

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 1(29), січень – квітень 2019 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –
д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко
Заступники головного редактора –
д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко,
д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко
Відповідальний секретар –
д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. О. А. Рижов (Запоріжжя)
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. В. О. Туманський (Запоріжжя)

Редакційна рада

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. К. С. Махмуджанова (Ташкент, Республіка Узбекистан)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук Дженнаро Пагано (Неаполь, Італія)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литва)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
акад. НАН України, проф. В. П. Черних (Харків)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 1 2019

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2019

Editorial Board

Editor-in-Chief – O. I. Panasenko
Deputy Editor-in-Chief – A. H. Kaplaushenko
Deputy Editor-in-Chief – S. Ya. Dotsenko
Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshev (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. A. Ryzhov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)

Scientific Editorial Board

V. P. Chernykh (Kharkiv, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
K. S. Makhmudzhanova (Tashkent, Uzbekistan)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований
ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук,
(Наказ Міністерства освіти
і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

Журнал включений
до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку
Вченою радою ЗДМУ
протокол № 7 від 26.02.2019 р.
Підписано до друку
28.02.2019 р.

Редакція:
Начальник редакційно-
видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка
Ю.В. Полупан

Адреса редакції і видавця:
69035, Україна,
м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

Віддруковано
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
Папір крейдяний,
безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 2/19.

Mayakovsky Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез, будова та властивості *N*-*R*-2-(5-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетамідів

Долгих О. П., Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Поліщук Н. М.

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 7-етилксантиніл-8-аміноалканових кислот

Марчишин С. М., Стойко Л. І., Скринчук О. Я., Рахметов Д. Б.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків

Скребцова К. С., Федченкова Ю. А., Хворост О. П.

Елементний склад листя перспективних видів декоративних рослин

Смойловська Г. П., Єренко О. К., Хортецька Т. В., Дуюн І. Ф., Мазулін О. В.

Мікроскопічні дослідження лікарської рослинної сировини деревію блідо-жовтого

Олійник І. М., Беленичев І. Ф., Федоровская М. І., Лисянская А. П.

Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозиторий

Солодовник В. А., Гладышев В. В., Лисянская А. П.

Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом

Кучеренко Л. І., Парнюк Н. В., Моряк З. Б., Черковська Л. Г., Ткаченко Г. І.

Щодо проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрил із використанням методу ВЕРХ

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Скорина Д. Ю., Ткаченко Г. І.

Щодо стандартизації *L*-аргініну та тіотріазоліну в модельній суміші методом вискоєфективної рідинної хроматографії

Колесник М. Ю., Михайловський Я. М.

Поширеність алельних варіантів генів *VKORC1*, *CYP2C9* і *CYP4F2* серед жителів Запорізької області

Самура Б. Б.

Вплив терапії аторвастатином на функцію серця та варіабельність серцевого ритму у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії

ORIGINAL RESEARCH

4 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis, structure and properties of *N*-*R*-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetamides

10 Dolhikh O. P., Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Polishchuk N. M.

Synthesis, physical, chemical and biological properties of 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids' derivatives

15 Marchyshyn S. M., Stoiko L. I., Skrynchuk O. Ya., Rakhmetov D. B.

Research of qualitative composition and quantitative content of fatty acids of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch leaves

21 Skrebtsova K. S., Fedchenkova Yu. A., Khvorost O. P.

The elemental composition of leaves of promising species of decorative plants

25 Smoilovska H. P., Yerenko O. K., Khortetska T. V., Duiun I. F., Mazulin O. V.

Microscopic research of medicinal plant raw material of *Achillea ochroleuca* Ehrh.

31 Oliinyk I. M., Bielenichev I. F., Fedorovska M. I., Lysianska A. P.

Study of excipients influence on the cranberry oil releasing from the rectal suppository

36 Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Lysianska A. P.

Study of consistent characteristics of the ointment with octopirox

42 Kucherenko L. I., Parniuk N. V., Moriak Z. B., Cherkovska L. H., Tkachenko H. I.

On dissolution test for Hypertril tablets using high performance liquid chromatography

47 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Skoryna D. Yu., Tkachenko H. I.

Regarding the standardization of *L*-arginine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

53 Kolesnyk M. Yu., Mykhailovskyi Ya. M.

The prevalence of allelic variants of *VKORC1*, *CYP2C9* and *CYP4F2* genes in Zaporizhzhia region population

59 Samura B. B.

Atorvastatin influence on cardiac function and rhythm variability in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Худяков Г. В.

Особливості змін інсуліноподібного фактора росту-1 у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, які перебувають на паліативному лікуванні

Аніщенко М. А.

Перспективний розвиток правової освіти у сфері охорони здоров'я як гарантія реалізації медичної реформи в Україні

Алексєєв О. Г.

Кабінет Міністрів України як суб'єкт правовідносин юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері

Гаркуша М. І., Тихонов О. І., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Демченко Н. В., Шпичак О. С.

Методика інтегрального оцінювання професійно важливих соціально-психологічних характеристик фахівця фармації як складової створення пацієнтоцентричного простору

Ткаченко Н. О., Громовик Б. П., Сергєєва Л. Н.

Розроблення методики оцінювання професіоналізму молодих фахівців-провізорів як основної складової їхньої соціально відповідальної поведінки

Кілеєва О. П.

Маркетингові дослідження та фармакоекономічні аспекти лікарських косметичних засобів, що містять азелаїнову кислоту

ОГЛЯДИ

Котвіцька А. А., Сурикова І. О., Кубарєва І. В.

Контент-аналіз науково-практичних напрямів дослідження у сфері соціальної фармації

Кутельмах О. І.

Взаємозв'язок вітаміну D, гомоцистеїну та стоматологічних захворювань (огляд літератури)

ORIGINAL RESEARCH

63 Khudiakov H. V.

Features of changes in insulin-like growth factor-1 in patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis who are on palliative treatment

67 Anishchenko M. A.

Prospective development of legal education in the field of health care as a guarantee of medical reform implementation in Ukraine

74 Aleksiev O. H.

The Cabinet of Ministers of Ukraine as a subject of legal relationships of legal responsibility in the pharmaceutical sphere

78 Harkusha M. I., Tykhonov O. I., Sahaidak-Nikitiuk R. V., Demchenko N. V., Shpychak O. S.

Methods of integrated assessment of professionally important socio-psychological characteristics of a specialist in pharmacy as a component of the creation of a patient-centered space

84 Tkachenko N. O., Hromovik B. P., Serhieieva L. N.

Development of the technique of evaluating the professionalism of young pharmacists as a basic component of their social responsible behavior

91 Kiliieva O. P.

Marketing research and pharmacoeconomic aspects of medicinal cosmetic products containing azelaic acid

REVIEW

97 Kotvitska A. A., Surikova I. O., Kubarieva I. V.

Content-analysis of scientific and practical research areas in social pharmacy

104 Kutelmakh O. I.

Interaction of vitamin D, homocystein and dental diseases

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (CША)

Worldcat (CША): http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page

Index Copernicus: <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

BASE (Bielefeld Academic Search Engine): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&newsearch=1>

Google Scholar (Академія): <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

ROAD (Франція): http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmaceuti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5

Publons: <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

East View: <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

eLibrary (РІНЦ): <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



Synthesis, structure and properties of *N*-R-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamides

A. S. Hotsulia*, S. O. Fedotov

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Heterocyclic compounds remain the most promising group of compounds, through which the new drugs with characteristic list of properties are successfully created. Examples of this systems are 1,2,4-triazole and pyrazole. The presence in one molecule structure of fragments of two different azaheterocycles is synthetically interesting and allows increasing the probability to obtain biologically active substance with a wide spectrum of action.

The aim of the work was to optimize the synthesis conditions and investigate the properties of *N*-R-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamides in case of change of chemical process conditions.

Methods and results. Ethyl 5-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate, which was obtained by known techniques using acetone, diethyl oxalate, sodium methoxide, followed by hydrazine hydrate in equivalent amount, was used as the key starting reagent. The resulting ethyl 5-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylate was used to carry out hydrazinolysis reactions and nucleophilic addition of phenyl isothiocyanate with subsequent alkaline heterocyclization. The synthesized 5-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiole was used in alkylation reactions with promising reagents for the design of pharmacophoric fragments. The products of such reaction are *N*-R-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamides. The structure of the resulting compounds was confirmed by elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy, IR spectrophotometry. The individuality of the substances was determined by thin-layer chromatography and chromatographic mass spectrometry. For synthesized compounds, preliminary screening was performed using the PASS On-line® software and molecular docking.

Conclusions. *N*-R-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamides are obtained with high yields and purity, their properties are investigated.

Синтез, будова та властивості *N*-R-2-(5-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамідів

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Гетероциклічні сполуки залишаються найбільш перспективною групою, за їхньою допомогою відбувається успішне створення нових лікарських засобів із характерним переліком властивостей. Прикладами таких систем є 1,2,4-тріазол і піразол. Наявність у структурі однієї молекули фрагментів двох різних азгетероциклів є синтетично цікавим і дає змогу збільшити ймовірність одержання біологічно активної субстанції з широким спектром дії.

Мета роботи – оптимізація умов синтезу та дослідження властивостей *N*-R-2-(5-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамідів при зміні умов перебігу хімічного процесу.

Методи та результати. Як ключовий вихідний реагент використали етил 5-метил-1*H*-піразол-3-карбоксилат, який одержали за відомими методиками з використанням ацетону, діетилоксалату, натрій метилату та з наступним використанням гідрозин гідрату в еквівалентній кількості. Одержаний етил 5-метил-1*H*-піразол-3-карбоксилат використали для реакцій гідрозинолізу та нуклеофільного приєднання фенілізотіоціанату з наступною лужною гетероциклізацією. Синтезований 5-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол використаний у реакціях алкілювання перспективними реагентами для конструювання фармакофорних фрагментів. Продуктами такої реакції є *N*-R-2-(5-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміди. Структура одержаних сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, спектроскопії ¹H ЯМР, ІЧ-спектроскопії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою тонкошарової хроматографії та хромато-мас-спектроскопії. Для синтезованих сполук здійснили попередній розрахунковий скринінг за допомогою програмного продукту PASS On-line® та молекулярного докінгу.

Висновки. Одержали з високими виходами та чистотою *N*-R-2-(5-(5-метил-1*H*-піразол-3-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетаміди, довели їхню структуру та дослідили властивості.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, піразол, фізико-хімічні властивості, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 4–9

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158913>

UDC: 547.857.4'792'292.057.022.03
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158913

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 4–9

Key words: 1,2,4-triazole, pyrazole, physical-chemical properties, molecular docking.

*E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 26.09.2018 // Revised: 12.10.2018 // Accepted: 07.11.2018

Синтез, строение и свойства *N*-*R*-2-(5-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетамидов

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Гетероциклические соединения остаются наиболее перспективной группой, с их помощью происходит успешное создание новых лекарственных средств с характерным перечнем свойств. Примеры таких систем – 1,2,4-триазол и пиразол. Наличие в структуре одной молекулы фрагментов двух разных азагетероциклов синтетически интересно и позволяет увеличить вероятность получения биологически активной субстанции с широким спектром действия.

Цель работы – синтез и исследование свойств *N*-*R*-2-(5-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетамидов при изменении условий протекания химического процесса.

Методы и результаты. В качестве ключевого исходного реагента использован этил 5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат, который получен по известным методикам с использованием ацетона, диэтилоксалата, натрий метилата и с последующим использованием гидразин гидрата в эквивалентном количестве. Полученный этил 5-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилат использован для проведения реакций гидразинолиза и нуклеофильного присоединения фенилизотиоцианата с последующей щелочной гетероциклизацией. Синтезированный 5-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол использован в реакциях алкилирования перспективными реагентами для конструирования фармакофорных фрагментов. Продукты такой реакции – *N*-*R*-2-(5-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетамиды. Структура полученных соединений подтверждена с помощью элементного анализа, спектроскопии ¹H ЯМР, ИК-спектроскопии. Индивидуальность веществ установлена с помощью тонкослойной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Для синтезированных соединений проведен предварительный расчетный скрининг с помощью программного продукта PASS On-line® и молекулярного докинга.

Выводы. Получены с высокими выходами и чистотой *N*-*R*-2-(5-(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетамиды, доказана их структура и исследованы свойства.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, пиразол, физико-химические свойства, молекулярный докинг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 4–9

1,2,4-Triazole derivatives have physical-chemical and pharmacological properties that determine their widespread use, including as biologically active substances [1]. The objective reasons for this are the high synthetic potential of this heterocycle and the possibility of introducing various substitutes at the stage of ring formation [2,7]. In the literature there is a lot of data on a wide range of pharmacological activity of pyrazole derivatives (analgesic activity) and 1,2,4-triazole (antifungal, antipsychotic, antioxidant, anti-cancer activity) [1,3–9]. The availability of presence in the single molecule structure of fragments of two different azaheterocycles is synthetically engaging and allows to increase the probability of obtaining biologically active substance with a wide spectrum of activity [10]. This served as a prerequisite for the targeted synthesis of 1,2,4-triazole-3-thiole derivatives, which in the fifth position contain a 5-methylpyrazole fragment [9]. Thus, the modification of 1,2,4-triazole-3-thiole derivatives by the introduction of 5-methylpyrazole and the study of the properties of the obtained compounds are an urgent task.

The aim

The aim of the work was to synthesize of *N*-aryl-(heteryl)-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamides and investigate its properties.

Materials and methods

During the study, pyrazole was selected as synthon for the preparation of a new series of compounds. It is important to note that due to the variety and strength of pharmacological effects that appear, this structure is worthy among heterocyclic compounds. 5-(5-Methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-

1,2,4-triazole-3-thiole was obtained from diethyloxalate, acetone and sodium methanoate through a series of successive stages (Table 1).

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out using methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined in open capillary tubes in a “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). The elemental analysis (C, H, N) was performed using the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). IR spectra (4000–400 cm⁻¹) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ¹H NMR spectra (400 MHz) were recorded at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe₄ as internal standard in DMSO-*d*₆ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument “Agilent 1260 Infinity HPLC” equipped with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)).

Molecular docking. Studies were carried out by molecular docking as an approach to the search for molecules with affinity for a specific biological target. As biological targets, we used such macromolecules from Protein Data Bank (PDB): the enzyme COX-2 in combination with indomethacin and celecoxib (PDB ID – 3LN1). The choice of biological targets is due to literary data on the mechanism of anti-inflammatory agents’ action. The research methodology consisted of the following stages: 1) preparation of the ligand: construction of structural formulas of compounds using program MarvinSketch 6.3.0 and their preservation in mol-format; generation of 3D structure of compound formulas – molecular modeling (Hyper Chem 8 program using the method of molecular mechanics MM+

and semi-empirical quantum mechanical method PM3, with the maximum number of cycles and Polak-Ribiere algorithm and preservation of molecules in PDB files); use AutoDockTools-1.5.6 to convert PDB – to PDBQT files; 2) preparation of enzymes: removal of water molecules and ligand from a file using the software package Discovery Studio 4.0 and preservation of the enzyme in PDB format; use AutoDockTools-1.5.6 to convert PDB- to PDBQT-files ; 3) actual molecular docking: implementation of docking with the program “Vina” with the following spatial parameters of the active center of the enzyme: center_x = 18.37, center_y = – 52.296, center_z = 53.949, size_x = 18, size_y = 16, size_z = 16 for COX-2 (3LN1); visualization of data using program Discovery Studio 4.0.

Ethyl 5-methylpyrazole-3-carboxylate. Hydrazine hydrate (10 g, 0.2 mol) in ethanol (25 ml) is gradually added with stirring and cooling to a solution of methyl 2,4-dioxopentanoate (0.2 mol) in alcohol. After 1 hour of heating, the alcohol was discarded. The resulting compound (99 %) was recrystallized from aqueous ethanol in the form of a needle crystal with a melting point of 82 °C (Fig. 1).

3-Methylpyrazole-5-carbohydrazide. Ethyl 5-methylpyrazole-3-carboxylate (58.4 g) and hydrazine hydrate (25 g) were heated for 8 hours. The reaction product was obtained in the form of prismatic crystals, which was recrystallized from water. After drying at 100 °C, the reaction product had a melting point of 153 – 154 °C. Yield – 90 % (Fig. 1).

2-(5-Methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-N-hydrazinocarbothioamide. 0.05 mol of 5-methylpyrazole-3-carbohydrazide, 150 ml of dioxane and 60 ml of water are heated to dissolve the starting material. And an equivalent amount of phenyl isothiocyanate to the obtained solution, boil for 1 hour, cool, add 100 ml of water, the precipitate is filtered off,

washed with water, propan-2-ol and crystallized from DMF. Yield – 71 %. Melting point = 263–265 °C (Fig. 1).

5-(5-Methyl-1H-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiole. A mixture of 0.01 mol of 2-(5-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-N-hydrazinocarbothioamide, 0.011 mol of sodium hydroxide and 50 ml of water is heated to reflux for 2 hours, cooled and add 2 ml of concentrated chloride acid. The resulting precipitate is filtered off, washed with water. Recrystallized from DMF. Yield – 84 %. Melting point = 253–256 °C (Fig. 1).

Alkylation. 0.05 mol 5-(5-methyl-1H-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiole is added to a solution of 0.05 mol of sodium hydroxide in 30-40 ml of water, reaching complete dissolution. Subsequently, a solution of 0.055 mol of the alkylating part in methanol or propan-2-ol is added (Fig. 1).

Protons of methyl groups resonate in the strong part of the field at 2.32–2.35 ppm (methylpyrazole and methylisoxazole fragments) and at 3.74 ppm. (4-methoxyphenyl fragment). The protons of the methylene fragments are resonated at 3.61–3.98 (-S-CH₂-) and at 4.52–4.55 ppm. (-HN-CH₂-) in the form of singlets. Chemical displacements of aromatic protons vary widely in ¹H NMR spectra: for example, the proton in the *para*-position of the phenyl substituent and in the *ortho*- and *meta*-positions of the 4-methoxyphenyl substituent of compound 15 form multiplets in the range of 7.16–7.24 ppm. Other protons in the *ortho*- and *meta*-positions of the phenyl substituent form the corresponding zones of doublets in the regions at 7.76 ppm. and at 7.49 ppm. Hydrogen at C₄ atom of the pyrazole fragment resonates at 6.62 ppm. in the form of a singlet. Presenting a proton signal of the NH fragment of the pyrazole ring with a chemical shift of 13.44 ppm. in the form of a wider singlet (Table 2).

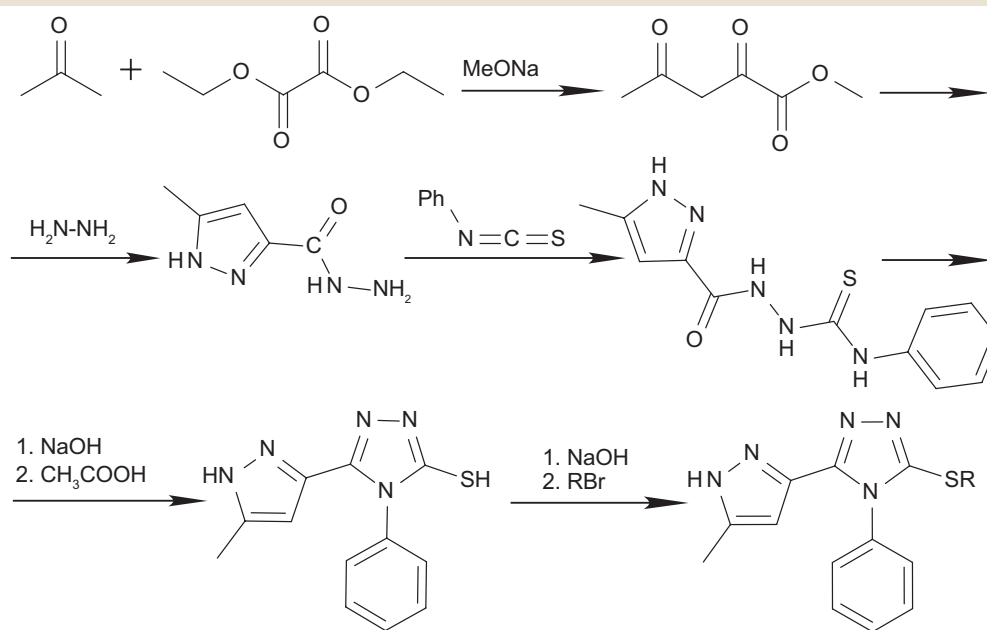
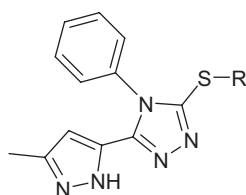


Fig. 1. A scheme for the synthesis of 5-(5-methyl-1H-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiole.

