регуляція нейротрансмітерних систем, підвищення стресостійкості, зменшення симптомів тривоги та легкої депресії, а також покращення настрою та загальної енергійності [19]. Окрім того, голодування сприяє активації нейрогенезу й аутофагії нейронів, що підтримує психоемоційний стан і функціонування мозку [21].

4. Імунні та запальні ефекти голодування включають зменшення системного запалення через зниження рівня прозапальних цитокінів, як-от фактор некрозу пухлин альфа й інтерлейкін-6 [22]. Активація процесу аутофагії сприяє підтримці імунного гомеостазу та відновленню функцій клітинного імунітету. Розвантажувально-дієтична терапія також має антиоксидантний ефект, зменшує оксидативний стрес і пошкодження ДНК [23].

Після фази рефідингу (повернення до харчування) спостерігається стимуляція стовбурових клітин, що сприяє регенерації тканин [22; 23]. Голодування покращує функцію мітохондрій і знижує оксидативний стрес – ключові фактори клітинного старіння, пригнічує процес хронічного запалення через зниження прозапальних цитокінів і медіаторів, зменшує утворення кристалічних відкладень та покращує метаболізм сполучної тканини [24].

Отже, розвантажувально-дієтична терапія має велике практичне значення, оскільки ґрунтується на доведених біохімічних

Таблиця 1 – Показання до призначення РДТ

Категорія показань	Конкретні стани
1. Метаболічні й ендокринні порушення	Ожиріння різного ступеня, особливо абдомінальне. Синдром метаболічного асоційованого ожиріння. Порушення ліпідного профілю: гіперліпідемія, атерогенний дисбаланс. Порушення вуглеводного обміну: легкий і середній ступінь цукрового діабету 2-го типу (за відсутності тяжких ускладнень)
Серцево-судинні захворювання	Артеріальна гіпертензія (легка та помірна). Стабільна ішемічна хвороба серця без гострих фаз. Початкові стадії атеросклерозу та метаболічна кардіоміопатія
Шлунково-кишкові та гепатобіліарні захворювання	Хронічні гастрити, дуоденіти у стадії ремісії. Легкі дискінезії жовчовивідних шляхів. Жировий гепатоз (стеатоз)
Порушення опорно-рухового апарату	Остеохондроз, артрит, артроз у легких і помірній формах. Псоріаз, подагра (за відсутності загострення)
Шкірні й алергічні захворювання	Атопічний дерматит, екзема, псоріаз у стадії ремісії. Легкі форми алергічних реакцій, зокрема й сезонний риніт і шкірні прояви
Психоемоційні та когнітивні розлади	Легка депресія, тривожні стани, психоемоційне виснаження. Слабка когнітивна втома, зниження концентрації
Загальні оздоровчі та превентивні показання	Для детоксикації та поліпшення загальної резистентності організму. Як додатковий метод у програмі омолодження та нормалізації маси тіла

Таблиця 2 – Практичні аспекти підготовчого етапу РДТ

Етап	Зміст	Орієнтовна тривалість
Раціональна дієта	Виключення м'яса, риби, алкоголю, кофеїну. Легка рослинна їжа, поступове зниження калорій	2–3 дні
Очистка ШКТ	Легка клітковина, можливо – ентеросорбенти, фітопрепарати для печінки	1–2 дні
Психоемоційна підготовка	Нормалізація режиму сну, дихальні вправи, виключення стресових чинників	увесь період
Медичний контроль	Вимірювання артеріального тиску, глюкози, ЕКГ, консультація лікаря (особливо за наявності хронічних захворювань)	перед початком

механізмах позитивного впливу контрольованого голодування на організм, саме тому є ефективним немедикаментозним методом профілактики та підтримки здоров'я. Показання до призначення РДТ висвітлені в таблиці 1.

Методика РДТ. Підготовчий етап лікувального голодування триває 2–5 днів і передбачає поступове зниження калорійності, обмеження білків і тваринних жирів, очищення кишечника та психоемоційну підтримку (таблиця 2).

Мета – адаптація організму до переходу з екзогенного на ендогенне живлення, мінімізація метаболічного стресу та стабілізація гомеостазу [25; 26]. На цьому етапі знижується секреція інсуліну та підвищується рівень глюкагону, кортизолу й адреналіну, що стимулює глікогеноліз і ліполіз, запускає поступовий кетогенез без ризику кетоацидозу [25; 26]. Обмеження білкової та тваринної їжі зменшує утворення азотовмісних токсинів, активує печінкові детоксикаційні шляхи (цитохром P450, глутатіон) і сприяє внутрішньому енергозабезпеченню [26]. Початкове

обмеження калорій також стимулює фізіологічну аутофагію – утилізацію пошкоджених білків і органел, що очищує клітини перед фазою повного ендогенного харчування [26]. Водночас активуються β – окиснення жирів і АМПКрегульовані метаболічні шляхи [26].