Table 1. Characterization data of synthesized compounds


N	R	M. p., °C	Molecular formula	Yield, %
1	3-F-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	159–160	C ₂₁ H ₁₉ FN ₆ OS	69
2	2-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -	182–184	C ₂₂ H ₂₁ FN ₆ OS	82
3	2-Cl-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	172–174	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ OS	74
4	2-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -	190	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ OS	68
5	3-Cl-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	177–178	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ OS	77
6	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -	162–165	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ OS	79
7	4-Cl-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	178–180	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₆ OS	68
8	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -	167–168	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ OS	76
9	2-Br-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	168–171	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₆ OS	71
10	2-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -	181–183	C ₂₂ H ₂₁ BrN ₆ OS	73
11	3-Br-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	188–189	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₆ OS	85
12	4-Br-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	192–195	C ₂₁ H ₁₉ BrN ₆ OS	82
13	4,4,4-FC-C ₆ H ₄ -NH-CO-CH ₂ -	179–181	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₆ OS	85
14	4,4,4-FC-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -	174–176	C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₆ OS	87
15	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -	157–159	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	74
16	2-CH ₃ -isoxazole-NH-CO-CH ₂ -	158–162	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₂ S	79

Table 2. ¹H NMR chemical shifts of synthesized compounds

N	¹ H NMR (ppm)
1	2.32 (s, 3H, CH ₃), 3.62 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 6.95-7.14 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -NH-), 7.19-7.25 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.46 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 7.75 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 8.32 (d, 2H, C ₆ H ₅), 11.43 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
2	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.62 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 4.56 (s, 2H, -CH ₂ -NH-), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 6.92 (d, 1H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-), 7.06 (t, 1H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -), 7.19-7.30 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -, C ₆ H ₅), 7.38-7.51 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -, C ₆ H ₅), 7.76 (d, 1H, C ₆ H ₅), 11.41 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
3	2.32 (s, 3H, CH ₃), 3.62 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 6.95-7.14 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -NH-), 7.19-7.25 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.55 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 7.84 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 8.35 (d, 2H, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
4	2.32 (s, 3H, CH ₃), 3.62 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 4.50 (s, 2H, -CH ₂ -NH-), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 6.95-7.14 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-), 7.19-7.27 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-, C ₆ H ₅), 7.55 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 7.84 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 8.35 (d, 2H, C ₆ H ₅), 11.45 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
5	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.89 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.15 (d, 1H, C ₆ H ₅), 7.22 (t, 1H, C ₆ H ₅), 7.35 (d, 1H, C ₆ H ₅), 7.52-7.57 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.75-7.77 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
6	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.89 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 4.58 (s, 2H, -CH ₂ -NH-), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.15 (d, 1H, C ₆ H ₅), 7.22 (t, 1H, C ₆ H ₅), 7.35 (d, 1H, C ₆ H ₅), 7.52-7.57 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.75-7.77 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
7	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.89 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.22 (t, 1H, C ₆ H ₅), 7.44-7.50 (m, 4H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.75-7.78 (m, 4H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
8	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.89 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 4.60 (s, 2H, -CH ₂ -NH-), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.22 (t, 1H, C ₆ H ₅), 7.44-7.50 (m, 4H, C ₆ H ₅), 7.75-7.78 (m, 4H, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
9	2.32 (s, 3H, CH ₃), 3.64 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.09-7.16 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -NH-), 7.24-7.31 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.65 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 7.86 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 8.37 (d, 2H, C ₆ H ₅), 11.45 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.82 (s, 1H, -NH-)

Cont. table 2.

N	¹ H NMR (ppm)
10	2.32 (s, 3H, CH ₃), 3.64 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 4.50 (s, 2H, -CH ₂ -NH-), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.10-7.17 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-), 7.25-7.33 (m, 2H, -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH-, C ₆ H ₅), 7.62 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 7.87 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 8.35 (d, 2H, C ₆ H ₅), 11.45 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.82 (s, 1H, -NH-)
11	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.84 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.14 (d, 1H, C ₆ H ₅), 7.20 (t, 1H, C ₆ H ₅), 7.32 (d, 1H, C ₆ H ₅), 7.44-7.51 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.65-7.71 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 11.46 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
12	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.91 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.33 (t, 1H, C ₆ H ₅), 7.49-7.55 (m, 4H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.76-7.79 (m, 4H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.81 (s, 1H, -NH-)
13	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.91 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.60 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.24-7.30 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.52-7.57 (m, 4H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.78 (dd, 4H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 11.46 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.82 (s, 1H, -NH-)
14	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.90 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 4.54 (s, 2H, -CH ₂ -NH-), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.23-7.29 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.54-7.61 (m, 4H, -C ₆ H ₄ -NH-, C ₆ H ₅), 7.76 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.83 (s, 1H, -NH-)
15	2.33 (s, 3H, CH ₃), 3.61 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 3.74 (s, 3H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃), 4.49 (s, 2H, -CH ₂ -NH-), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 6.86 (dd, 2H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃), 7.16-7.24 (m, 3H, -C ₆ H ₄ -OCH ₃ , C ₆ H ₅), 7.50 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 7.79 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 11.44 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.83 (s, 1H, -NH-)
16	2.33-2.35 (m, 6H, 2-CH ₂ -isoxazole, 3-CH ₂ -pyrazole), 3.98 (s, 2H, -S-CH ₂ -), 6.17 (s, 1H, =CH-, isoxazole), 6.62 (s, 1H, pyrazole, =CH-), 7.22 (t, 1H, C ₆ H ₅), 7.50 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 7.76 (dd, 2H, C ₆ H ₅), 11.40 (s, 1H, pyrazole, -NH-), 11.83 (s, 1H, -NH-)

Table 3. Affinity (kcal / mol) of investigated compounds to cyclooxygenase-2

Sub.	Affinity, (kcal/mol) to COX-2 (3LN1)	Sub.	Affinity, (kcal/mol) to COX-2 (3LN1)
1	-8.7	7	-8.6
2	-9.3	8	-9.2
3	-9.1	9	-8.5
4	-8.0	10	-9.0
5	-9.2	11	-9.3
6	-9.1	Celecoxib	-14.6

Changing the position of the substituents from the vapor position to the *ortho*-position of the aromatic fragments causes a slight bias of signals towards the weaker field. The same is true of the change in the nature of the halogen at the aryl substituent: the transition from chlorine to bromine and iodine also causes a shift in the chemical bias in a weaker field (Table 2).

In the mass spectrum, there is a peak of the molecular ion and peaks of fragment ions, which confirm this structure.

PASS screening demonstrated the possibility of occurrence of compounds of this class with a certain probability of antituberculous ($P_a = 36-55\%$) and antiatherosclerotic ($P_a = 37-45\%$) activity. Attention is drawn to the ability to reduce the activity of cytidine deaminase substitution ($P_a = 59-76\%$), which may negatively effect, for example, the ability of the human body to fight some viruses.

Based on molecular docking data, it was found that the compounds which were tested for the study were characterized by a moderate level of affinity for the COX-2 enzyme (Table 3).

For one of the compounds with the highest affinity, the complex of the active site of the enzyme COX-2 was visualized and it was established that *N*-(2-fluorobenzyl)-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamide is characterized by the formation of hydrogen bonds of the second Nitrogen atom of the pyrazole fragment

and the Oxygen atom of the -S-CH₂-C(O)-fragment with the amino acid residue ARG D:499 respectively.

Conclusions

1. A universal method for the preparation of *N*-aryl- (heteryl)-2-(5-(5-methyl-1*H*-pyrazole-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetamides was developed.

2. The structure and individuality of the synthesized compounds was confirmed by ¹H NMR, IR and LC-MS spectra, elemental analysis.

3. The biological activity forecast for the first-time obtained compounds was carried out using the computer PASS program and molecular docking. The biological potential of new compounds was ascertained.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand the line of this class of compounds to identify promising biologically active compounds among them.

Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis of new biologically active substances – derivatives of 4-*R*-(amino)-1,2,4-triazolyl-3-thione 5-(alkyl-, aryl-, heteryl) derivatives for the creation of original drugs with analgesic, actoprotective, antimicrobial, diuretic and anti-inflammatory action" State registration number 0115U003470 (2015–2017).

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4-*R*-(аміно)-1,2,4-триазоліл-3-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анагетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією» № держреєстрації 0115U003470 (2015–2017).

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Hotsulia A. S., PhD, Associate Professor of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Fedotov S. O., Student 4th year of the Pharmaceutical Faculty № 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федотов С. О., студент 4 курсу І фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Федотов С. О., студент 4 курса I фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Bukhari, S. N. A., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774–789. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.024
- [2] Sayed, S. M., Khalil, M. A., & Raslan, M. A.-E. (2014). Synthesis of pyrazole, 1,3-dithiolan and thiophene derivatives pendant to thiazolo[2,3-*c*]-1,2,4-triazole moiety. *European Journal of Chemistry*, 5(2), 356–362. doi: 10.5155/eurchem.5.2.356-362.1022
- [3] Lin, K., Chile, L.-E., Zhen, S. C., Boyd, P. D. W., Ware, D. C., & Brothers, P. J. (2014). Pyrrole pincers containing imidazole, pyrazole and 1,2,4-triazole groups. *Inorganica Chimica Acta*, 422, 95–101. doi: 10.1016/j.ica.2014.07.022
- [4] Kaur, R., Dwivedi, A. R., Kumar, B., & Kumar, V. (2016). Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(4), 465–489. doi: 10.2174/1871520615666150819121106
- [5] Karrouchi, K., Chemlal, L., Taoufik, J., Cherrah, Y., Radi, S., El Abbes Faouzi, M., & Ansar, M. (2016). Synthesis, antioxidant and analgesic activities of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives containing a pyrazole moiety. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 74(6), 431–438. doi: 10.1016/j.pharma.2016.03.005
- [6] Li, Y.-S., Tian, H., Zhao, D.-S., Hu, D.-K., Liu, X.-Y., Jin, H.-W., et al. (2016). Synthesis and bioactivity of pyrazole and triazole derivatives as potential PDE4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(15), 3632–3635. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.06.002
- [7] Wang, B.-L., Zhang, L.-Y., Zhan, Y.-Z., Zhang, Y., Zhang, X., Wang, L.-Z., & Li, Z.-M. (2016). Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties. *Journal of Fluorine Chemistry*, 184, 36–44. doi: 10.1016/j.jfluchem.2016.02.004
- [8] Tarikoğulları, A. H., Çizmeciöğlü, M. M., Saylam, M., Parlar, S., Alptüzün, V., & Soyer, Z. (2016). Synthesis and cholinesterase inhibitory activity of some phenylacetamide derivatives bearing 1*H*-pyrazole or 1*H*-1,2,4-triazole. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20, 21–27. doi: 10.12991/mpj.2016202105828
- [9] Karrouchi, K., Radi, S., Ramli, Y., Taoufik, J., Mabkhot, Y. N., Al-Aizari, F. A., & Ansar, M. (2018). Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. *Molecules*, 23(1), 431–438. doi: 10.3390/molecules23010134
- [10] Pillai, R. R., Karrouchi, K., Fettach, S., Armaković, S., Armaković, S. J., Brik, Y., et al. (2019). Synthesis, spectroscopic characterization, reactive properties by DFT calculations, molecular dynamics simulations and biological evaluation of Schiff bases tethered 1,2,4-triazole and pyrazole rings. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 47–54. doi: 10.1016/j.molstruc.2018.09.037



Synthesis, physical, chemical and biological properties of 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids' derivatives

O. P. Dolhikh, M. I. Romanenko, D. H. Ivanchenko*, K. V. Aleksandrova, N. M. Polishchuk

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Modern antibiotics and synthetic antimicrobial agents play a leading role in the treatment of bacterial infections. Despite their effectiveness, they cause a number of side effects, and thus the search for new antimicrobial and antifungal agents is currently one of the problems of pharmaceutical science of current interest. Literary data suggest that xanthine derivatives exhibit activity in relation to some strains of pathogenic microorganisms and fungi.

The aim of this work is to develop a method for the synthesis of new derivatives of xanthine-8-aminoalkanoic acids and to study their physical and chemical properties, as well as their antimicrobial and antifungal effects.

Materials and methods. The melting point has been determined with the help of an open capillary method with PTP-M device. Elemental analysis has been performed with the help of the instrument Elementar Vario L cube, NMR-spectra have been taken on a spectrometer Bruker SF-400 (operating frequency of 400 MHz, solvent DMSO, internal standard – TMS). Study of antimicrobial and antifungal activity of synthesized compounds has been performed by a two-fold serial dilution method. Standard test strains have been used for the study: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. *Dimethylsulfoxide* was used as the solvent of the compounds.

Results. The reaction of 8-brom-7-ethylxanthines with an excess of the corresponding aminoalkanoic acid in an aqueous DMF medium in the presence of an equimolar (in relation to the amino acid) amount of baking soda leads to the formation of the corresponding 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids. Structure of synthesized compounds was definitely proved by ¹H NMR-spectroscopy. Conducting primary screening research of antimicrobial activity of 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids derivatives, which revealed moderate and weak activity in concentrations 50–100 mcg/ml.

Conclusions. A preparative method of synthesis of not described in the literature 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids is developed. The structure of the synthesized compounds has been proved with the help of data of the ¹H NMR spectroscopy. The antimicrobial and antifungal effects of the obtained compounds have been studied. The perspective of xanthine-8-alkanoic acids for the further search of biologically active compounds is shown.

Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 7-етилксантиніл-8-аміноалканових кислот

О. П. Долгіх, М. І. Романенко, Д. Г. Іванченко, К. В. Александрова, Н. М. Поліщук

Сучасні антибіотики та синтетичні протимікробні засоби посідають чільне місце в лікуванні бактеріальних інфекцій. Незважаючи на їхню ефективність, вони викликають низку побічних ефектів, а отже пошук нових протимікробних і протигрибкових засобів нині є однією з найактуальніших проблем фармацевтичної науки. Дані фахової літератури свідчать, що похідні ксантину виявляють активність щодо деяких штамів патогенних мікроорганізмів і грибів.

Мета роботи – розробка методу синтезу нових похідних ксантиніл-8-аміноалканових кислот і вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей, протимікробної та протигрибкової дії.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначали відкритим капілярним способом на приладі ПТП-М. Елементний аналіз виконали на приладі Elementar Vario L cube, ПМР-спектри зняті на спектрометрі Bruker SF-400 (робоча частота 400 МГц, розчинник ДМСО, внутрішній стандарт – ТМС). Вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності синтезованих речовин здійснили за методом дворазових серійних розведень. Для дослідження застосували стандартні тест-штами: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Як розчинник сполук використовували диметилсульфоксид.

Результати. Реакція 8-бромо-7-етилксантинів із надлишком відповідної аміноалканової кислоти в середовищі водного ДМФА за наявності еквімолярної (щодо амінокислоти) кількості харчової соди призводить до утворення відповідних 7-етилксантиніл-8-аміноалканових кислот. Структура синтезованих сполук однозначно доведена методом ¹H ЯМР-спектроскопії. Дослідження протимікробної дії синтезованих сполук показали, що похідні 7-етилксантиніл-8-аміноалканових кислот виявляють помірну та слабку активність у концентраціях 50–100 мкг/мл.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158921>

UDC: 547.857.4.057.03/04:615.28
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158921

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 10–14

Key words: xanthine, organic synthesis, NMR-spectroscopy, antibacterial, antifungal agents.

E-mail: ivanchenko230181@gmail.com

Received: 02.11.2018 // Revised: 21.11.2018 // Accepted: 10.12.2018

Висновки. Розроблена препаративна методика синтезу неописаних у фаховій літературі 7-етилксантиніл-8-аміноалканових кислот. За допомогою даних спектроскопії ^1H ЯМР доведена будова синтезованих сполук. Вивчена протимікробна та протигрибкова дія сполук, що отримали. Показана перспективність ксантиніл-8-алканових кислот для дальшого пошуку біологічно активних сполук.

Ключові слова: ксантин, органічний синтез, ПМР-спектроскопія, антибактеріальні, протигрибкові засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 10–14

Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 7-этилксантинил-8-аминоалкановых кислот

О. П. Долгих, Н. И. Романенко, Д. Г. Иванченко, Е. В. Александрова, Н. Н. Полищук

Современные антибиотики и синтетические противомикробные средства занимают лидирующее место в лечении бактериальных инфекций. Несмотря на их эффективность, они вызывают ряд побочных эффектов, следовательно, поиск новых противомикробных и противогрибковых средств – одна из самых актуальных проблем фармацевтической науки. Данные специализированной литературы свидетельствуют, что производные ксантина проявляют активность в отношении некоторых штаммов патогенных микроорганизмов и грибов.

Цель работы – разработка метода синтеза новых производных ксантинил-8-аминоалкановых кислот и изучение их физико-химических свойств, противомикробного и противогрибкового действия.

Материалы и методы. Температуру плавления определяли открытым капиллярным способом с использованием прибора ПТП-М. Элементный анализ выполнили на приборе Elementar Vario L cube, ПМР-спектры сняты на спектрометре Bruker SF-400 (рабочая частота 400 МГц, растворитель ДМСО, внутренний стандарт – ТМС). Изучение антибактериальной и противогрибковой активности синтезированных веществ проводили по методу двукратных серийных разведений. Для исследования использовались стандартные тест-штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. В качестве растворителя соединений использовали диметилсульфоксид.

Результаты. Реакция 8-бром-7-этилксантинов с избытком соответствующей аминокановой кислоты в среде водного ДМФА в присутствии эквимолярного (по отношению к аминокислоте) количества пищевой соды ведет к образованию соответствующих 7-этилксантинил-8-аминоалкановых кислот. Структура синтезированных соединений однозначно доказана методом ^1H ЯМР-спектроскопии. Исследование противомикробного действия синтезированных соединений показало, что тиопроизводные 7-этилксантинил-8-аминоалкановых кислот проявляют умеренную и слабую активность в концентрациях 50–100 мкг/мл.

Выводы. Разработана препаративная методика синтеза неописанных в специализированной литературе 7-этилксантинил-8-аминоалкановых кислот. С помощью данных спектроскопии ^1H ЯМР доказано строение синтезированных соединений. Изучено противомикробное и противогрибковое действие полученных соединений. Показана перспективность ксантинил-8-алкановых кислот для дальнейшего поиска биологически активных соединений.

Ключевые слова: ксантин, органический синтез, ПМР-спектроскопия, антибактериальные, противогрибковые средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 10–14

Modern antibiotics and synthetic antimicrobial agents play a leading role in the treatment of bacterial infections. Despite their effectiveness, they cause a number of side effects, and thus the search for new antimicrobial and antifungal agents is currently one of the problems of pharmaceutical science of current interest. Literary data suggest that xanthine derivatives exhibit activity in relation to some strains of pathogenic microorganisms and fungi [1–6].

The aim

The aim of this work is to develop a method for the synthesis of new derivatives of xanthine-8-aminoalkanoic acids and to study their physical and chemical properties, as well as their antimicrobial and antifungal effects.

Materials and methods

Reagents from Merk, Avocado, Aldrich companies were used for synthesis.

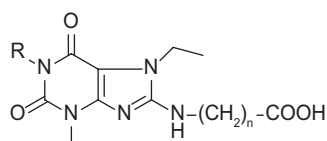
The melting temperature was determined by an open capillary method on the PTP-M device (device for determining the temperature of melting solids, Russia). The elemental analysis was performed on the Elementar Vario L cube device

(Elementar Analysensysteme GmbH, Germany), the NMR spectra were taken on a Bruker SF-400 spectrometer (Bruker Corporation, Germany) (400 MHz operating frequency, DMSO solvent, TMS internal standard). Elemental analysis data is in line with the calculated ones.

Analytical data of synthesized compounds are given in Tables 1, 2.

Table 1. Physical and chemical characteristics of synthesized compounds (3–10)

Compound	M.p., °C	The empirical formula	Yield, %
3	>300	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$	40.7
4	>300	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$	44.6
5	298–299	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$	42.9
6	214–215	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$	44.1
7	244–245	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$	40.7
8	189–190	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$	43.3
9	232–233	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$	43.8
10	201–202	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$	53.4

Table 2. The values of the chemical shift in ^1H NMR-spectra of synthesized compounds (3–10)

Compound	R	n	δ -scale, ppm							
			N ¹ H (s, 1H)	C ⁸ NH (t, 1H)	N ⁷ CH ₂ (q, 2H)	NCH ₃ (s, 3H)	CH ₂ NH	CH ₃ C (t, 3H)	OH (br. s, 1H)	Other signals
3	H	1	10.59	7.38	4.00	3.19	3.95 (d, 2H)	1.18	12.60	
4	CH ₃	1	–	7.35	4.05	3.25; 3.10	3.95 (d, 2H)	1.18	–	
5	H	2	10.55	7.03	3.93	3.21	3.44 (q, 2H)	1.08	12.09	2.52 (t, 2H) – CH ₂ COO
6	CH ₃	2	–	7.03	3.93	3.25; 3.10	3.46 (q, 2H)	1.09	–	2.52 (t, 2H) – CH ₂ COO
7	H	3	10.52	6.98	3.95	3.22	3.35 (q, 2H)	1.11	12.04	2.24 (t, 2H) – CH ₂ COO 1.75 (m, 2H) – CCH ₂
8	CH ₃	3	–	6.97	3.98	3.25; 3.110	3.35 (q, 2H)	1.10	12.00	2.24 (t, 2H) – CH ₂ COO 1.75 (m, 2H) – CCH ₂
9	H	5	10.52	6.88	3.96	3.23	3.33 (q, 2H)	1.10	11.94	2.17 (t, 2H) – CH ₂ COO 1.49 (m, 4H) – CCH ₂ ; 1.25 (m, 2H) – CCH ₂
10	CH ₃	5	–	6.90	3.99	3.29; 3.12	3.33 (q, 2H)	1.12	11.92	2.14 (t, 2H) – CH ₂ COO 1.50 (m, 4H) – CCH ₂ ; 1.26 (m, 2H) – CCH ₂

Synthesis of 8-brom-3-methyl-7-ethylxanthine (1) is described in work [7], and the synthesis of 8-brom-7-ethyltheophylline (2) is in work [8].

Synthesis of 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids (3–10). A mixture of 0.01 mol of 8-brom-7-ethylxanthine 1 or 2, 0.025 mol of the corresponding amino acid, 2.1 g (0.025 mol) of NaHCO₃, 15 ml of water and 25 ml of DMF are boiled for 6 hours, cooled; 50 ml of water are added, then the mixtures are filtered. The filtrate is acidified to pH = 2 with chloric acid. After two days, the precipitate is filtered off, washed with cold water, and purified by redeposition from aqueous solutions of soda.

The study of antibacterial and antifungal activity of synthesized substances was carried out by the method of serial dilutions. For the study, standard test strains were used: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885–653. All test strips were obtained from the laboratory of the Zaporizhzhia Regional Laboratory Center of State Sanitary and Epidemiological Service of Ukraine.

Basic solution was prepared by dissolving 1 mg of synthesized compound in 1 mL of DMSO. The dilution with the concentration of substance 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ was prepared by the adding of 4 mL of Muller-Hinton broth [9] (for 25923 *S. aureus* ATCC, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) or Sabouraud broth [9] (for *C. albicans* ATCC 885–653) to basic solution. Series of two-fold dilutions were used for preparation of three additional solutions with concentrations 100, 50, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectively (1 mL each). The suspension of microbial culture (0.1 mL) was added

into each test tube. The test tubes with *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* crops were incubated at 37 ± 1 °C for 16–24 hours, with *C. albicans* crops – at 28 ± 1 °C for 44–48 hours. Minimum inhibitory concentration (MIC) was determined by visual absence of bacterial growth in the test tube with minimal concentration of investigated compound [10–12].

For determination of minimum bactericidal concentration (MBC) and minimum fungicidal concentration (MFC), the content of test tube after MIC determination with no bacterial growth was inoculated on 0.1 mL of Muller-Hinton agar [9] (for *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) or on 0.1 mL of Sabouraud agar [9] (for *C. albicans*); cups were incubated at 37 ± 1 °C for 16–24 hours and at 28 ± 1 °C for 44–48 hours respectively. Values of MBC and MFC were detected by visual absence of bacterial growth of cultures.

Furacilinum and ketoconazole were used as comparison benchmarks. The results of the study of antimicrobial and antifungal activity are shown in Table 3.

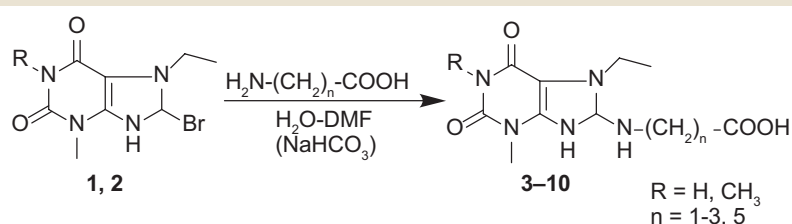
Results and discussion

As shown in the scheme (Fig. 1), the reaction of 8-brom-7-ethylxanthines (1,2) [7,8] with an excess of the corresponding aminoalkanoic acid in an aqueous DMF medium in the presence of an equimolar (in relation to the amino acid) amount of baking soda leads to the formation of the corresponding 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids (3–10).

It must be said that without the addition of soda, the reaction does not occur because amino acids exist in the form of internal salts. Acquired acids 3–10 are white crystalline

Table 3. Antibacterial and antifungal activity of synthesized compounds

Compound	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	MIC, mcg/ml	MBC, mcg/ml	MIC, mcg/ml	MBC, mcg/ml	MIC, mcg/ml	MBC, mcg/ml	MIC, mcg/ml	MFC, mcg/ml
3	100	200	100	200	100	200	50	100
5	100	200	50	200	100	200	50	50
7	100	200	50	200	100	200	50	50
9	100	200	50	200	100	200	50	50
Furacilinum	12.5	12.5	6.25	50	50	800	–	–
Ketoconazole	–	–	–	–	–	–	25	50

**Fig. 1.** Scheme of synthesis of 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids (3–10).

compounds soluble in dioxane, DMF, DMSO, slightly soluble in water and ether. The presence of a carboxy group is confirmed by reaction with an aqueous solution of soda (excretion of CO₂).

Finally, the structure of xanthinyl-8-aminoalkanoic acids 3-10 is proved by ¹H NMR spectroscopy (Table 2). In the NMR spectrum of 7-ethyl-3-methylxanthinyl-8-aminobutyric acid (3), two singlets are clearly fixed at 10.59 ppm and 3.19 ppm with a 1:3 intensity distribution, which proves the presence of N¹H- and N³CH₃-groups of the uracil part of the molecule. The presence of the N⁷-ethyl substituent is proved by a quartet of 4.0 ppm and a triplet at 1.18 ppm. The NH-group proton in position 8 is recorded in the form of a triplet at 7.38 ppm, and protons of the methylene group form a doublet at 3.95 ppm. In the weakest field, the proton carboxy group is registered in the form of a common singlet at 12.6 ppm. In spectra of other acids, proton signals are recorded in the corresponding field corresponding to the form and intensity.

It should be emphasized separately that all the synthesized xanthinyl-8-aminoalkanoic acids 3–10 are basic compounds for further modification of the xanthine molecule, both along the uracil fragment and the carboxy group.

Analysis of the results of the study of the antimicrobial and antifungal effects of the synthesized compounds (Table 3) indicates that they are practically inactive in relation to *E. coli* and *P. aeruginosa* (their MIC is 100 mcg/ml). Most of the compounds exhibit moderate activity in relation to *S. aureus*. Thus, the administration of glycine to position 8 of the 7-ethyl-3-methylxanthine molecule does not lead to antimicrobial activity in relation to *S. aureus* (MIC = 100 mcg/ml). Replacement of glycine with aminopropane,

aminobutane or aminocaproic acid leads to an increase in antibacterial activity twice (MIC = 50 mcg/ml). It should be noted that the lengthening of the carbon chain in the position 8 of the xanthine nucleus does not affect the bactericidal activity (MBC = 200 mcg/ml). Compounds 3, 5, 7, 9 exhibit a moderate antifungal effect (MIC = 50 mcg/ml) and this indicator is not affected by the length of the carboxylic chain of the aminocarboxylic acid. For the final conclusions, it is necessary to significantly expand the library of 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids.

The aforementioned above clearly demonstrates that the expansion of a number of xanthine-8-alkanoic acids and their structural modification may lead to the creation of effective drugs of the noted action.

Conclusions

1. A preparative method of synthesis of not described in the literature 7-ethylxanthinyl-8-aminoalkanoic acids is developed.
2. The structure of the synthesized compounds has been proved with the help of data of the ¹H NMR spectroscopy.
3. The antimicrobial and antifungal effects of the obtained compounds have been studied.
4. The perspective of xanthine-8-alkanoic acids for the further search of biologically active compounds is shown.

Funding

The work is carried out within the framework of the initiative research work of the Department of Biological Chemistry on the topic: "Synthesis, Physical-Chemical and Biological Properties of 1,3,7,8-tetra-substituted of xanthine and their condensed derivatives" (state registration № 0115U003873).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Dolhikh O. P., Aspirant of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Romanenko M. I., Dr. hab., Professor of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Ivanchenko D. H., PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Aleksandrova K. V., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Polishchuk N. M., PhD, Senior Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Долгих О. П., аспірант каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Романенко М. І., д-р фарм. наук, професор каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Іванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Александрова К. В., д-р хім. наук, професор, зав. каф. біологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Поліщук Н. М., канд. мед. наук, ст. викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Долгих О. П., аспирант каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Романенко Н. И., д-р фарм. наук, профессор каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Иванченко Д. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Александрова Е. В., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. биологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Полищук Н. М., канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Hayallah, A. M., Talhouni, A. A., Alim, A. A. M. A. (2012). Design and synthesis of new 8-anilide theophylline derivatives as bronchodilators and antibacterial agents. *Arch. Pharm. Res.*, 35(8), 1355–1368. doi: 10.1007/s12272-012-0805-4
- [2] Voynikov, Y., Valcheva, V., Momekov, G., Peikov, P., & Stavrakov, G. (2014). Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24(14), 3043–3045. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.05.026
- [3] Stavrakov, G., Valcheva, V., Voynikov, Y., Philipova, I., Atanasova, M., Konstantinov, S., et al. (2016). Design, synthesis, and antimycobacterial activity of novel theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acid moieties. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 87(3), 335–341. doi: 10.1111/cbdd.12676
- [4] Ruddaraju, R. R., Murugulla, A. C., Kotla, R., Chandra Babu Tirumalasetty, M., Wudayagiri, R., Donthabakthuni, S., et al. (2016). Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 123, 379–396. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.07.024
- [5] Mangasuli, S. N., Hosamani, K. M., Devarajegowda, H. C., Kurjogi, M. M., Joshi, S. D. (2018). Synthesis of coumarin-theophylline hybrids as a new class of anti-tubercular and anti-microbial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 146, 747–756. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.025
- [6] Borowiecki, P., Wińska, P., Bretner, M., Gizińska, M., Koronkiewicz, M., & Staniszewska, M. (2018). Synthesis of novel proxiphylline derivatives with dual Anti-Candida albicans and anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 150, 307–333. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.077
- [7] Prijmenko, B. A., Romanenko, N. I., Garmash, S. N., Klyuev, N. A., Fedulova, I. V., Gnatov, N. I., & Koval, N. V. (1985). Poluchenie 3-metil-8-bromksantina i ego alkilirovanie [Preparation of 3-methyl-8-bromoxanthine and its alkylation]. *Ukrainskij khimicheskij zhurnal*, 51(6), 660–663. [in Russian].
- [8] Romanenko, N. I., Ivanchenko, D. G., Pakhomova, O. A., Shara-pova, T. A., & Korzhova, A. S. (2014). Izuchenie reakcii 7-zame-shchennykh 8-gidrazinoteofilina s acetouksusnym e'firov [Study of the reaction of 7-substituted 8-hydrazinoteophylline with acetoacetic ester]. *Ukrainskij khimicheskij zhurnal*, 80(12), 113–116. [in Russian].
- [9] Atlas, R. M. (2010). *Handbook of Microbiological Media*. London, CRC Press.
- [10] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Smirnov, V. V., Biriukova, S. V., Dykyi, I. L., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobynykh likarskykh zasobiv [The study of the specific activity of antimicrobial medicines: method. recommendations]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [11] Komykhov, S. A., Tkachenko, I. G., Musatov, V. I., Diachkov, M. V., Chebanov, V. A., & Desenko, S. M. (2016). Multicomponent hot-water synthesis of 7-unsubstituted 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines and their antimicrobial and antifungal activity. *ARKIVOC*, 2016(4), 277–287. doi: http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.610
- [12] Komykhov, S. A., Bondarenko, A. A., Musatov, V. I., Diachkov, M. V., Gorobets, N. Yu., & Desenko, S. M. (2017). (5S,7R)-5-Aryl-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ols as products of three-component condensation. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 53(3), 378–380. doi: 10.1007/s10593-017-2059-z



Дослідження якісного складу та кількісного вмісту кислот жирних катрану серцелистого та катрану коктебельського листків

С. М. Марчишин^{*1}, Л. І. Стойко¹, О. Я. Скринчук¹, Д. Б. Рахметов²

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», ²Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України, м. Київ

Мета роботи – встановлення якісного складу та визначення кількісного вмісту жирних кислот катрану серцелистого й катрану коктебельського листків.

Матеріали та методи. Об'єкти для дослідження – катрану серцелистого листки та катрану коктебельського листки. Сировина, що надана відділом культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України, заготовлена влітку 2018 р. Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот визначали методом газової хроматографії з мас-спектрометрією на хроматографі Agilent 6890N із хромато-мас-спектрометричним детектором 5973 inert (Agilent Technologies, США).

Результати. У катрану серцелистого листках виявили 7 жирних кислот, серед них 4 насичені, 2 поліненасичені, 1 мононенасичена. Кількісно переважають α -ліноленова (9,68 мг/г; 47,87 % від загального вмісту всіх ідентифікованих жирних кислот), пальмітинова (4,88 мг/г; 24,14 %) та лінолева (1,84 мг/г; 9,10 %) кислоти. Інші жирні кислоти становлять 18,89 %. З 12 жирних кислот, що були ідентифіковані в катрану коктебельського листках, 8 належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 2 – до мононенасичених. Кількісно переважають α -ліноленова (8,84 мг/г; 42,95 %), лінолева (2,36 мг/г; 11,47 %) і пальмітинова (4,53 мг/г; 22,01 %) кислоти.

Висновки. Уперше методом газової хроматографії з мас-спектрометрією встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст жирних кислот у катрану серцелистого та катрану коктебельського листках. У катрану серцелистого листках ідентифіковано та встановлено кількісний вміст 7 жирних кислот; у катрану коктебельського – 12. В об'єктах, які дослідили, переважають α -ліноленова і лінолева кислоти.

Исследование качественного состава и количественного содержания кислот жирных катрана сердцелистого и катрана коктебельского листьев

С. М. Марчишин, Л. И. Стойко, О. Я. Скринчук, Д. Б. Рахметов

Цель работы – установление качественного состава и определение количественного содержания жирных кислот катрана сердцелистого и катрана коктебельского листьев.

Материалы и методы. Объекты для исследования – катрана сердцелистого листья и катрана коктебельского листья. Сырье, предоставленное отделом культурной флоры Национального ботанического сада имени Н. Н. Гришко НАН Украины, заготовлено летом 2018 г. Качественный состав и количественное содержание жирных кислот определяли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией на хроматографе Agilent 6890N с хромато-масс-спектрометрическим детектором 5973 inert (Agilent Technologies, США).

Результаты. В катрана сердцелистого листьях обнаружили 7 жирных кислот: 4 насыщенные, 2 полиненасыщенные, 1 мононенасыщенная. Количественно преобладают α -линоленовая (9,68 мг/г; 47,87 % от общего содержания всех идентифицированных жирных кислот), пальмитиновая (4,88 мг/г; 24,14 %) и линолевая (1,84 мг/г; 9,10 %) кислоты. Другие жирные кислоты составляют 18,89 %. Из 12 жирных кислот, идентифицированных в катрана коктебельского листьях, 8 насыщенных, 2 полиненасыщенных, 2 мононенасыщенная. Количественно преобладают α -линоленовая (8,84 мг/г; 42,95 %), линолевая (2,36 мг/г; 11,47 %) и пальмитиновая (4,53 мг/г; 22,01 %) кислоты.

Выводы. Впервые методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией установлен качественный состав и определено количественное содержание жирных кислот в катрана сердцелистого и катрана коктебельского листьях. В катрана сердцелистого листьях идентифицированы и установлено количественное содержание 7 жирных кислот; в катрана коктебельского – 12. В исследуемых объектах преобладают α -линоленовая и линолевая кислоты.

Ключевые слова: катран сердцелистный, катран коктебельский, жирные кислоты, листья растений, газовая хроматография с масс-спектрометрией, α -линоленовая кислота, линолевые кислоты, пальмитиновая кислота.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 15–20

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158939>

УДК: 615.014.07:615.322:582.683.2:577.115.3

DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158939

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 15–20

Ключові слова: катран серцелистий, катран коктебельський, жирні кислоти, листки рослин, газова хроматографія з мас-спектрометрією, α -ліноленова кислота, лінолеві кислоти, пальмітинова кислота.

E-mail: Svitlanafarm@ukr.net

Received: 09.01.2019 // Після доопрацювання: 14.01.2019 // Прийнято до друку: 23.01.2019

Research of qualitative composition and quantitative content of fatty acids of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch leaves

S. M. Marchyshyn, L. I. Stoiko, O. Ya. Skrynchuk, D. B. Rakhmetov

The aim of the research was to establish a qualitative composition and to determine the quantitative content of fatty acids of *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch leaves.

Materials and methods. Leaves of the *Crambe cordifolia* Steven and *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch were selected as the objects of the study. The raw materials were provided by the Department of cultural flora of M. Gryshko National Botanic Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine. The leaves were collected in summer 2018. The qualitative composition and quantitative content of fatty acids were determined by the method of gas chromatography with mass spectrometry using chromatograph Agilent 6890N with mass detector 5973 inert (Agilent Technologies, USA).

Results. Seven fatty acids were found in the *Crambe cordifolia* Steven leaves, among which four are saturated, two are polyunsaturated, and one is monounsaturated. Quantitatively dominated α -linolenic (9.68 mg/g, 47.87 % of the total content of all identified fatty acids), palmitic (4.88 mg/g, 24.14 %), and linoleic (1.84 mg/g; 9.10 %) acids. The other fatty acids were 18.89 %. Among the twelve fatty acids identified in the *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch leaves, eight belong to saturated, two to polyunsaturated and two to monounsaturated. Quantitatively dominated α -linolenic (8.84 mg/g, 42.95 %), linoleic (2.36 mg/g, 11.47 %), and palmitic (4.53 mg/g, 22.01 %) acids.