Потенційні ризики за неналежної підготовки включають різке зниження глікемії, головний біль, тремор, порушення електролітного балансу (гіпонатріємія, гіпокаліємія) та психоемоційну дестабілізацію. Через це клінічні протоколи наголошують на обов'язковому підготовчому періоді, особливо для людей похилого віку та пацієнтів із серцево-судинними або метаболічними захворюваннями [27].

Період лікувального голодування – це фаза повного переходу організму від екзогенного до ендогенного живлення, коли енергія забезпечується внутрішніми резервами: глікогеном, ліпідами та частково білками. Цей стан супроводжується метаболічними, нейроендокринними та клітинними адаптаційними процесами, що підтримують гомеостаз, виживання та відновлення [17; 28; 29]. Протягом перших 24–48 годин організм використовує

запаси печінкового глікогену для підтримки глікемії. Після їх вичерпання (2–3-й день) активуються глюконеогенез (з амінокислот, лактату, гліцеролу) і ліполіз, що підвищує рівень вільних жирних кислот та кетонових тіл (β -гідроксибутират, ацетоацетат) [17; 28; 29]. Поступове збільшення кетонових тіл забезпечує альтернативне джерело енергії для мозку, серця, м'язів та нирок, знижує потребу у глюкозі та розпаді білка, що важливо для збереження м'язової маси й енергетичної стабільності організму [30]. Голодування спричиняє зниження секреції інсуліну та підвищення рівнів глюкагону, кортизолу, соматотропіну й норадреналіну, що активує катаболічні процеси, мобілізує жири та підвищує чутливість тканин до інсуліну після виходу з голоду [16; 30]. Водночас знижується системне запалення (фактор некрозу пухлин альфа й інтерлейкін-6, Среактивний білок), активація сигнальних шляхів AMPK та SIRT1 стимулює клітинне відновлення [16; 30]. AMPK та SIRT1 є центральними молекулярними «сенсорами енергії та старіння» у клітинах. Вони взаємодіють одна з одною і відіграють ключову роль у метаболічному балансі, антиейджинг-механізмах і дії голодування чи фізичної активності.

Процес голодування також індукує аутофагію – консервативний механізм переробки пошкоджених білків, органел і токсичних сполук, що очищує цитоплазму, знижує оксидативні пошкодження, нормалізує функцію мітохондрій та сприяє омолодженню клітин [23; 24].

Фізіологічні прояви включають зниження маси тіла завдяки зменшенню жирової тканини (0,3–0,8 кг/добу), тимчасове зниження артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, ацетоновий запах із рота, сухість шкіри, наліт на язиці – ознаки кетозу [30]. Через 5–7 днів настає стадія адаптації (ацидотичний криз), що проявляється покращенням самопочуття, ясністю мислення, підвищенням працездатності та стабілізацією настрою. Психоемоційно відзначаються легкість, зниження тривоги та підвищення концентрації, що підтверджується нейрофізіологічними

даними (підвищення β -гідроксибутирату як нейропротектора) [23].

Період голодування потребує постійного клінічного контролю, включно з моніторингом маси тіла, артеріального тиску, електролітів, глюкози, кетонових тіл та ЕКГ. Необхідне дотримання питного режиму – щоденне споживання 2–3 л води. За потреби дозволяється прийом раніше призначених ліків у половинній дозі.

Можливі небажані ефекти: ортостатична гіпотензія, гіпоглікемія, нудота, електролітні зсуви. У разі тривалого голодування (>7–10 днів) обов'язкова участь лікаря, особливо в пацієнтів із серцевосудинними або ендокринними захворюваннями [27].

Відновний період після лікувального голодування передбачає поступове повернення до екзогенного харчування та стабілізацію метаболізму (таблиця 3).

Тривалість відновного періоду зазвичай відповідає часу голодування або перевищує його на 1–2 дні, залежно від стану пацієнта [1; 17; 28]. Поступове надходження їжі зменшує кетогенез, активує гліколіз і глюконеогенез, стимулює синтез глікогену в печінці та м'язах, а також анаболізм білків, що відновлює м'язову масу [29; 30]. Контроль натрію, калію та магнію під час введення рідкої та м'якої їжі запобігає рефідінговому синдрому та небезпечним електролітним зсувам [29]. Надходження мікронутрієнтів (вітаміни С, Е, селен) відновлює антиоксидантний потенціал клітин і зменшує окисний стрес, накопичений під час катаболічної фази [24].