Conclusions. The qualitative composition and quantitative content of fatty acids were determined in the *Crambe cordifolia* Steven and the *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch leaves by gas chromatography with mass spectrometry for the first time. Quantitative content of seven fatty acids was identified and determined in the *Crambe cordifolia* Steven while in the *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch were twelve fatty acids. Linoleic and α -linolenic acids dominate in the studied objects.

Key words: *Crambe cordifolia* Steven, *Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch, fatty acids, plant leaves, gas chromatography mass spectrometry, α -linolenic acid, linoleic acids, palmitic acid.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 15–20

Катран серцелистий і катран коктебельський належать до роду Катран (*Crambe* L.), родини капустяні (*Brassicaceae*) [1].

Катран серцелистий (*Crambe cordifolia* Steven) – багаторічна трав'яниста рослина заввишки до 182 см [2]. Прикореневі листки – завдовжки до 35 см, стеблові – дрібні, 6–13 см [3]. Суцвіття розгалужене, кулеподібне. В Україні рослина зростає на глинистих схилах у передгірних районах Криму і на Керченському півострові.

Катран коктебельський (*Crambe koktebelica* (Junge) N. Busch) – локальний ендемічний вид, заввишки до 1,5–2,5 м. На території України поширений у східному Криму. Рослини цього виду ростуть поодинокі або невеликими групами на вапняково-щебенистих схилах, на сухих еродованих глинистих схилах зі змитими ґрунтами, на морських обривах і на сланцевих осипищах [4].

В Україні катран серцелистий і катран коктебельський уведено в культуру.

Рослини роду *Crambe* L. широко використовують з екологічними, харчовими, технічними цілями та як джерело біопалива [5]. У народній медицині їх застосовують при порушенні процесів травлення, як протицинготний засіб, а також замітник гірчичників.

Muhammad Abid Rashid та інші пакистанські вчені [2,6] встановили антиоксидантну й антимікробну активність метанольного екстракту коренів *Crambe cordifolia* Steven щодо більшості досліджуваних мікробних штамів (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* та *Fusarium solani*).

Хімічний склад катрану серцелистого листків і катрану коктебельського листків маловивчений. Тому актуальним

є поглиблене фітохімічне дослідження сировини цих видів рослин.

Мета роботи

Встановлення якісного складу та визначення кількісного вмісту жирних кислот катрану серцелистого й катрану коктебельського листків.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти досліджень – катрану серцелистого листки та катрану коктебельського листки. Сировину заготовляли на дослідних ділянках відділу культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України в Києві у 2018 р. під час цвітіння рослини.

Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот визначали методом газової хроматографії з мас-спектрометрією (ГХ/МС) на хроматографі Agilent 6890N із хромато-мас-спектрометричним детектором 5973 inert (Agilent Technologies, США) та капілярною колонкою HP5ms (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм, Agilent Technologies, США) [7]. Цей метод заснований на перетворенні тригліцеридів жирних кислот у метилові естери жирних кислот та аналізі останніх.

Під час аналізу дотримувалися таких умов хроматографування: температура випаровувача – 250 °С, температура інтерфейсу – 280 °С; розділення проводили в режимі програмування температури – початкову температуру 60 °С витримували впродовж 4 хв, піднімали з градієнтом температури 4 °С/хв до 250 °С, витримували 6 хв, із градієнтом 20 °С піднімали до температури 300 °С, витримували 5 хв.

Підготовка проб для аналізу. Досліджуваний об'єкт перетирали у скляній ступці до порошкоподібного стану. Наважку сировини 150 мг (точна наважка) поміщали у скляну віалу, додавали реакційну суміш, що складалася з метанолу, толуолу, кислоти сульфатної у співвідношенні 44:20:2–3,3 мл на пробу та розчин внутрішнього стандарту (кислота ундеканова) в гептані – 1,7 мл. Досліджувану пробу витримували при температурі 80 °С протягом 2 год, охолоджували до кімнатної температури та центрифугували при 5000 об/хв протягом 10 хв, 0,5 мл верхньої гептанової фази, що містить метилові естери жирних кислот, відбирали та вводили у колонку.

Пробу об'ємом 1 мкл вводили в режимі поділу потоку 1:20. Детектування проводили в режимі SCAN у діапазоні 38–400 m/z. Швидкість потоку гелію (газ-носії) через колонку 1,0 мл/хв.

Метилові естери жирних кислот досліджуваної суміші ідентифікували шляхом порівняння часу їхнього утримання з часом утримання стандартної суміші метилових естерів жирних кислот (Supelco, США). Використовували бібліотеку мас-спектрів NIST 02.

Кількісний вміст визначали шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту в досліджувані проби.

Вміст кислоти жирної у відсотках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{S_x \times M_{\text{вн.ст.}} \times 1000}{S_{\text{вн.ст.}} \times m}$$

S_x : площа піку кислоти жирної;

$M_{\text{вн.ст.}}$: маса внутрішнього стандарту на пробу;
 $S_{\text{вн.ст.}}$: площа піку внутрішнього стандарту;
 m : наважка сировини [8].

Результати та їх обговорення

Результати визначення жирних кислот у катрану серцелистого та катрану коктебельського листках методом ГХ/МС наведені на *рис. 1, 2* та в *таблиці 1*. Відсоток збігу виявлених сполук із тими, що є в бібліотеці мас-спектрів NIST 02, становив 86–99 %.

У катрану серцелистого листках ідентифікували та встановили кількісний вміст 7 жирних кислот, з них 4 належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 1 – до мононенасичених. Кількісно переважають α -ліноленова (9,68 мг/г; 47,87 % від загального вмісту всіх ідентифікованих кислот жирних), пальмітинова (4,88 мг/г; 24,14 %) та лінолева (1,84 мг/г; 9,10 %) кислоти. Інші жирні кислоти становлять 18,89 %.

Полі- та мононенасичені жирні кислоти (α -ліноленова, лінолева та олеїнова) становлять 61,47 % суми жирних кислот.

Із 12 жирних кислот, що ідентифіковані в катрану коктебельського листках, 8 належать до насичених, 2 – до поліненасичених, 2 – до мононенасичених. 57,48 % від загального вмісту всіх ідентифікованих жирних кислот становлять ненасичені, 42,52 % – насичені. Серед ненасичених жирних кислот кількісно переважають α -ліноленова (8,84 мг/г; 42,95 %) і лінолева (2,36 мг/г; 11,47 %). Серед жирних кислот кількісно переважає з

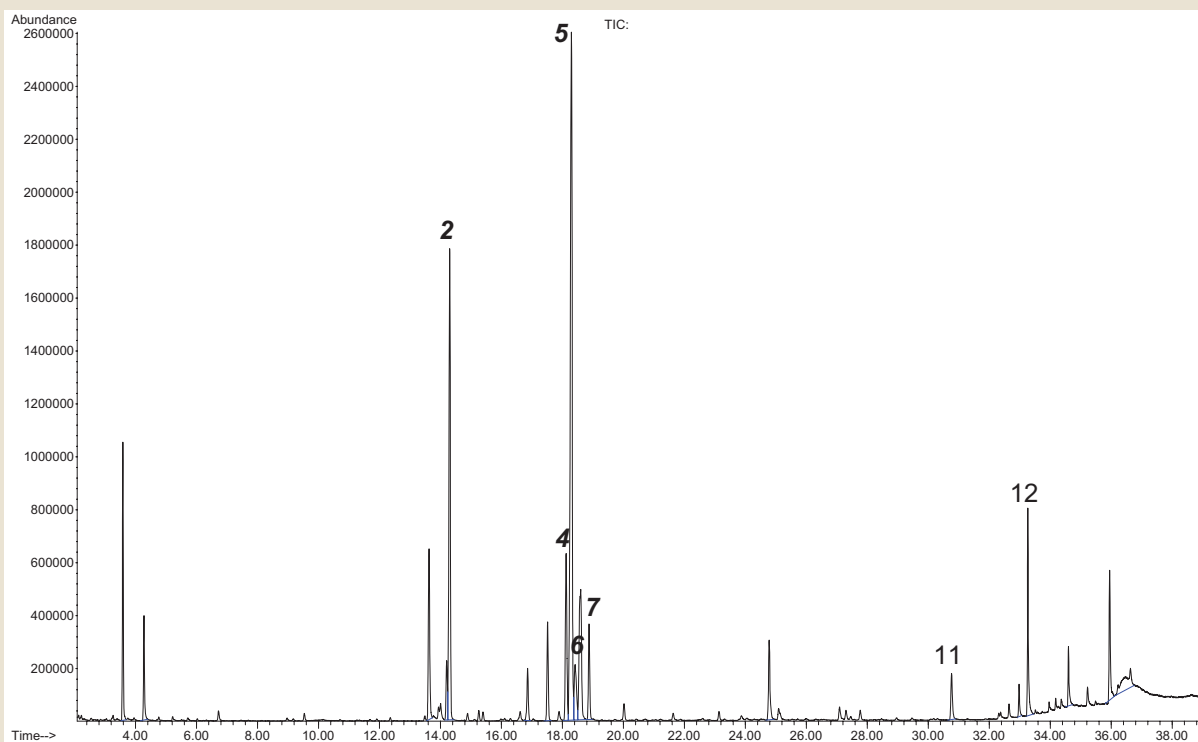
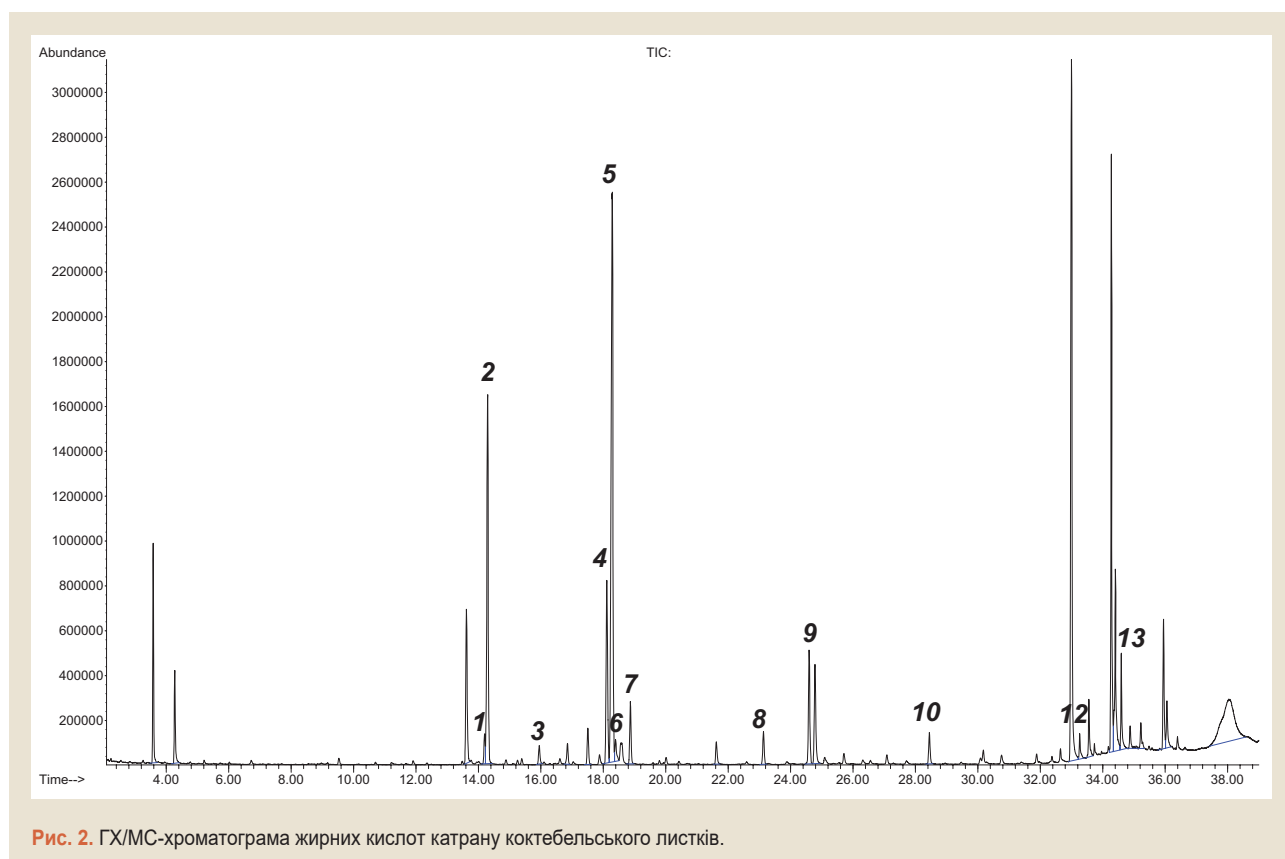


Рис. 1. ГХ/МС-хроматограма жирних кислот катрану серцелистого листків.

Таблиця 1. Якісний склад і кількісний вміст жирних кислот у катрану серцелистого та катрану коктебельського листках

№ з/п	Час утримання, хв	Назва кислоти, IUPAC (тривіальна)	Катран серцелистий		Катран коктебельський	
			Вміст, мг/г	Вміст, %	Вміст, мг/г	Вміст, %
1	14,20	цис-7-гексадецена* [*]	–	–	0,32	1,55
2	14,31	гексадеканова (пальмітинова)	4,88	24,14	4,53	22,01
3	15,95	14-метилгексадеканова	–	–	0,22	1,07
4	18,12	цис, цис-9,12-октадекадієнова (лінолева)* [*]	1,84	9,10	2,36	11,47
5	18,30	цис, цис, цис-9,12,15-октадекатрієнова (α-ліноленова)* [*]	9,68	47,87	8,84	42,95
6	18,42	цис-9-октадецена (олеїнова)* [*]	0,91	4,50	0,31	1,51
7	18,88	октадеканова (стеаринова)	0,92	4,55	0,72	3,50
8	23,13	ейкозанова (арахінова)	–	–	0,39	1,89
9	24,60	генейкозанова	–	–	1,37	6,66
10	28,45	трикозанова (трикоцилова)	–	–	0,38	1,85
11	30,77	тетракозанова (лігноцерінова)	0,54	2,67	–	–
12	33,27	гексакозанова (церотинова)	1,45	7,17	0,27	1,31
13	34,60	пентакозанова	–	–	0,87	4,23
Загалом			20,22	100	20,58	100
Сума кислот жирних ненасичених			12,43	61,47	11,51	57,48
Сума кислот жирних насичених			7,79	38,53	9,07	42,52

*: кислоти жирні ненасичені.



насичених пальмітинова кислота, вміст якої становив 4,53 мг/г (22,01 % від загального вмісту всіх ідентифікованих жирних кислот).

Спільними для обох видів катрану є пальмітинова, лінолева, α -ліноленова, олеїнова, стеаринова та церотинова кислоти, які можуть бути маркерами для рослин цього роду.

З джерел фахової літератури відомо, що ненасичені жирні кислоти відіграють важливу роль у життєдіяльності організму. Лінолева кислота виконує ряд життєво важливих функцій: вироблення в печінці жовчних кислот, простагландинів, нормалізація гормонального балансу, нормалізація обмінних процесів. Лінолева кислота належить до класу Омега-6 і перетворюється в організмі на γ -ліноленову, що є найактивнішою та перетворюється у простагландин E1, що підвищує імунітет. Простагландини пригнічують запальні процеси, регулюють роботу мозку, зменшують імовірність виникнення захворювань серця та судин, нормалізують роботу нервової системи, регулюють обмін речовин, рівень інсуліну.

Ліноленова кислота належить до класу Омега-3, забезпечує вироблення простагландинів, нормалізує артеріальний тиск і рівень холестерину у крові [7].

Кислоти лінолева та ліноленова в організмі тварин і людей не синтезуються, потрапляють тільки з їжею. Тому їх називають незамінними карбоновими кислотами. Такі незамінні кислоти розглядають як вітамін F [9].

Біологічна роль насичених жирних кислот полягає у тому, що вони для організму людини є передусім джерелом енергії. Ці кислоти також беруть участь у синтезі гормонів, побудові клітинних мембран, перенесенні та засвоєнні вітамінів, мікроелементів.

Висновки

1. Уперше методом газової хроматографії з мас-спектрометрією встановлено якісний склад і визначено кількісний вміст жирних кислот у катрану серцелистого та катрану коктебельського листках.

2. У катрану серцелистого листках ідентифіковано та встановлено кількісний вміст 7 жирних кислот. Кількісно переважають α -ліноленова, пальмітинова та лінолева кислоти.

3. У катрану коктебельського листках ідентифіковано та встановлено кількісний вміст 12 жирних кислот. Серед жирних ненасичених кислот кількісно переважають α -ліноленова та лінолева, серед насичених – пальмітинова.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Марчишин С. М., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль.
Стойко Л. І., канд. фарм. наук, асистент каф. управління та економіки фармації з технологією ліків, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,

м. Тернопіль.

Скринчук О. Я., аспірант каф. фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль.

Рахметов Д. Б., д-р с.-г. наук, професор, зав. відділу культурної флори Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України, м. Київ.

Сведения об авторах:

Марчишин С. М., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь.

Стойко Л. И., канд. фарм. наук, ассистент каф. управления и экономики фармации с технологией лекарств,

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь.

Скринчук О. Я., аспирант каф. фармакогнозии с медицинской ботаникой, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь.

Рахметов Д. Б., д-р с.-х. наук, профессор, зав. отделом культурной флоры Национального ботанического сада имени Н. Н. Гришко НАН Украины, г. Киев.

Information about authors:

Marchyshyn S. M., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine.

Stoiko L. I., PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine.

Skrynchuk O. Ya., Aspirant, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine.

Rakhmetov D. B., Dr.hab., Professor, Head of the Department of cultural flora of M. Gryshko National Botanic Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Prina A.O. Taxonomic review of the genus *Crambe* sect. *Crambe* (Brassicaceae, Brassicaceae) / A.O. Prina // *Anales del Jardín Botánico de Madrid*. – 2009. – Vol. 66. – №1. – P. 7–24.
- [2] Chemical composition and antioxidant, antimicrobial and haemolytic activities of *Crambe cordifolia* roots / M.A. Rashid, M.N. Akhtar, A. Ashraf, et al. // *Farmacia*. – 2018. – Vol. 66. – №1. – P. 165–171.
- [3] Катран сердцелистный – *Crambe cordifolia* Steven [Електронний ресурс] // Megabook. Универсальная энциклопедия Кирилла и Мефодия. – Режим доступа: <https://megabook.ru/search?SearchText=катран+сердцелистный&EntityKind=Article>. (дата обращения: 12.02.2019). Название с экрана.
- [4] Червона книга України. Рослинний світ / за ред. Я.П. Дідуха. – К.: Глобалконсалтинг, 2009. – 900 с.
- [5] Пушкарьова Н.О. Розробка способів мікроклонального розмноження та вивчення впливу культивування *in vitro* на біохімічні властивості та генетичну мінливість рослин рідкісних видів роду *Crambe* : дис. на здобуття наукового ступеня к.біол.н.: 03.00.20 / Н.О. Пушкарьова ; Інст. кліт. біол. та генет. інженерії НАН України. – К., 2017. – 155 с.
- [6] Determination of antioxidant activity of *Crambe cordifolia* / S.M. Bukhari, N. Simic, H.L. Siddiqui, V.U. Ahmad // *World Applied Sciences Journal*. – 2013. Vol. 22. – Vol. 11. – P. 1561–1565.
- [7] Исследование жирнокислотного состава травы золототысячника обыкновенного и травы чистеца Зибольда / Л.И. Стойко, Л.В. Гусак, С.М. Марчишин, О.Л. Демидьяк // *Медицина и образование в Сибири*. – 2015. – №6. – С. 5.
- [8] Стойко Л.І. Фармакогностичне дослідження золототысячника звичайного (*Centaurium erythraea* Rafn.) і тирлича хрещотого (*Gentiana cruciata* L.) родини *Gentianaceae* : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н.: 15.00.02 / Л.І. Стойко ; Національний фармацевтичний університет. – Х., 2018. – 167 с.
- [9] Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / В.С. Кисличенко, І.О. Журавель, С.М. Марчишин та ін.; за ред. В.С. Кисличенко. –

Х.: НФаУ : Золоті сторінки, 2015. – 736 с.

References

- [1] Prina, A. O. (2009). Taxonomic review of the genus *Crambe* sect. *Crambe* (*Brassicaceae*, *Brassicaceae*). *Anales del Jardín Botánico de Madrid*, 1, 7–24. doi: 10.3989/ajbm.2186
- [2] Rashid, M. A., Akhtar, M. N., Ashraf, A., Nazir, S., Ijaz, A., Omar N. A., et al. (2018). Chemical composition and antioxidant, antimicrobial and haemolytic activities of *Crambe cordifolia* roots. *Farmacia*, 66(1), 165–171.
- [3] (2019) *Katran serdcelistnyj – Crambe cordifolia Steven*. [*Crambe cordifolia Steven*]. Retrieved from <https://megabook.ru/rubric> (Last accessed: 12.02.2019) [in Russian].
- [4] Didukh, Ya. P. (Ed.). (2009). *Chervona knyha Ukrainy. Roslynniy svit [Red Book of Ukraine. The world of plants]*. Kyiv: Hlobalkonsaltnh. [in Ukrainian].
- [5] Pushkarova, N. O. (2017). *Rozrobka sposobiv mikroklonalnoho rozmnozhenia ta vyvchennia vplyvu kultyvuvannia in vitro na biokhimichni vlastyvoli ta henetychnu minlyvist roslyn ridkisnykh vydiv rodu Crambe* (Dis...kand. biol. nauk). [Establishment of microclonal propagation methods and study of in vitro cultivation effect on biochemical properties and genetic variability of endangered *Crambe* species Dr. biol. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Bukhari, S. M., Simic, N., & Siddiqui, H. L. (2013). Determination of antioxidant activity of *Crambe cordifolia*. *World Applied Sciences Journal*, 22(11), 1561–1565. doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.22.11.184
- [7] Stoyko, L. I., Gusak, L. V., Marchishin, S. M., & Demidyak, O. L. (2015). Issledovanie zhirmokislotoznoho sostava travy zolototysjachnika obyknovenogo i travy chisteca Zibol'da [Research of fatty acid composition of common centaury herbs and Crosne herbs]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*, 6, 5. [in Russian].
- [8] Stoiko, L. I. (2018). *Farmakohnostychni doslidzhennia zolototysjachnyka zvychainoho (Centaurium erythraea Rafn.) i tyrlycha khreshchatoho (Gentiana cruciata L.) rodyny Gentianaceae* (Dis...kand. farm. nauk). [Pharmacognostic research of *Centaurium erythraea Rafn.* and *Gentiana cruciata L.* of *Gentianaceae* family Dr. farm. sci. diss.]. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [9] Kyslychenko, V. S., Zhuravel, I. O., Marchyshyn, S. M., Minarchenko, V. M., & Khvorost, O. P. (2015). *Farmakohnoziia [Pharmacognosy]*. Kharkiv. [in Ukrainian].



Елементний склад листя перспективних видів декоративних рослин

К. С. Скребцова, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Мета роботи – визначити компонентний склад мінеральних сполук листя красулі овальної (*Crassula ovata*) та листя дифенбахії Боумана (*Dieffenbachia Bowmannii*).

Матеріали та методи. Сировину – листя красулі овальної та дифенбахії Боумана – заготовляли з власноруч вирощених рослин протягом 2017 року. Для визначення компонентного складу сполук мінеральної природи використовували метод атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією на приладі ДФС-8.

Результати. Встановлена наявність у сировині – листі красулі овальної та дифенбахії Боумана – не менше ніж 19 елементів. У листі красулі овальної та листі дифенбахії Боумана в значних кількостях накопичувалися макроелементи: калій – 2150 мг/100 г та 2580 мг/100 г відповідно, силіцій 1120 мг/100 г та 1090 мг/100 г відповідно, кальцій – 900 мг/100 г та 1090 мг/100 г відповідно. Накопичення елементів у листі красулі овальної співвідносно з накопиченням сполук цієї групи у листі дифенбахії Боумана.

Висновки. Вивчили елементний склад листя красулі овальної та дифенбахії Боумана методом атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією. Встановили 19 елементів, з яких в обох видах сировини домінують за вмістом калій, силіцій і кальцій. Кількісний вміст кожного з елементів у листі красулі овальної зівставний із вмістом у листі дифенбахії Боумана.

Элементный состав листьев перспективных видов декоративных растений

Е. С. Скребцова, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост

Цель работы – определить компонентный состав минеральных соединений листьев толстянки овальной (*Crassula ovata*) и листьев дифенбахии Боумана (*Dieffenbachia Bowmannii*).

Материалы и методы. Сырье – листья толстянки овальной и дифенбахии Боумана – заготавливали с собственноручно выращенных растений в течение 2017 года. Для определения компонентного состава соединений минеральной природы использовали метод атомно-эмиссионной спектроскопии с фотографической регистрацией на приборе ДФС-8.

Результаты. Установлено наличие в сырье – листьях толстянки овальной и листьях дифенбахии Боумана – не менее 19 элементов. В листьях толстянки овальной и листьях дифенбахии Боумана в значительных количествах накапливались макроэлементы: калий – 2150 мг/100 г и 2580 мг/100 г соответственно, силиций – 1120 мг/100 г и 1090 мг/100 г соответственно, кальций – 900 мг/100 г и 1090 мг/100 г соответственно. Накопление элементов в листьях толстянки овальной сопоставимо с накоплением соединений этой группы в листьях дифенбахии Боумана.

Выводы. Изучен элементный состав листьев толстянки овальной и дифенбахии Боумана методом атомно-эмиссионной спектроскопии с фотографической регистрацией. Установлено наличие 19 элементов, из которых в обоих видах сырья доминируют по содержанию калий, силиций и кальций. Количественное содержание каждого из элементов в листьях толстянки овальной сопоставимо с содержанием в листьях дифенбахии Боумана.

Ключевые слова: толстянка овальная, дифенбахия Боумана, листья, минеральные соединения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 21–24

The elemental composition of leaves of promising species of decorative plants

K. S. Skrebtsova, Yu. A. Fedchenkova, O. P. Khvorost

The aim of the research is to determine the component composition of the mineral compounds of *Crassula ovata* leaves and *Dieffenbachia Bowmannii* leaves.

Materials and methods. Raw materials – the leaves of *Crassula ovata* and *Dieffenbachia Bowmannii* were harvested from own grown plants during 2017. We used the method of atomic emission spectrography with photographic recording on a DFS-8 instrument to determine the composition of compounds of mineral nature.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158955>

УДК: 577.118:581.45:635.91
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158955

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 21–24

Ключові слова: красуля овальна, дифенбахія Боумана, листя, мінеральні сполуки.

*E-mail: khvorost09101960@gmail.com

Надійшла до редакції: 08.01.2019 // Після доопрацювання: 17.01.2019 // Прийнято до друку: 21.01.2019

Results. It is established that the raw material – the leaves of the *Crassula ovata* and the leaves of *Dieffenbachia Bowmannii* have at least 19 elements. In the *Crassula ovata* leaves and *Dieffenbachia Bowmannii* leaves such macronutrients are accumulated in large quantities as: potassium – 2150 mg/100 g and 2580 mg/100 g, respectively, silicon 1120 mg/100 g and 1220 mg/100 g, respectively, and calcium – 900 mg/100 g and 1090 mg/100 g, respectively. The accumulation of elements in the leaves of *Crassula ovata* bollard is comparable to the accumulation of compounds of this group in the leaves of *Dieffenbachia Bowmannii*.

Conclusions. The elemental composition of *Crassula ovata* leaves and *Dieffenbachia Bowmannii* leaves was studied by atomic emission spectrography with photographic recording. The presence of 19 elements has been established, of which in both types of raw materials dominate the content of potassium, silicon and calcium. The quantitative content of each of the elements in the leaves of *Crassula ovata* is comparable to the content in the leaves of *Dieffenbachia Bowmannii*.

Key words: *Crassula ovata*, *Dieffenbachia Bowmannii*, plant leaves, mineral compounds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 21–24

Дослідження елементного складу рослин і рослинної сировини набуває все більшої актуальності з погляду вивчення фізіологічних процесів у рослинних організмах та в аспекті впливу елементів на фармакологічну дію витягів із рослинної сировини [1–5].

Відомо, що швидкість процесу загоєння ран пов'язана з наявністю іонів металів та силіцію, який має зв'язок із колагеном та еластиновими структурами. Іони металів відіграють роль коферментів ферментів, що пов'язані з колагеном зшивання. Манган, ферум, купрум і цинк беруть участь у життєдіяльності як активатори ферментів, що важливі у таких етапах процесу загоєння, як синтез позаклітинних сполук (колагену, еластину, глікопротеїнів та глікозаміногліканів), поділ клітин та утилізація некротизованих тканин, тобто важливі у протизапальній терапії [6–11].

Особливе місце серед рослин, перспективних джерел лікарської рослинної сировини, посідають декоративні рослини. Вони можуть забезпечити плановані обсяги заготівлі сировини та зберегти дикорослих представників вітчизняної флори.

Увагу привернули популярні кімнатні рослини – красуля овальна та дифенбахія Боумана. Ці рослини застосовуються в народній медицині. Так, сік красулі (або подрібнене свіже листя) допомагає позбавитися болювого відчуття в суглобах (артрити й артрози, подагричний біль). Цей засіб допомагає зняти набряк при укусах комах [12,13]. Рослини роду дифенбахія мають сильну антимікробну активність [14].

Мета роботи

Визначити компонентний склад мінеральних сполук листя красулі овальної (*Crassula ovata*) та листя дифенбахії Боумана (*Dieffenbachia Bowmannii*).

Матеріали і методи дослідження

Сировину – листя красулі овальної та листя дифенбахії Боумана – заготовляли з рослин, що вирощені в кімнатних умовах, протягом 2017 року. Сировина підлягала повітряно-тіньовому сушінню та подрібненню.

Дослідження елементного складу методом атомно-емісійної спектроскопії із фотографічною реєстрацією виконали на базі НДУ НТК «Інститут монокристалів» НАН

України (м. Харків) (свідоцтво про перевірку № 80973/1 від 10.07.2017 р.) [15,16].

Наважки сировини, попередньо оброблені кислотою сірчаною, обвуглювали при нагріванні в муфельній печі (температура не більше ніж 500 °С). Випарювання зразків проводили із кратерів графітових електродів у розряді дуги змінного струму (джерело збудження спектрів типу ІВС–28) при силі струму 16А та експозиції 60 с. Для одержання спектрів та їхньої реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС-8 із дифракційними ґратами 600 штр/мм. Вимірювання інтенсивності емісійних ліній у спектрах аналізованих і градувальних зразків (ГЗ) виконали за допомогою мікрофотометра МФ–1.

Спектри фотографували за таких умов: сила струму дуги змінного струму – 16А, фаза підпалювання – 60 °С, частота підпалювальних імпульсів – 100 розрядів за секунду; аналітичний проміжок – 2 мм; ширина щілини спектрографа – 0,015 мм; експозиція – 60 с. Спектри фотографували в області довжин хвиль 230–330 нм.

Фотопластинки проявляли, сушили, потім фотометрували емісійні лінії (нм) у спектрах випробуваних зразків і ГЗ, а також тло біля них.

Для кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння емісійної лінії та фону ($S = S_{\text{лф}} - S_{\text{ф}}$) для спектрів випробуваних зразків ($S_{\text{лф}}$) і ГЗ ($S_{\text{ГЗ}}$). Потім будували градувальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння емісійної лінії та фону ($S_{\text{ГЗ}}$) – логарифм вмісту елемента (С) в ГЗ ($\lg C$), де С виражено у відсотках. За цим графіком знаходили вміст елемента в золі (а) у відсотках.

Вміст елемента в рослинному матеріалі у відсотках (X) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{a \times m}{M},$$

m: маса золи, г; M: маса сировини, що взята для аналізу, г; a: вміст елемента в золі, %.

Результати та їх обговорення

Дані визначення елементного складу листя, що досліджували, наведені в таблиці 1. В обох видах сировини виявили не менше ніж 19 елементів. Вміст усіх елементів, що

містяться в листі красулі овальної, зіставний із таким у листі дифенбахії Боумана. Кількісний вміст таких сполук, як плумбум, кобальт, кадмій, арсен і ртуть знаходиться в межах, що передбачені санітарними стандартами. Тобто вміст плумбуму в листі красулі овальної та листі дифенбахії Боумана дорівнював, відповідно, 0,10 мг/100 г та 0,12 мг/100 г, вміст кобальту та арсену були менше ніж 0,03 мг/100 г, кадмію та ртуті – менше ніж 0,01 мг/100 г. Встановили таку закономірність накопичення макроелементів у сировині: $K > Si > Ca > Mg > Na = P$. Привертає увагу факт, що найбільший вміст серед мікроелементів притаманний феруму: в листі красулі овальної 20 мг/100 г, у листі дифенбахії Боумана – 30 мг/100 г.

Таблиця 1. Елементний склад листя красулі овальної та листя дифенбахії Боумана

Символ елемента	Вміст елемента в листі, мг/100 г	
	красулі овальної	дифенбахії Боумана
Na	140,00	180,00
Mg	390,00	550,00
Al	4,00	5,00
Si	1120,00	1220,00
P	130,00	150,00
K	2150,00	2580,00
Ca	900,00	1090,00
Mn	4,00	6,00
Fe	20,00	30,00
Ni	0,40	0,50
Cu	1,60	1,30
Zn	6,00	7,00
Sr	4,80	4,10
Mo	0,15	0,10
Pb	0,10	0,12

вміст кобальту – <0,03 мг/100 г, кадмію – <0,01 мг/100 г, арсену – <0,03 мг/100 г, ртуті – <0,01 мг/100 г.

Висновки

1. Вивчили елементний склад листя красулі овальної та листя дифенбахії Боумана методом атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією результатів.

2. Встановили наявність 19 елементів, з яких в обох видах сировини домінують за вмістом калій, сілцій, кальцій.

3. Кількісний вміст кожного з елементів у листі красулі овальної зіставний із вмістом у листі дифенбахії Боумана.

Перспективи подальших досліджень. Результати свідчать про перспективність вивчення листя красулі овальної та дифенбахії Боумана як доступних видів можливої лікарської рослинної сировини для створення нових лікарських засобів на їхній основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Скребцова К. С., канд. фарм. наук, асистент каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Федченко Ю. А., д-р фарм. наук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Хворост О.П., д-р фарм. наук., професор, професор каф. хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Скребцова К. С., канд. фарм. наук, ассистент каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Федченко Ю. А., д-р фарм. наук, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Хворост О. П., д-р фарм. наук, профессор, профессор каф. химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Skrebtsova K. S., PhD, Teaching Assistant of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Fedchenko Yu. A., Dr.hab., National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Khvorost O. P., Dr.hab., Professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Ковтун-Водяницька С.М. Мінеральний склад сировини рослин роду *Isodon* (Schrad. ex Benth.) Spach / С.М. Ковтун-Водяницька // Наукові записки НаУКМА. Біологія та екологія. – 2016. – №184. – С. 29–33.
- [2] Элементный состав растений семейства Boraginaceae / Д.С. Крылов, С.В. Овчинникова // Растительный мир Азиатской России. – 2012. – №1(9). – С. 77–95.
- [3] Derkach T.M. Essential and Toxic Mikroelements in the Medicinal remedy *Hyperichi herba* by Different Producers / T.M. Derkach, V.G. Khomenko // Research J. of Pharmacy and Technology. – 2018. – Vol. 11. – Issue 2. – P. 466–474.
- [4] Plant Biology and Biotechnology / Ed.: B. Bahadur, M. Venkat Rajam, L. Shijram, K.V. Krishnamurthy. – Edition 1. – Chapter 3. – Publisher: Springer India. – P. 73–111.
- [5] Mineral and trace elements content in 30 accessions of tomato fruits (*Solanum lycopersicum* L.) and wild relatives (*Solanum pimpinellifolium* L., *Solanum cheesmaniae* L. Riley and *Solanum habrochaites* S. Knapp & D.M. Spooner) / V. Fernández-Ruiz, A.I. Olives, M. Cámara, et al. // Biological Trace Element Research. – 2011. – Vol. 141. –P. 329–339.
- [6] Multi-element analysis of mineral and trace elements in medicinal V herbs and their infusions / K. Pytlakowska, A. Kita, P. Janoska, et al. // Food Chemistry. – 2012. – Vol. 135(2). – P. 494–501.
- [7] Hänsch R. Physiological functions of mineral micronutrients (Cu, Zn, Mn, Fe, Ni, Mo, B, Cl) / R. Hänsch, R.F. Mendel // Current Opinion in Plant Biology. – 2009. – Vol. 12(3). – P. 259–266.
- [8] Studies on some edible herbs: Antioxidant activity, phenolic content, mineral content and antifungal properties / M. Bordoloi, P.R. Bordoloi, P.P. Dutta, V. Singh // J. of Functional Foods. – 2016. – Vol. 23. – P. 220–229.
- [9] Essential Elements and Their Relations to Phenolic Compounds in Infusions of Medicinal Plants Acquired from Different European Regions / P. Konieczynski, A. Arceusz, M. Wesolowski // Biol. Trace Elem. Res. – 2016. – Vol. 170. – P. 466–475.
- [10] Leaf manganese accumulation and phosphorus-acquisition efficiency / H. Lambers, P.E. Hayes, E. Laliberte, et al. // Plant Science. – 2015. – Vol. 20(2). – P. 83–90.
- [11] Kramer U. Metal Hyperaccumulation in Plants / U. Kramer // Annu. Rev. Plant. Biol. – 2010. – Vol. 61. – P. 517–534.