Клінічне значення відновного періоду РДТ полягає у запобіганні рефідінг-синдрому та стабілізації гомеостазу, закріпленні метаболічних ефектів голодування, збереженні покращень ліпідного профілю, інсулінової чутливості й артеріального тиску. Окрім того, відновний період підтримує антиоксидантний і регенеративний потенціал клітин, сприяє омолодженню тканин, покращує психоемоційний стан і когнітивні функції [24; 29; 30].

Отже, відновний період є ключовою фазою, що гарантує безпечно відновлення організму, підтримку клітинного та

Таблиця 3 – Відновний етап РДТ

Стадія	Основні характеристики	Тривалість
Рання	Перша порція соків або рідкої їжі викликає швидке насичення, часта слабкість, нестійкий пульс, підвищений апетит через компенсаторне почуття голоду	1–2 дні
Інтенсивного відновлення	Поступове збільшення калорійності та білкового складника, наростання ваги, відновлення фізичних сил, стабілізація артеріального тиску та пульс	3–6 дні
Нормалізація	Помірний апетит, повне відновлення маси тіла, нормалізація психоемоційного стану, стабільність кишкової та серцево-судинної функції	1–2 тижні

метаболічного балансу та закріплення терапевтичного ефекту голодування. Його ефективність визначається поступовим харчовим режимом, контролем електролітів, фізичною активністю та моніторингом клінічних показників. Безпечно проведення РДТ можливе лише під клінічним наглядом з регулярним контролем маси тіла, артеріального тиску, пульсу та лабораторних показників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Розвантажувально-дієтична терапія у клініці внутрішніх захворювань : матеріали Міжнародного наукового симпозиуму, 25–26 жовтня 2001 р. Тернопіль, 2001.

2. Кузів О. Є., Радецька Л. В., Смачило І. В., Бойко Т. В., Хомицька А. І., Мандзій З. П., Миколенко А. З., Лихацька Г. В. Розвантажувально-дієтична терапія: клініко-лабораторні та морфологічні аспекти механізму дії при патології органів травлення. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024. № 4. С. 112–115.

3. Ohsumi Y. Molecular mechanisms of autophagy in yeast : Nobel Lecture. *Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016*. 2016.

4. Bagherniya M., Butler A. E., Barreto G. E., Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: a review of the literature. *Ageing Research Reviews*. 2018. Vol. 47. P. 183–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.08.004>

5. Takagi A., Kume S., Kondo M., Nakazawa J., Chin-Kanasaki M., Araki H. et al. Mammalian autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. Art. 18944. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep18944>.

6. Grundler F., Mesnage R., Ruppert P. M. M., Kouretas D., Wilhelmi de Toledo F. Long-term fasting-induced ketosis in 1610 subjects: metabolic regulation and safety. *Nutrients*. 2024. Vol. 16. № 12. Art. 1849. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16121849>

7. Shabkhizan R., Haiaty S., Moslehian M. S., Bazmani A., Sadeghsoltani F., Saghaei Bagheri H. et al. The beneficial and adverse effects of autophagic response to caloric restriction and fasting. *Advances in Nutrition*. 2023. Vol. 14. № 5. P. 1211–1225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.07.006>

8. Levine B., Klionsky D. J. Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine: breakthroughs in baker's yeast fuel advances in biomedical research. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2017. Vol. 114. № 2. P. 201–205. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1619876114>

9. Cozzo A. J. et al. Dietary energy modulation and autophagy: exploiting metabolic pathways. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. Vol. 8. Art. 590192. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590192>

10. Срібна В. О. Біомедична значимість терапевтичного використання аутофагії (огляд літе-

ВИСНОВКИ. РДТ є природним ефективним способом стимуляції ендогенного відновлення організму, який має не лише клінічне, а й глибоке метаболічне підґрунтя, що підтверджується сучасними біохімічними та біологічними дослідженнями.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

ратури). *Теоретична і експериментальна медицина*. 2024. Т. 93. № 1. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.svo>

11. Mehrabani S., Bagherniya M., Askari G., Read M. I., Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on mitophagy induction: a literature review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020. Vol. 11. № 6. P. 1447–1458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12611>

12. Longo V. D., Mattson M. P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism*. 2014. Vol. 19. № 2. P. 181–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.009>