- [12] Кактуси та інші сукулентні рослини / Д.Н. Широбокова, В.В. Нікітіна, М.М. Гайдаржи, К.М. Баглай. – К. : Українські пропілеї, 2003. – 70 с.
- [13] Muiruri M.D. Phytochemical and Antimicrobial Activity of (*Crassula ovata*) Jade Plant on Different Strains of Bacteria / M.D. Muiruri, W. Mwangi // *European J. of Medicinal Plants*. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 1–12.
- [14] Oloyede G.K. Chemical Composition, Toxicity, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Leaf and Stem Essential Oils of *Dieffenbachia picta* / G.K. Oloyede, P.A. Onocha, S.F. Abimbade // *European J. of Scientific Research*. – 2011. – Vol. 49. – №4. – P. 567–580.
- [15] Тимочко І.Я. Дослідження вмісту макро– та мікроелементів у *Allium ursinum* L. у різних типах лісу / І.Я. Тимочко, О.М. Гриник // *Науковий вісник НЛТУ України*. – 2015. – №255. – С. 110–122.
- [16] Скальный А.В. Микроэлементы для вашего здоровья / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М. : Оникс-21 век : Мир, 2004. – 272 с.
- [6] Pytlakowska, K., Kita, A., Janoska, P., Polowniak, M., & Kozik, V. (2012) Multi-element analysis of mineral and trace elements in medicinal V herbs and their infusions. *Food Chemistry*, 135(2), 494–501. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.05.002
- [7] Hänsch, R., & Mendel, R. F. (2009) Physiological functions of mineral micronutrients (Cu, Zn, Mn, Fe, Ni, Mo, B, Cl). *Current Opinion in Plant Biology*, 12(3), 259–266. doi: 10.1016/j.pbi.2009.05.006
- [8] Bordoloi, M., Bordoloi, P. R., Dutta, P. P., & Singh, V. (2016) Studies on some edible herbs: Antioxidant activity, phenolic content, mineral content and antifungal properties. *J. of Functional Foods*, 23, 220–229. doi: 10.1016/j.jff.2016.02.028
- [9] Konieczynski, P., Arceusz, A., & Wesolowski, M. (2016) Essential Elements and Their Relations to Phenolic Compounds in Infusions of Medicinal Plants Acquired from Different European Regions. *Biol. Trace Elem. Res.* 170, 466–475. doi: 10.1007/s12011-015-0481-6.
- [10] Lambers, H., Hayes, P. E., Laliberté, E., Oliveira, R. S., & Turner, B. L. (2015) Leaf manganese accumulation and phosphorus-acquisition efficiency. *Plant Science*. 20(2), 83–90. doi: 10.1016/j.tplants.2014.10.007
- [11] Kramer, U. (2010) Metal Hyperaccumulation in Plants. *Annu. Rev. Plant Biol.*, 61, 517–534. doi: 10.1146/annurev-arplant-042809-112156
- [12] Shyrobokova, D. N., Nikitina, V. V., Haidarzhly, M. M., & Bahlai, K. M. (2003) *Kaktusy ta inshi sukulentni roslyny [Cacti and other succulent plants]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [13] Muiruri, M. D. & Mwangi, W. (2016) Phytochemical and Antimicrobial Activity of (*Crassula ovata*) Jade Plant on Different Strains of Bacteria. *European J. of Medicinal Plants*, 11(1), 1–12. doi: 10.9734/EJMP/2016/19753
- [14] Oloyede, G K., Onocha, P. A., & Abimbade, S. F. (2011) Chemical Composition, Toxicity, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Leaf and Stem Essential Oils of *Dieffenbachia picta*. *European J. of Scientific Research*, 49(4), 567–580.
- [15] Tymochko, I. Ya., & Hrynyk, O. M. (2015) Doslidzhennia vmistu makro– ta mikroelementiv u *Allium ursinum* L. u riznykh typakh lisu [Research of Maintenance Macro– and Microelements in *Allium ursinum* L. in the Different types of forest]. *Naukovyy visnyk NLTU Ukrayiny*, 255, 110–122. [in Ukrainian].
- [16] Skal'nyj, A. V., & Rudakov, M. (2004) *Mikroelementy dlya vashego zdorov'ya [Trace elements for your health]*. Moscow. [in Russian].

References

- [1] Kovtun-Vodyanytska, S. (2016) Mineralnyi sklad syrovyny roslin rodu *Isodon* (Schrad. ex Benth.) Spach. [Mineral composition of the substance of the plants of the *isodon* genus (Schrad. ex Benth.) Spach]. *Naukovi zapysky NaUKMA. Biologhiia ta ekolohiia*, 184, 29–33. [in Ukrainian].
- [2] Kruglov, D. S., & Ovchinnikova, S. V. (2012) E'lementnyj sostav rastenij semejstva Boraginaceae [The element composition of Boraginaceae family plants]. *Rastitel'nyj mir Aziatskoj Rossii*, 1(9), 77–95. [in Russian].
- [3] Derkach, T. M., & Khomenko, V. G. (2018) Essential and Toxic Mikroelements in the Medicinal remedy *Hyperichi herba* by Different Producers. *Research J. of Pharmacy and Technology*, 11(2), 466–474. doi: 10.5958/0974-360X.2018.00086.0
- [4] Bahadur, B., Venkat Rajam, M., Shijram, L., & Krishnamurthy, K. V. *Plant Biology and Biotechnology*. Edition: 1, Chapter: 3, Publisher: Springer India.
- [5] Fernández-Ruiz, V., Olives, A. I., Cámara, M., Sánchez-Mata Mde, C., & Torija, M. E. (2011) Mineral and trace elements content in 30 accessions of tomato fruits (*Solanum lycopersicum* L.) and wild relatives (*Solanum pimpinellifolium* L., *Solanum cheesmaniae* L. Riley and *Solanum habrochaites* S. Knapp & D.M. Spooner). *Biological Trace Element Research*, 141, 329–339. doi: 10.1007/s12011-010-8738-6.



Мікроскопічні дослідження лікарської рослинної сировини деревію блідо-жовтого

Г. П. Смойловська*, О. К. Єренко, Т. В. Хортецька, І. Ф. Дуюн, О. В. Мазулін

Запорізький державний медичний університет, Україна

Achillea millefolium L. є офіційною рослиною в Україні й інших країнах Європи та Азії. Рослини роду *Achillea* L. відрізняються різноманітністю компонентного складу та містять комплекс біологічно активних сполук: ефірних олій, поліфенольних сполук, вітамінів, каротиноїдів, полісахаридів, мікроелементів. Препарати, до складу яких входять різні екстракти деревію, використовують як кровоспинні, протизапальні, гастроентеральні засоби, застосовують для лікування гепатобіліарної системи, цукрового діабету, захворювань парадонта. Екстракти деревію виявляють регенеративну, цитотоксичну, анаболічну, антиоксидантну дію. Маловивченими залишаються види деревію, що зростають в Україні. Одним із представників роду *Achillea* L. є деревій блідо-жовтий, що має достатню сировинну базу та подібний склад біологічно активних речовин до деревію звичайного. Тому актуальним є визначення діагностичних ознак деревію блідо-жовтого та порівняння з офіційною лікарською сировиною деревію звичайного для впровадження в сучасну медичну практику.

Мета роботи – визначення діагностичних мікроскопічних ознак рослинної сировини деревію блідо-жовтого для ідентифікації рослинної сировини.

Матеріали та методи. Для здійснення мікроскопічного дослідження використовували траву *Achillea ochroleuca Ehrh.*, що зібрана в період цвітіння рослин. Свіжу рослинну сировину фіксували в суміші гліцерин, етиловий спирт 96 % і вода очищена (1:1:1). Дослідження виконали з використанням розчину хлоралгідрату згідно з методикою ДФУ.

Результати. Під час мікроскопічних досліджень лікарської рослинної сировини звертали увагу на діагностичні елементи стебла рослини, структуру клітин епідермісу, наявність, кількість, тип продихів, характеристику волосків і залозок, тип листової пластинки, клітини епідермісу обгортки та пелюстки.

Висновки. Загальними анатомічними ознаками деревію блідо-жовтого та деревію звичайного є паренхімно-прозенхімна епідерма стебла, ізолатеральний тип будови листової пластинки. На епідермі стебла, листків, квіток є залозки та волоски, характерні для деревію, продихи аномоцитного типу. Виявили відмінності для *Achillea ochroleuca Ehrh.*, які виражені у потовщенні клітин епідерми та паренхіми первинної кори. Для цього виду характерна більша кількість залозок, що мають темнозабарвлений вміст. Мікроскопічні ознаки, що одержали під час дослідження, дають змогу надійно ідентифікувати рослинну сировину морфологічно близького виду роду *Achillea* L.

Микроскопические исследования лекарственного растительного сырья тысячелистника бледно-желтого

Г. П. Смойловская, Е. К. Єренко, Т. В. Хортецкая, И. Ф. Дуюн, А. В. Мазулин

Achillea millefolium L. – официальное растение как в Украине, так и других странах Европы и Азии. Растения рода *Achillea* L. отличаются разнообразием компонентного состава и содержат комплекс биологически активных соединений: эфирных масел, полифенольных соединений, витаминов, каротиноидов, полисахаридов, микроэлементов. Препараты, в состав которых входят различные экстракты тысячелистника, используют как кровоостанавливающие, противовоспалительные, гастроэнтэральные средства, применяют для лечения гепатобилиарной системы, сахарного диабета, заболеваний пародонта. Экстракты тысячелистника проявляют регенеративное цитотоксическое, анаболическое, антиоксидантное действия. Малоизученными остаются виды тысячелистника, произрастающие в Украине. Один из представителей рода *Achillea* L. – тысячелистник бледно-желтый, имеющий достаточную сырьевую базу и подобный тысячелистнику обыкновенному состав биологически активных веществ. Поэтому актуально определение диагностических признаков тысячелистника бледно-желтого и сравнение его с официальным лекарственным сырьем тысячелистника обыкновенного для внедрения в современную медицинскую практику.

Цель работы – определение диагностических микроскопических признаков растительного сырья тысячелистника бледно-желтого для идентификации растительного сырья.

Материалы и методы. Для проведения микроскопического исследования использовали траву *Achillea ochroleuca Ehrh.*, собранную в период цветения растений. Свежее растительное сырье фиксировали в смеси глицерин, этиловый спирт 96 % и вода очищенная (1:1:1). Исследование проведено с использованием раствора хлоралгидрата согласно методике ГФУ.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158984>

УДК: 615.322:582.998.16].076
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158984

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 25–30

Ключові слова: деревій блідо-жовтий, мікроскопія, діагностичні ознаки.

*E-mail: smoilovskaj@ukr.net

Надійшла до редакції: 08.11.2018 // Після доопрацювання: 29.11.2018 // Прийнято до друку: 10.12.2018

Результати. Во время мікроскопічних досліджень лікарського рослинного сировини звертали увагу на діагностичні елементи стебля рослини, структуру кліток епідермиса, наявність, кількість, тип устьць, характеристику волосків і залізків, тип листової пластинки, клітки епідермиса обертки і лепестка.

Висновки. Общими анатомічними ознаками тисячелистника блідно-жовтого і тисячелистника звичайного є паренхімно-прозенхімна епідерма стебля, ізолатеральний тип будови листової пластинки. На епідермісі стебля, листя, квіток є залізки і волоски, характерні для тисячелистника, устьця аномітного типу. Встановлено відмінності для *Achillea ochroleuca Ehrh.*, які виражаються в утолщенні кліток епідермиса і паренхіми первинної кори. Для даного виду характерно більше кількість залізків, які мають темноокрашене вміст. Мікроскопічні ознаки, відзначені в ході дослідження, дозволяють надійно ідентифікувати рослинне сировині морфологічно близького виду роду *Achillea* L.

Ключові слова: тисячелистник блідно-жовтий, мікроскопія, діагностичні ознаки.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 25–30

Microscopic research of medicinal plant raw material of *Achillea ochroleuca* Ehrh.

H. P. Smoilovska, O. K. Yerenko, T. V. Khortetska, I. F. Duiun, O. V. Mazulin

Achillea millefolium L. is an official plant both in Ukraine and in other countries of Europe and Asia. Plants of the genus *Achillea* L. are diverse in component composition and contain a complex of biologically active compounds: essential oils, polyphenols, vitamins, carotenoids, polysaccharides, trace elements. Medicines, which include various extracts of yarrow, are used as hemostatic, anti-inflammatory, gastroenteric drugs, used to treat the hepatobiliary system, diabetes, diseases of the parodont. Extracts of yarrow reveal regenerative, cytotoxic, anabolic, antioxidant effects. At the present time, the *Achillea* L. species, which are growing in Ukraine, are still poorly studied. One of the representatives of the genus *Achillea* L. is an *Achillea ochroleuca Ehrh.*, which has the enough raw material base and a similar composition of biologically active substances comparing to the *Achillea millefolium* L. Therefore, determination of the diagnostic features of *Achillea ochroleuca Ehrh.* in a comparison with the official medicinal raw material of *Achillea millefolium* L. is actual for further introduction to modern medical practice.

The aim of our research was to determine the diagnostic microscopic feature of the medical plant raw material of *Achillea ochroleuca Ehrh.* for the plant material identification.

Material and methods. Within microscopic study we have used herb of *Achillea ochroleuca Ehrh.*, picked during flowering period. Fresh plant raw material has been fixed in mixture: glycerin, ethyl alcohol 96 %, purified water (1:1:1). The research has been done with using chloral hydrate according to methods recommended by State Pharmacopeia of Ukraine.

Results and discussion. While carrying out microscopic studies of medicinal plant raw material we paid attention to the diagnostic characters of the stem of the plant, to the structure of epidermal cells, availability, number and type of stomata, features for covering and glandular trichomes, leave structure, cells of the epidermis of the wrapper and the petal.

Conclusions. The general anatomical signs of *Achillea ochroleuca Ehrh.* and *Achillea millefolium* L. are the parenchymal-prozenhymal epidermis of the stem and the leaf structure of isolateral type. Covering and glandular trichomes which are specific for yarrow are presented on the epidermis of stems, leaves, flowers. Stomata apparatus is of anomocytic type. The distinctions for *Achillea ochroleuca Ehrh.* are expressed in the thickening of the epidermis cells and the parenchyma of the primary cortex. This species is characterized by a greater number of glandular trichomes with dark colored contents. The microscopic features identified during the study reliably identify plant raw materials of a morphologically close species of the genus *Achillea* L.

Key words: *Achillea ochroleuca Ehrh.*, microscopy, diagnostic features.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 25–30

Рід *Achillea* L. належить до родини *Asteraceae* (*Compositae*), який є найбільшим серед судинних рослин і поширений у світі [1]. Цей рід вирізняється морфологічним поліморфізмом і видовою різноманітністю [2]. Більшість представників роду виявляють у Північній півкулі, за різними даними, – від 100 до 140 видів із концентрацією в Південно-Західній Азії, Південно-Східній Європі, Середземномор'ї [3–5].

Achillea millefolium L. (деревій звичайний) є офіційною як в Україні, так і в інших країнах Європи та Азії (Нідерландах, Швейцарії, Швеції, Фінляндії, Румунії, Австрії, Великій Британії, Туреччині) [6–8]. Однак проводиться заготівля і близьких до нього у філогенетичному відношенні поширених видів деревію [8,9].

Рослини роду *Achillea* L. вирізняються різноманітністю компонентного складу та є цінним джерелом комплексу

біологічно активних сполук: ефірних олій, поліфенольних сполук, вітамінів, каротиноїдів, полісахаридів, мікроелементів [2,9,10]. Хімічний склад рослин різних видів розглянуто недостатньо. Опубліковані відомості стосуються досліджень окремих класів природних сполук, головним чином, ефірних олій і флавоноїдів, мікроелементів [5,11]. Залишаються маловивченими види деревію, що зростають в Україні.

Настій з *A. millefolium* L. (1:10) традиційно використовують як кровоспинний, протизапальний, гастроентеральний засіб, для лікування гепатобілярної системи, цукрового діабету, захворювань парадонта. Препарати, до складу яких входять екстракти деревію, мають регенеративну, цитотоксичну, анаболічну, антиоксидантну дію [4,10,12–14]. Різноманітні фармакологічні властивості зумовлені наявністю в лікарській сировині різних груп

біологічно активних речовин: вітаміну К₁ (кровоспинна), ефірних олій (антиоксидантна, антимікробна), дикафейолових кислот (холеретична), флавоноїдів (гепатопротекторна, антиоксидантна, цитотоксична) [1,2,5,14]. Рослинні екстракти та деякі біологічно активні компоненти деревію застосовують у харчовій і косметичній промисловості [12].

Одним із представників роду *Achillea* L. є деревій блідо-жовтий (*Achillea ochroleuca* Ehrh.), що має достатню сировинну базу та подібний склад біологічно активних речовин, але не застосовується в Україні через відсутність монографії у ДФУ. Важливим етапом фармакогностичної експертизи є мікроскопічний аналіз. При виявленні анатомічних відмінностей розробляють методики аналізу лікарської рослинної сировини. Отже, актуальним є визначення діагностичних ознак деревію блідо-жовтого та порівняння з офіційною лікарською сировиною деревію звичайного для впровадження в сучасну медичну практику.

Мета роботи

Визначення діагностичних мікроскопічних ознак рослинної сировини деревію блідо-жовтого для ідентифікації рослинної сировини, встановлення загальних і відмінних анатомічних ознак із лікарською рослинною сировиною деревію звичайного.

Матеріали і методи дослідження

Для мікроскопічного дослідження використовували верхівки трави *Achillea ochroleuca* Ehrh. завдовжки до 20 см, що зібрані в період цвітіння рослин на півдні України. Свіжу рослинну сировину фіксували в суміші гліцерин, етиловий спирт 96 %, вода очищена (1:1:1). Освітлення мікроскопічних препаратів виконували нагріванням зразків у водному розчині 5 % натрію гідроксиду, надалі застосовуючи методику ДФУ й використовуючи розчин хлоралгідрату [15]. Для фіксування результатів

досліджень використовували мікроскопи «Біолам» із фотонасадкою ФН-6 для роботи у прямому й відбитому світлі та Micromed XS-3320 (окуляри ×10, ×16, об'єктиви ×10, ×40) із цифровою камерою 5 мріх. Анатомічні дослідження виконали у статистично вірогідних кількостях (не менше ніж 10 для кожного об'єкта).

Ознаки деяких морфологічних структур сировини вивчали, порівнюючи з фармакопейною статтею «Деревій». Під час мікроскопічного дослідження лікарської рослинної сировини звертали увагу на діагностичні елементи стебла рослини, структуру клітин епідермісу, наявність, кількість, тип продихів, характеристику волосків і залозок, тип листової пластинки, клітини епідермісу обгортки та пелюстки.

Результати та їх обговорення

Під час анатомічного дослідження деревію блідо-жовтого визначили, що стебло перехідного типу будови. Пагони та вісі суцвіть ребристі. У рослин, що сформувалися, частина ребер згладжується, а частина залишається як пагорбки. Ребра та пагорбки заповнені кутовою коленхімою. Напроти ребер у стеблі розташовані великі провідні пучки. Епідерма стебла паренхімно-прозенхімна: в реберцях прозенхімна, по борозенках – паренхімна. Клітини епідерми потовщені за тангентальними стінками, а радіальні тонкостінні (рис. 1).

На епідермі стебла розташована велика кількість бичеподібних волосків, серед них знаходяться залозки з короткою ніжкою та голівкою із 2 рядів по 3–5 клітин, оточених кутикулою. Такий тип трихом характерний для всіх деревійів. Бичеподібні волоски мають чотири- чи п'ятиклітинну основу (стовпчик), де базальна клітина дещо розширена, та довгу, тонку апікальну клітину – волосок. Продиחי трапляються рідко, здебільшого на пагорбках.

Первинна кора, що розташована під епідермою, включає щільно зімкнуту чотири- чи п'ятишарову хлорофілоносну паренхіму з потовщеними клітинними

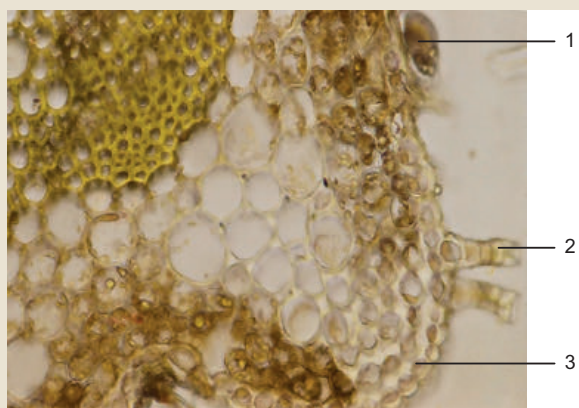


Рис. 1. Фрагмент радіального зрізу стебла *Achillea ochroleuca* Ehrh.

1: залозка; 2: фрагменти бичеподібних волосків;
3: коленхіма.