13. Parvaresh H., Paczek K., Al-Bari M. A. A., Eid N. Mechanistic insights into fasting-induced autophagy in the aging heart. *World Journal of Cardiology*. 2024. Vol. 16. № 3. P. 109–117. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v16.i3.109>

14. Kazemi A., Mohammadi A., Saedisomeolia A., Shab-Bidar S. Effect of calorie restriction or protein intake on circulating levels of insulin-like growth factor I in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2020. Vol. 39. № 10. P. 2975–2984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.030>

15. Fontana L., Weiss E. P., Villareal D. T. et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Ageing Cell*. 2016. Vol. 15. № 5. P. 824–834. DOI: <https://doi.org/10.1111/accel.12486>

16. Puchalska P., Crawford P. A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metabolism*. 2017. Vol. 25. № 2. P. 262–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022>

17. Adaffer R., Messaadi W., Meddahi M., Patey A., Haderbache A., Bayen S., Messaadi N. Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: a systematic review of time-restricted eating's effects on human health. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 12. Art. 3770. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12123770>

18. Mattson M. P., Longo V. D., Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*. 2017. Vol. 39. P. 46–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>

19. Anton S. D., Moehl K., Donahoo W. T. et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)*.

2018. Vol. 26. № 2. P. 254–268. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.22065>

20. Madeo F., Eisenberg T., Pietrocola F., Kroemer G. Autophagy for the avoidance of neurodegeneration and cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2019. Vol. 20. № 12. P. 729–743. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-2>

21. De Cabo R., Mattson M. P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381. № 26. P. 2541–2551. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>

REFERENCES

1. Rozvantazhualno-diietychna terapiia v klinitsi vnutrishnikh zakhvoriuvan: materialy naukovoho mizhnarodnoho sympoziumu (25–26 zhovtnia 2001 r.). (2001). [Fasting and dietary therapy in internal medicine clinics: Proceedings of the international scientific symposium (October 25–26, 2001)]. Ternopil. [in Ukrainian].

2. Kuziv, O. Ye., Radetska, L. V., Smachylo, I. V., Boiko, T. V., Khomitska, A. I., Mandzii, Z. P., Mykolenko, A. Z., & Lykhatska, H. V. (2024). Rozvantazhualno-diietychna terapiia: kliniko-laboratorni ta morfolohichni aspekty mekhanizmu dii pry patolohii orhaniv travlennia [Fasting and dietary therapy: clinical, laboratory and morphological aspects of the mechanism of action in digestive system pathology]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 4, 112–115. [in Ukrainian].

3. Sribna, V. O. (2024). Biomedychna znachymist terapevtychnoho vykorystannia autofahii (ohliad literatury) [Biomedical significance of therapeutic use of autophagy (literature review)]. *Teoretychna i eksperymentalna medytsyna – Theoretical and Experimental Medicine*, 93 (1). DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.svo> [in Ukrainian].

4. Ohsumi, Y. (2016). Molecular mechanisms of autophagy in yeast. *Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016*.

5. Bagherniya, M., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2018). The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Research Reviews*, 47, 183–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.08.004>

6. Takagi, A., Kume, S., Kondo, M., Nakazawa, J., Chin-Kanasaki, M., Araki, H., et al. (2016). Mammalian autophagy is essential for hepatic and renal ketogenesis during starvation. *Scientific Reports*, 6, 18944. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep18944>

7. Grundler, F., Mesnage, R., Ruppert, P. M. M., Kouretas, D., & Wilhelm de Toledo, F. (2024). Long-term fasting-induced ketosis in 1610 subjects: Metabolic regulation and safety. *Nutrients*, 16 (12), 1849. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16121849>

8. Shabkhizan, R., Haiaty, S., Moslehian, M. S., Bazmani, A., Sadeghsoltani, F., Saghaei Bagheri, H., et al. (2023). The beneficial and adverse effects of autophagic response to caloric restriction and fasting. *Advances in Nutrition*, 14 (5), 1211–1225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.07.006>

22. Martel J., Ojcius D. M., Ko Y. F. et al. Hormetic effects of fasting and caloric restriction on human health. *Ageing Research Reviews*. 2021. Vol. 67. Art. 101272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101272>

23. Newman J. C., Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2020. Vol. 31. № 3. P. 227–240. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.006>

24. Ohsumi Y. Autophagy: from cellular recycling to human health. *Cell Research*. 2024. Vol. 34. № 1. P. 5–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00820-x>

9. Levine, B., & Klionsky, D. J. (2017). Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine: Breakthroughs in baker's yeast fuel advances in biomedical research. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114 (2), 201–205. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1619876114>