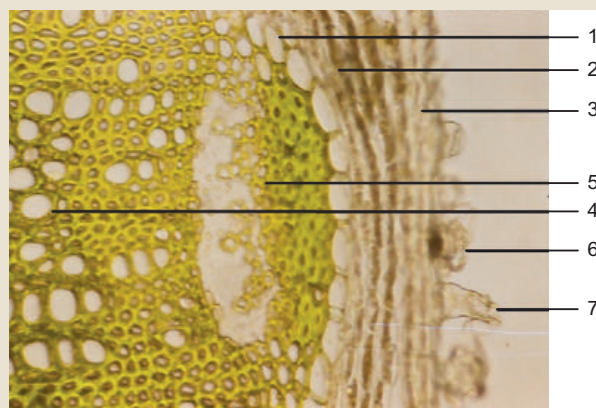


Рис. 2. Фрагмент радіального зрізу стебла *A. ochroleuca* Ehrh.

1: ендодерма; 2: паренхіма; 3: епідерма; 4: вторинна ксилема;
5: флоема; 6: залозка; 7: фрагмент волоска.

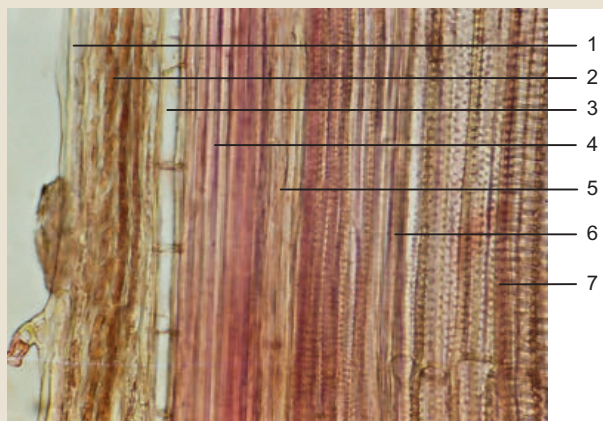


Рис. 3. Фрагмент радіального зрізу стебла *A. ochroleuca Ehrh.*

1: епідерма; 2: кора паренхіма; 3: ендодерма; 4: склеренхіма; 5: флоема; 6: вторинна ксилема; 7: первинна ксилема.



Рис. 5. Фрагменти верхньої епідерми листка *A. ochroleuca Ehrh.*

1: бичеподібний волосок; 2: продих; 3: залозки.



Рис. 4. Радіальний зріз листка *A. ochroleuca Ehrh.*:

1: фрагмент волоска; 2: епідерма; 3: бічні провідні пучки; 4: паренхіма.

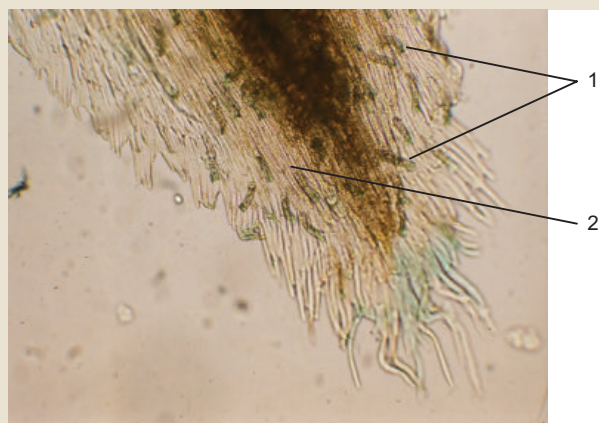


Рис. 6. Фрагмент обгортки *A. ochroleuca Ehrh.*

1: фрагменти бичеподібних волосків; 2: видовжені клітини обгортки.

оболонками та одношарову, чітко виражену, ендодерму, що оточує центральний циліндр. Останній представлено провідними пучками (основним і допоміжними) та широкою серцевиною. Провідні пучки колатеральні, відкриті. Склеренхіма провідних пучків, що прилягає до ендодерми, добре виражена, а флоема, яка розташована під нею, дрібноклітинна, тонкостінна, починає склерифікуватися (рис. 2).

Камбій одношаровий. Вторинна ксилема представлена трахеальними елементами, судини нечисленні, тільки пористі. Первинна ксилема променева, її судини кільчасті, кільчато-спіральної та спіральної. Паренхіма, що прилягає до первинної ксилеми, склерифікується (рис. 3).

Клітини серцевинної паренхіми щільно зімкнуті, утворені ними міжклітинники невеликі, трикутної форми. У дорослих рослин серцевина в центрі руйнується.

Лист сидячий, від стебла до нього входять 5 провідних пучків: великий центральний і по два бічних, дрібніших. Часточки листка ізолатерального типу будови (рис. 4). У

частці листка може проходити від одного до трьох провідних пучків. Частки листка дуже дрібні, закінчуються шпилем.

На епідермі листка розташована велика кількість бичеподібних волосків і залозок, продиhi нечисленні, здебільшого на абаксальному боці листка. Клітини нижньої епідерми видовжені вздовж листка, звивистостінні або прямиостінні, з меншою кількістю трихом. Продиhi нечисленні, характерні для верхньої та нижньої епідерми листка, з 4 побічними клітинами (рис. 5).

Клітини обгортки видовжені, з товстими оболонками, що пронизані порами, прямиостінні, на верхівці обгортки – прості волоски та численні залозки (рис. 6).

Клітини пелюстки язичкової квітки округлі з сосочковидними виростами, залозки виявляють на пелюстці та трубочці пелюстки, іноді спостерігають бичеподібні волоски (рис. 7).

Клітини пелюстки трубчастої квітки округлі, залозки численні на пелюстці та трубочці пелюстки (рис. 8),

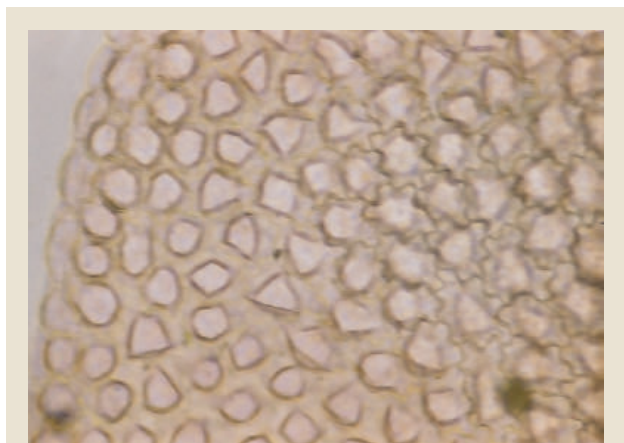


Рис. 7. Епідерма пелюстки язичкової квітки з сосочкоподібними виростами *A. ochroleuca Ehrh.*



Рис. 8. Трубочка квітки *A. ochroleuca Ehrh.*

1: трубочка квітки; 2: залозка.

виявляють друзи оксалату кальцію.

Висновки

1. Спільні анатомічні ознаки деревію блідо-жовтого та деревію звичайного: паренхімно-прозенхімна епідерма стебла, первинна кора має 4–5 шарів та одношарову, чітко виражену ендодерму. Від стебла до листя входить 5 провідних пучків, один центральний великий, який оточений добре вираженими клітинами обкладки, та по 2 дрібніших бічних. Для листової пластини характерний ізолатеральний тип будови. На епідермі стебла, листків, квіток трихоми з короткою ніжкою та голівкою із 2 рядів по 3–5 клітин, що оточені кутикулою. Продихи аномоцитного типу. Бичеподібні волоски виявляють на всій поверхні рослини.

2. Для *Achillea ochroleuca Ehrh.* властиве потовщення клітин епідерми та паренхіми первинної кори (остання вся хлорофілоносна). Листки деревію блідо-жовтого невеликі, їхні часточки дуже дрібні та складаються в листку на верхній бік, тому залозки розміщені на верхній епідермі. Для цього виду характерна більша кількість

залозок із темнозбарвленим вмістом, що свідчить про загальний збільшений вміст ефірної олії в сировині.

3. Мікроскопічні ознаки, що виявили під час дослідження, дають змогу надійно ідентифікувати рослинну сировину *Achillea ochroleuca Ehrh.* і рекомендувати її для застосування поряд з *Achillea millefolium L.* як додаткове цінне джерело лікарської рослинної сировини з підвищеною продуктивністю ефірної олії.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні комплексу фітохімічних досліджень та динаміки накопичення біологічно активних речовин у траві *Achillea ochroleuca Ehrh.*

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Смойловська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Єренко О. К., канд. фарм. наук, асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Хортецька Т. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Дююн І. Ф., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Мазулін О. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії і технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Смойловская Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Єренко Е. К., канд. фарм. наук, ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Хортецкая Т. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Дююн И. Ф., ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Мазулин А. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Smoilovska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Yerenko O. K., PhD, Teaching Assistant, the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Khortetska T. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Duiun I. F., Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mazulin O. V., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Characterization of Volatile Compounds of Eleven Achillea Species from Turkey and Biological Activities of Essential Oil and Methanol Extract of A. hamzaoglu Arabacı & Budak / F.P. Turkmenoglu, O.T. Agar, G. Akaydin, et al. // *Molecules*. – 2015. – №20. – P. 11432–11458.
- [2] Effects of Trace Elements on Polyphenolic Compounds in Millefolii Herba / M. Szymański, E. Witkowska-Banaszczak, N. Klak, et al. // *Pol. J. Environ. Stud.* – 2014. – Vol. 23. – Issue 2. – P. 459–466.
- [3] Tulay Aytas Akcin Achene micromorphology of seven taxa of Achillea L. (Asteraceae) from Turkey / T.A. Akcin, A.A. Akcin // *Bangladesh J. Plant Taxon.* – 2014. – Vol. 21. – Issue 1. – P. 19–25.
- [4] Extraction of antioxidative principles of Achillea biserrata M. Bieb. and chromatographic analyses / G. Serdar, M. Sökmen, E. Demir, et al. // *International Journal of Secondary Metabolite*. – 2015. – Vol. 2. – Issue 2. – P. 3–15.
- [5] Comparative Studies on Phenolic Composition, Antioxidant, Wound Healing and Cytotoxic Activities of Selected Achillea L. Species Growing in Turkey / O.T. Agar, M. Dikmen, N. Ozturk, et al. // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 17976–18000.
- [6] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
- [7] Практикум з ідентифікації лікарської рослинної сировини: навчальний посібник / В.М. Ковальов, С.М. Марчишин, О.П. Хворост та ін. ; за ред. В.М. Ковальова, С.М. Марчишин. – Тернопіль: ТДМУ, 2014. – 264 с.
- [8] Grytsyk A.R. Morphological-anatomical study of Achillea L. species in western region of Ukraine / A.R. Grytsyk, O.V. Neiko, M.V. Melnyk // *The Pharma Innovation Journal*. – 2016. – Vol. 5. – Issue 1. – P. 71–73.
- [9] Albayrak S. The Volatile Compounds and Bioactivity of Achillea sieheana Stapf. (Asteraceae) / S. Albayrak // *Iran. J. Pharm. Res.* – 2013. – Vol. 12. – Issue 1. – P. 37–45.
- [10] Антиоксидантная активность этилацетатного экстракта разных видов тысячелистника (Achillea L.) / Л.П. Варданян, Л.В. Атабекян, С.А. Айрапетян, Р.Л. Варданян // *Химия растительного сырья*. – 2018. – №3. – С. 61–68.
- [11] Moghadam A.R.L. New compound from the aerial parts of Achillea millefolium / A.R.L. Moghadam // *International Journal of Food Properties*. – 2017. – Vol. 20. – Issue 9. – P. 2041–2051.
- [12] Identification of phenolic compounds and evaluation of antioxidant, gutantimicrobial and cytotoxic effects of the endemic Achillea multifida // T. Taskin, O.B. Ozakpinar, B. Curbur, et al. // *Indian journal of traditional knowledge*. – 2016. – Vol. 15. – Issue 4. – P. 594–603.
- [13] Федосов А.І. Кількісне визначення біологічно активних речовин з антимікробною дією у шлункових зборах / А.І. Федосов, В.С. Кисличенко, О.А. Кисличенко // *Клінічна фармація*. – 2014. – Т. 18. – №464. – С. 63–65.
- [14] Achillea millefolium L. hydroethanolic extract inhibits growth of human tumor cell lines by interfering with cell cycle and inducing apoptosis / J.M. Pereira, V. Peixoto, A. Teixeira, et al. // *Food and Chemical Toxicology*. – 2018. – Vol. 118. – P. 635–644.
- [15] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

References

- [1] Turkmenoglu, F. P., Agar, O. T., Akaydin, G., Hayran, M., & Demirci, B. (2015). Characterization of Volatile Compounds of Eleven Achillea Species from Turkey and Biological Activities of Essential Oil and Methanol Extract of A. hamzaoglu Arabacı & Budak. *Molecules*, 20(6), 11432–58. doi: 10.3390/molecules200611432
- [2] Szymanski, M., Witkowska-Banaszczak, E., Klak, N., Marciniak, K., Wolowiec, T., & Szymanski, A. (2014). Effects of Trace Elements on Polyphenolic Compounds in Millefolii Herba. *Pol. J. Environ. Stud.*, 23(2), 459–466
- [3] Akcin, T., & Akcin, A. (2014). Achene micromorphology of seven taxa of Achillea L. (Asteraceae) from Turkey. *Bangladesh J. Plant Taxon*, 21(1), 19–25. doi: https://doi.org/10.3329/bjpt.v21i1.19253
- [4] Serdar, G., Sökmen, M., Demir, E., Sökmen, A., & Bektaş, E. (2015). Extraction of antioxidative principles of Achillea biserrata M. Bieb. and chromatographic analyses. *International Journal of Secondary Metabolite*, 2(2), 3–15. doi: 10.21448/ijsm.240706
- [5] Agar, O. T., Dikmen, M., Ozturk, N., Yilmaz, M. A., Temel, H., & Turkmenoglu, F. P. (2015). Comparative Studies on Phenolic Composition, Antioxidant, Wound Healing and Cytotoxic Activities of Selected Achillea L. Species Growing in Turkey. *Molecules*, 20(10), 17976–8000. doi: 10.3390/molecules201017976
- [6] Derzhavne pidpryvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*, Vol. 3. Kharkiv. [in Ukrainian]
- [7] Kovalov, V. M., Marchyshyn, S. M., Khvorost, O. P., et al. (2014). *Praktykum z identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny [Workshop on identify catoin of medical plants]*. Ternopil : TDMU. [in Ukrainian].
- [8] Grytsyk, A. R., Neiko, O. V., & Melnyk, M. V. (2016). Morphological-anatomical study of Achillea L. species in western region of Ukraine. *The Pharma Innovation Journal*, 5(1), 71–73.
- [9] Albayrak, S. (2013). The Volatile Compounds and Bioactivity of Achillea sieheana Stapf. (Asteraceae). *Iran J Pharm Res*, 12(1), 37–45.
- [10] Vardanyan, R. L., Atabekyan, L. V., Hayrapetyan, S. A., & Vardanyan, R. L. (2018). Antioksidantnaya aktivnost' etilacetatnogo e'kstrakta raznykh vidov tysyachelistnika (Achillea L.) [Antioxidant activity of ethyl acetate extract of different yarrow species (Achillea L.)]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 3, 61–68. doi: 10.14258/jcprm.2018033697
- [11] Ali Reza Ladan Moghadam (2017). New compound from the aerial parts of Achillea millefolium. *International Journal of Food Properties*, 20(9), 2041–2051. doi: 10.1080/10942912.2016.1230747
- [12] Taskin, T., Ozakpinar, O. B., Curbur, B., Uras, F., Güreş, S. Ü., & Bitiş, L. (2016). Identification of phenolic compounds and evaluation of antioxidant, gutantimicrobial and cytotoxic effects of the endemic Achillea multifida. *Indian journal of traditional knowledge*, 15(4), 594–603.
- [13] Fedosov, A. I., Kyslychenko, V. S., & Kyslychenko, O. A. (2014). Kilkisne vyznachennia biolohichno aktyvnykh rehovyn z antymikrobnou dieiu u shlunkovykh zborakh [Quantitative determination of biologically active substances with the antimicrobial action in gastric teas]. *Klinichna farmatsiia*, 18(464), 63–65. [in Ukrainian].
- [14] Pereira, J. M., Peixoto, V., Teixeira, A., Sousa, D., Barros, L., Ferreira, I. C. F. R., & Vasconcelos, M. H. (2018). Achillea millefolium L. hydroethanolic extract inhibits growth of human tumor cell lines by interfering with cell cycle and inducing apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 635–644. doi: 10.1016/j.fct.2018.06.006
- [15] Derzhavne pidpryemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*, Vol. 1. Kharkiv. [in Ukrainian].



Изучение влияния вспомогательных веществ на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозиториях

И. М. Олійник¹, И. Ф. Беленичев², М. И. Федоровская*¹, А. П. Лисянская²

¹ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина, ²Запорожский государственный медицинский университет, Украина

В настоящее время серьезной медико-социальной проблемой является лечение геморроя, комбинированного с трещинами прямой кишки; она связана с широким распространением и значительным влиянием на качество жизни человека. Особое внимание среди этиотропных фармакотерапевтических средств привлекают мягкие лекарственные формы, в частности суппозитории. Масло клюквы – достаточно перспективная субстанция для использования в мягких ректальных лекарственных формах, поскольку обладает регенерирующим, антиоксидантным и противовоспалительными эффектами наряду с практически отсутствием токсичности.

Цель работы – изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториях (основ-носителей и поверхностно-активных веществ), на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы с маслом клюквы.

Материалы и методы. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2 % от массы суппозиториях, содержание масла клюквы – 0,25 г в каждом суппозитории с учетом данных предварительных исследований. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Параметр оптимизации – высвобождение действующих веществ масла клюквы из суппозиториях как первый этап определения биологической доступности, которую изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан». Через 30 минут во всех диализатах устанавливали антиоксидантную активность на модели неферментативного иницирования свободно-радикального окисления.

Результаты. Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость масла клюквы из суппозиториях ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$). Влияние вида поверхностно-активных веществ чуть более значительно, чем вида основы-носителя. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения биологически активных веществ масла клюквы из суппозиторных композиций: $B > A > A_X B$.

Выводы. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение масла клюквы из суппозиториях ректальных обеспечивает композиция твердого жира кондитерского и эмульгатора № 1.

Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення олії журавлини з ректальних супозиторіїв

І. М. Олійник, І. Ф. Беленічев, М. І. Федоровська, А. П. Лисянська

Важливою медико-соціальною проблемою є лікування геморою, комбінованого з тріщинами прямої кишки, що пов'язано з поширенням і чималим впливом на якість життя людини. Особливу увагу серед етіотропних фармакотерапевтичних засобів привертають м'які лікарські форми, зокрема супозиторії. Олія журавлини – доволі перспективна субстанція для використання в м'яких ректальних лікарських формах, оскільки має регенерувальні, антиоксидантні та протизапальні властивості, і при цьому не є токсичною.

Мета роботи – вивчення впливу допоміжних речовин, що використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин) на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми з олією журавлини болотної.

Матеріали та методи. Концентрація ПАВ в усіх дослідях – 2 % від маси супозиторіїв, вміст олії журавлини – 0,25 г у кожному супозиторії, враховуючи дані попередніх досліджень. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Параметр оптимізації – вивільнення діючих речовин олії журавлини з супозиторіїв як перший етап визначення біологічної доступності, яку вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським при температурі $37,0 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану-плівку «Купрофан». Через 30 хвилин в усіх діалізатах встановлювали антиоксидантну активність на моделі неферментативної ініціації вільно-радикального окислення.

Результати. Як впливає з наведених даних, чинник А (вид основи) та чинник В (вид ПАВ) статистично значущо впливають на вивільнення олії журавлини з супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). Вплив виду поверхнево-активних речовин трохи сильніший, ніж виду

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158987>

УДК: 615.454.21:615.032.35:[615.322:582.688.3-035.83]:615.015.14
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158987

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 31–35

Ключевые слова: клюква, растительные масла, суппозитории, основа-носитель, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость, антиоксидантная активность.