10. Cozzo, A. J., et al. (2020). Dietary energy modulation and autophagy: Exploiting metabolic pathways. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 590192. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.590192>

11. Mehrabani, S., Bagherniya, M., Askari, G., Read, M. I., & Sahebkar, A. (2020). The effect of fasting or calorie restriction on mitophagy induction: A literature review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11 (6), 1447–1458. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12611>

12. Longo, V. D., & Mattson, M. P. (2014). Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism*, 19 (2), 181–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.009>

13. Parvaresh, H., Paczek, K., Al-Bari, M. A. A., & Eid, N. (2024). Mechanistic insights into fasting-induced autophagy in the aging heart. *World Journal of Cardiology*, 16 (3), 109–117. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v16.i3.109>

14. Kazemi, A., Mohammadi, A., Saedisomeolia, A., & Shab-Bidar, S. (2020). Effect of calorie restriction or protein intake on circulating levels of insulin-like growth factor I in humans: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 39 (10), 2975–2984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.030>

15. Fontana, L., Weiss, E. P., Villareal, D. T., et al. (2016). Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF binding proteins and cortisol in nonobese men and women: A randomized clinical trial. *Ageing Cell*, 15 (5), 824–834. DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.12486>

16. Puchalska, P., & Crawford, P.A. (2017). Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metabolism*, 25 (2), 262–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022>

17. Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>

18. Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., et al. (2018). Flipping the metabolic switch: Understanding

and applying the health benefits of fasting. *Obesity*, 26 (2), 254–268. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.22065>.

19. De Cabo, R., & Mattson, M.P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New*

England Journal of Medicine, 381 (26), 2541–2551. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>

20. Ohsumi, Y. (2024). Autophagy: From cellular recycling to human health. *Cell Research*, 34 (1), 5–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00820-x>

Адреса для листування: radetska@tdmu.edu.ua

L. V. Radetska

IVAN HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

FASTING AND DIETARY THERAPY AS A TOOL FOR BIOCHEMICAL REGULATION OF THE BODY: PREVENTIVE, CLINICAL AND ANTI-AGING EFFECTS

Summary

Introduction. The article presents a scientific and practical analysis of fasting and dietary therapy as a component of modern preventive, therapeutic and anti-aging approaches in medicine.

The Aim of the Study. The purpose of the study is to systematize data on the effectiveness of the RDT method, show the mechanisms of action, application methods and clinical results in patients of various profiles.

Research Methods. The work is an analytical review of modern scientific sources devoted to the study of biochemical, clinical and anti-aging effects of fasting and dietary therapy. The information base of the study was publications in the scientific databases PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, as well as in domestic professional medical publications.

Results and Discussion. The mechanisms of the influence of temporary food restriction on metabolic processes, detoxification systems, cell regeneration and epigenetic changes that underlie the slowing down of aging processes are considered. Clinical observations and results of scientific studies are summarized, confirming the effectiveness of the method in many pathologies of internal organs and systems. The significance of fasting-dietary therapy as a method that causes systemic metabolic adaptation, accompanied by optimization of energy metabolism, reduction of anabolic load and activation of intracellular recovery mechanisms is outlined. These changes are associated with a decrease in metabolic and oxidative stress, normalization of lipid and carbohydrate metabolism and the formation of long-term preventive, therapeutic and anti-aging effects.

Conclusions. Fasting and dietary therapy is a natural and effective way to stimulate the body's endogenous recovery, which has not only a clinical but also a deep metabolic basis, which is confirmed by modern biochemical and biological research.

KEY WORDS: fasting and dietary therapy; therapeutic fasting; metabolic detoxification; autophagy; anti-aging; restoration of homeostasis; metabolism.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2025

Стаття прийнята 21.12.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025



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 mcc.tdmu@gmail.com.

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 зазначити 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).

При оформленні публікацій вказувати:

- Інформацію про фінансування (джерело фінансування);
- Відповідність матеріалів статті щодо проведення обстежень/досліджень/лікування нормам біоетики (протокол комісії з біоетики);
- Внесок кожного з авторів згідно таксономії Credit;
- Інформацію щодо наявності/відсутності конфлікту інтересів;
- Інформацію про доступність первинних даних (data availability).

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 (SI) 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 зазначити 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).

Наукове видання

МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

4(106)^{ТОМ 27}₂₀₂₅

Коректура • Ірина Миколаївна Чудеснова

Комп'ютерна верстка • Тетяна Олексіївна Клименко

Формат 60x84/8. Гарнітура Arimo. Підписано до друку: 31.12.2025.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 15,81. Замов. № 0126/091. 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.