*E-mail: maryana@fedorovska.com

Надійшла до редакції: 28.12.2018 // Після доопрацювання: 08.01.2019 // Прийнято до друку: 10.01.2019

основи-носія. Також статистично значущою є взаємодія між цими фармацевтичними чинниками. На підставі отриманих даних уклали ряд впливу чинників на інтенсивність вивільнення біологічно активних речовин олії журавлини з супозиторних композицій: $B > A > A \times B$.

Висновки. Дисперсійний аналіз результатів досліджень показав, що оптимальне вивільнення олії журавлини з супозиторіїв ректальних забезпечує композиція твердого жиру кондитерського та емульгатора № 1.

Ключові слова: журавлина, рослинні олії, супозиторії, основа-носії, поверхнево-активні речовини, вивільнення, антиоксидантна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 31–35

Study of excipients influence on the cranberry oil releasing from the rectal suppository

I. M. Oliinyk, I. F. Bielenichev, M. I. Fedorovska, A. P. Lysianska

Cranberry oil is a sufficiently perspective compound for using in the semisolid rectal dosage forms because it possesses regenerating, antioxidative, anti-inflammatory actions together with practical toxicity absence.

The aim of this work is the study of influence of the excipients, which are used in suppository manufacturing (delivery bases and surfactants) on the biopharmaceutical characteristics of the rectal dosage form with cranberry oil.

Materials and methods. Concentration of surfactants in all rests was 2 % from the suppository mass, cranberry oil contain was 0.25 g in each suppository taking into account data of the advance investigations. Study was carried out according to plan of single-factor analysis of variance with repeated observations. Releasing of cranberry oil from the suppositories was chosen as a parameter of optimization for the first step of biopharmaceutical availability study. The study was carried out by equilibrium dialysis method by Kravchinsky at the temperature 37.0 ± 0.5 °C through the semipermeable film "Kuprofan". After 30 minutes the antioxidative activity was set on the model of non-fermentative initiation of the free radical oxygenation in all dialysates.

Results. According to the presented data factor A (sort of base) and factor B (sort of surfactant) make significant influence on cranberry oil releasing from the suppositories ($F_{exp} > F_{lab}$). At the same time influence of the surfactants sort is slightly more significant than for the base. Also, interaction between these factors was statistically significant. On the base of obtained data, the range of influence of studied factors on the intensity of releasing of cranberry oil bioactive substances from suppository formulation was arranged: $B > A > A \times B$.

Conclusions. Variance analysis of results revealed that formulation with confectionary solid butter and emulsifier №1 provide optimal releasing of cranberry oil from the suppositories.

Key words: cranberry, plant oils, suppositories, delivery base, surfactants, releasing, antioxidants.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 31–35

Геморрой представляет собой важную медико-социальную проблему, связанную с широким распространением (34–41 %) и значительным влиянием на качество жизни человека. Учитывая деликатность вопроса, носители данной патологии предпочитают амбулаторное лечение и попадают в учреждения здравоохранения лишь в самых крайних случаях, когда наличие болезни уже мешало осуществлению социальных функций [1,2].

В связи с этим особую актуальность приобретает фармакотерапия геморроя с использованием соответствующих лекарственных средств. Современные проктологи имеют дело, как правило, с комбинацией геморроя и трещин прямой кишки, и особое внимание среди этиотропных фармакотерапевтических средств привлекают мягкие лекарственные формы, в частности, суппозитории. Это связано с их эффективностью, компактностью и возможностью использования собственно пациентом без привлечения специального медицинского персонала [3,4].

Среди активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) ректальных суппозиториев для терапии геморроя с сопутствующими заболеваниями аноректальной области особый интерес представляют фитосоединения, позволяющие сочетать несколько фармакологических эффектов, безвредные при длительном применении [5–7].

Масло клюквы – достаточно перспективное соединение для использования в мягких ректальных лекарственных формах, поскольку обладает регенерирующим, антиоксидантным и противовоспалительным эффектами наряду с практически отсутствием токсичности [8–10].

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность суппозиториев зависят от вида основы, природы других вспомогательных веществ, использованной технологии [11].

Цель работы

Изучение влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозиториев (основ-носителей и поверхностно-активных веществ), на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы с маслом клюквы.

Материалы и методы исследования

В качестве носителей для ректальной лекарственной формы масла клюквы исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяющиеся в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в специализированной литературе [12]. Суппозитории готовили методом выли-

вания с использованием форм от полуавтомата Франко–Креспи. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2 % от массы суппозиториев, содержание масла клюквы – 0,25 г в каждом суппозитории, учитывая данные предварительных исследований. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [13].

Параметр оптимизации – высвобождение действующих веществ масла клюквы из суппозиториев как первый этап определения биологической доступности, которую изучали методом равновесного диализа по Кривчиньскому при температуре $37,0 \pm 0,5$ °C через целлофановую полупроницаемую мембрану-пленку «Купрофан» по ГОСТ 7730 [14]. Через 30 минут во всех диализатах устанавливали антиоксидантную активность на модели неферментативного инициирования свободно-радикального окисления [15].

Результаты

Матрица планирования эксперимента и результаты определения антиоксидантной активности концентрации празиквантела в диализатах, высвободившегося из

суппозиториев ректальных через 30 мин, представлены в *таблице 1*.

Обозначения изучаемых факторов:

A – суппозиторные основы: a_1 – твердый жир; a_2 – масло какао; a_3 – заводская жировая основа ЗЖО (сало растительное (жир гидрогенизированный) – 60 %; парафин – 10 %; масло какао – 30 %); a_4 – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1.

B – поверхностно-активные вещества: v_1 – эмульгатор № 1; v_2 – моноглицериды дистиллированные; v_3 – твин-80; v_4 – без эмульгатора.

В *таблице 2* представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор A (вид основы) и фактор B (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость масла клюквы из суппозиториев ($F_{\text{эксп.}} > F_{\text{табл.}}$). Влияние вида поверхностно-активных веществ чуть более значительно, чем вида основы-носителя. Также статистически значимо взаимодействие между этими фармацевтическими факторами. На основании полученных данных составлен ряд влияния изученных факторов на интенсивность высвобождения

Таблица 1. Матрица планирования и результаты определения антиоксидантной активности (%) диализатов суппозиториев с маслом клюквы (интервал 30 минут)

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	v_1	v_2	v_3	v_4	
a_1	1) 58,4 58,1 <u>58,1</u> 174,6	2) 60,8 56,0 <u>60,0</u> 176,8	3) 62,7 63,0 <u>63,0</u> 188,7	4) 46,8 47,0 <u>46,8</u> 140,6	680,7
a_2	5) 60,5 61,6 <u>61,6</u> 183,7	6) 49,5 49,7 <u>49,7</u> 148,9	7) 44,9 44,9 <u>46,0</u> 135,8	8) 15,7 15,1 <u>16,2</u> 47,0	515,4
a_3	9) 53,0 51,9 <u>52,2</u> 157,1	10) 13,2 11,6 <u>12,2</u> 37,0	11) 60,8 60,8 <u>61,4</u> 183,0	12) 23,2 27,6 <u>25,1</u> 75,9	453,0
a_4	13) 36,8 33,2 <u>34,6</u> 104,6	14) 33,8 36,2 <u>34,9</u> 104,9	15) 34,3 34,9 <u>34,9</u> 104,1	16) 15,7 16,0 <u>16,0</u> 47,7	361,3
Сумма	620,0	467,6	611,6	311,2	2010,4

Таблица 2. Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению высвобождаемости масла клюквы из суппозиторных основ (интервал 30 минут)

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	$F_{\text{эксп}}$	$F_{\text{табл}}$
Фактор А	4525,78	3	1508,59	1289,39	2,9
Фактор В	5293,56	3	1764,52	1508,14	2,9
АВ-взаимодействие	3992,9	9	443,66	379,2	2,23
Ошибка	37,33	32	1,17	–	–
Общая сумма	98051,82	47	–	–	–

биологически активных веществ масла клюквы из суппозиторных композиций: $B > A > A_x B$.

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [13] позволила построить ряды предпочтительности:

По фактору А (вид основы-носителя)

a_1 твердый жир $>$ a_2 масло какао $>$ a_3 ЗЖО $>$ a_4 ПЭО основа

По фактору В (вид поверхностно-активных веществ)

v_1 эмульгатор № 1 $>$ v_3 твин 80 $>$ v_2 МГД $>$ v_4 без ПАВ

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение масла клюквы из суппозитория ректальных обеспечивает на основе твердый жир в композиции с эмульгатором № 1.

Выводы

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение масла клюквы из ректальных суппозитория.

2. Наибольшее влияние на высвобождение масла клюквы из суппозитория ректальных оказывает вид поверхностно-активных веществ.

3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение масла клюквы из суппозитория ректальных обеспечивает композиция твердого жира кондитерского и эмульгатора № 1.

Конфликт интересов: отсутствуют.

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

Сведения об авторах:

Олійник І. М., асистент каф. фармації, ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Беленичев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичинської рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федоровська М. І., канд. фарм. наук, доцент каф. організації, економіки фармації та технології лікарств, ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.
Лисянська А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології лікарств, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Відомості про авторів:

Олійник І. М., асистент каф. фармації, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Беленичев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичинської рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федоровська М. І., канд. фарм. наук, доцент каф. організації та економіки фармації і технології ліків, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Лисянська А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Oliynik I. M., Teaching Assistant of the Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Belienichev I. F., Dr.hab., Professor, Head of the Department

of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Fedorovska M. I., PhD, Associate Professor of the Department of Organization and Economics in Pharmacy and Medicinal Preparations Technology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Lysianska A. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Мадаминов А. М. К вопросу консервативного лечения геморроя / А. М. Мадаминов, У. О. Сыдыков, А. Ю. Айсаяев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – Т. 16. – №11. – С. 50–52.
- [2] Шельгин Ю.А. Справочник колопроктолога / Ю.А. Шельгин, Л.А. Благодарный. – М.: Литтерра, 2012. – С. 64–89.
- [3] Грошилин В.С. Эффективность топической терапии в комплексном лечении геморроя при его сочетании с анальными трещинами / В.С. Грошилин, В.К. Швецов, Л.А. Мирзоев // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – №7. – С. 55–58.
- [4] Онишків О.І. Огляд ринку лікарських засобів для лікування геморрою / О.І. Онишків // Фармацевтичний часопис. – 2014. – №2. – С. 66–69.
- [5] Таха Аль-Банк Е.З. Разработка состава и технологии суппозитория с экстрактом календулы и метилурацилом для лечения геморроя / Е.З. Таха Аль-Банк // Хабаршысы. Вестник Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2017. – №3(80). – С. 33–35.
- [6] Исследования по созданию нового лекарственного средства – суппозитория с биомассой Spirulina / С.В. Первушкин, В.А. Куркин, М.О. Тархова и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16. – №5-2. – С. 1008–1012.
- [7] Чахирова А.А. Разработка технологии и анализ суппозитория для лечения геморроя / А.А. Чахирова, А.Б. Саморядова, В.А. Чахирова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – №1. – С. 114–118.
- [8] Горбатюк Н.О. Изучение активности суммы тритерпеновых кислот из плодов облепихи и клюквы на модели хронического воспаления / Н.О. Горбатюк, М.В. Черников, А.Ю. Терехов // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22. – №2. – С. 85–87.
- [9] Ермакова В.Ю. Изучение химического состава, антимикробной и антиокси-дантной активности клюквы болотной (*Oxycoccus palustris*) – перспективного сырья для создания стоматологических препаратов / В.Ю. Ермакова, В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова, С.В. Кондрашев // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2008. – Вып. 63. – С. 248–250.
- [10] Разработка купажей растительных масел со сбалансированным жирнокислотным составом / Д.С. Владыкина, С.А. Ламоткин, К.П. Колногоров и др. // Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2015. – №4(177). – С. 240–245.
- [11] Обоснование состава и биофармацевтические исследования суппозитория, содержащих кислоту глутаминовую и экстракт прополиса / Е.В. Симонян, Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед и др. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №11(182). – Вып. 26. – С. 255–257.
- [12] Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозитория / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №18(189). – Вып. 27. – С. 234–237.
- [13] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко, Л.В. Вронська. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
- [14] Изучение влияния вида носителя и поверхностно-активных веществ на биофармацевтические свойства суппозитория с празиквантелом / Д.М. Романина, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №3(22). – С. 23–27.
- [15] Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у досліджах *in vitro*: методичні рекомендації / Ю.І. Губський, В.В. Дунаєв, І.Ф. Беленичев та ін. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

References

- [1] Madaminov, A. M., Sydykov, U. O., & Aisaev, A. Yu. (2016). K voprosu konservativnogo lecheniya gemorroya [To the issue of conservative treatment of hemorrhoids]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*, 16(11), 50–52. [in Russian].
- [2] Shelygin, Yu. A., & Blahodarnyi, L. A. (2012). *Spravochnik koloproktologa [Directory of coloproctology]*. Moscow: Littera [in Russian].
- [3] Groshilin, V. S., Shvetsov, V. K., & Mirzoev, L. A. (2017). E'ffektivnost' topicheskoy terapii v kompleksnom lechenii gemorroya pri ego sochetanii s anal'nymi treshchinami [The effectiveness of topical therapy in the complex treatment of hemorrhoids combined with anal fissures]. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*, 7, 55–58. [in Russian].
- [4] Onyshkiv, O. I. (2014). Ohliad rynku likarskykh zasobiv dlia likuvannia hemorroiu [Review of market of medications for hemorrhoid treatments]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2, 66–69. [in Ukrainian].
- [5] Takha Al-Bank, E. Z. (2017). Razrabotka sostava i tekhnologii suppozitoriev s e'kstraktom kalenduly i metiluracilom dlya lecheniya gemorroya [Development of the composition and technology of suppositories with calendula extract and methyluracil for the treatment of hemorrhoids]. *Khabarshysy. Vestnik Yuzhno-Kazahstanskoy gosudarstvennoy farmaceuticheskoy akademii*, 3(80), 33–35. [in Russian].
- [6] Pervushkin, S. V., Kurkin, V. A., Tarkhova, M. O., Sokhina, A. A., Zhe-lonkin, N. N., Sazonova, I. I., et al. (2014). Issledovaniya po sozdaniyu novogo lekarstvennogo sredstva – suppozitoriev s biomassoj Spirulina [Researches on creation of the new medicine – suppositories with Spirulina platensis biomass]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossiyskoy akademii nauk. Social'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki*, 16(5-2), 1008–1012. [in Russian].
- [7] Chahirova, A. A., Samoryadova, A. B., & Chahirova, V. A. (2017). Razrabotka tekhnologii i analiz suppozitoriev dlya lecheniya gemorroya [Development of technology and analysis of suppositories for treatment of hemorrhoids]. *Zhurnal nauchnykh statej. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 19(1), 114–118. [in Russian].
- [8] Gorbatyuk, N. O., Tchernikov, M. V., & Terekhov, A. Yu. (2015). Izuchenie aktivnosti summy triterpenovykh kislot iz plodov oblepikhi i klyukvy na modeli khronicheskogo vospaleniya [The study of activity of the sum of triterpene acids from fruits of sea buckthorn and cranberry on the model of chronic inflammation]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij*, 22(2), 85–87. [in Russian].
- [9] Ermakova, V. Yu., Reshetnyak, V. Yu., Nesterova, O. V., & Kondrashev, S. V. (2008). Izuchenie khimicheskogo sostava, antiimikrobnoy i antioksidantnoy aktivnosti klyukvy bolotnoj (Oxycoccus palustris) – perspektivnogo syr'ya dlya sozdaniya stomatologicheskikh preparatov [Study of the chemical composition, antimicrobial and antioxidant activity of marsh cranberries (Oxycoccus palustris) – promising raw materials for the creation of dental products]. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmaceuticheskoy produkcii*, 63, 248–250. [in Russian].
- [10] Vladykina, D. S., Lamotkin, S. A., Kolnogorov, K. P., Il'yina, H. N., & Basharova, A. O. (2015). Razrabotka kupazhej rastitel'nykh masel so sbalansirovannym zhimokislottym sostavom [Elaboration of vegetable oils' mixtures with a balanced fatty acid composition]. *Trudy BGTU. Khimiya, tekhnologiya organicheskikh veshchestv i biotekhnologiya*, 4, 240–245. [in Russian].
- [11] Simonyan, E. V., Shikova, Yu. V., Likhoded, V. A., Ushakova, V. A., Nozhkina, N. N., Klimantova, M. S., & Yumaguzhina, A. T. (2014). Obosnovanie sostava i biofarmaceuticheskie issledovaniya suppozitoriev, sodержashchikh kislotu glutaminovuyu i e'kstrakt propolisa [Substantiation of composition and biopharmaceutical studies of suppositories, which contain acid glutamic and extract of propolis]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 11(182), 26, 255–257. [in Russian].
- [12] Kuchina, L. K., Gladyshev, V. V., Kechin, I. L., & Puhalskaya, I. A. (2014). Vliyanie vspomogatel'nykh veshchestv na vysvobozhdaemost' diltiazema iz rektal'nykh suppozitoriev [Influence of excipients on releasing of diltiazem from rectal suppositories]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya*, 27, 18(189), 234–237. [in Russian].
- [13] Hroshovi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. V. (2008). *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of the experiment in conducting scientific research in pharmacy]*. Ternopil. [in Ukrainian].
- [14] Romanina, D. M., Gladishev, V. V., Lisyanska, G. P., & Kechin, I. L. (2016). Izuchenie vliyaniya vida nositelya i poverkhnostno-aktivnykh veshchestv na biofarmaceuticheskie svoystva suppozitoriev s prazikvantelom [The study of base and surface-active substances influence on biopharmaceutical characteristics of suppository with praziquantel]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(22), 23–27. [in Russian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.3.77928
- [15] Hubskey, Yu. I., Dunaiev, V. V., Bielenichev, I. F., et al. (2002). *Metody otsinky antyoksydantnykh vlastyvoitei fiziologichno aktivnykh spolkov pry initsiuvanni vilno-radykalnykh protsesiv u doslidakh in vitro [Evaluation methods of physiologically active compounds antioxidant properties by initiation of free radical processes at 'in vitro' experiments]*. Kyiv. [in Ukrainian].



Изучение консистентных свойств мазей с октопироксом

В. А. Солодовник, В. В. Гладышев*, А. П. Лисянская

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Эффективная терапия себорейного дерматита по-прежнему остается актуальной задачей для дерматологической практики. Октопирокс наряду с выраженным антимикотическим действием обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных патогенных микроорганизмов.

Кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных физико-химических, фармако-технологических и биофармацевтических исследований предложены составы аппликационных лекарственных форм с октопироксом и нафталаном обессмоленным для терапии и профилактики себорейного дерматита.

Цель работы – оценка консистентных свойств разработанных мазевых композиций с октопироксом и нафталаном обессмоленным для возможности установления оптимального состава комбинированной мягкой лекарственной формы на основании результатов реологического изучения.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали мази на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного и метилцеллюлозного глицерогелей, обеспечивающие оптимальную высвобождаемость октопирокса из этих гидрофильных носителей.

Результаты. Определение взаимосвязи показателей эффективной вязкости от скорости сдвига для экспериментальных мазей с октопироксом и нафталаном обессмоленным показало, что скорость деформации уменьшается с возрастанием значений касательного напряжения сдвига, а вязкость систем при этом падает, указывая на наличие в них структуры. Полученные данные позволяют прогнозировать, что мазевая композиция с октопироксом и нафталаном обессмоленным на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозного глицерогеля более перспективна для дальнейшего изучения.

Выводы. Установлено, что консистентные свойства мазевой композиции на натрий-карбоксиметилцеллюлозном носителе практически полностью находятся в пределах реологического оптимума консистенции мазей, а значение «механической стабильности» (2,37) характеризует систему как тиксотропную, обеспечивающую восстанавливаемость систем после нагрузок, позволяет прогнозировать стабильность реологических свойств при длительном хранении.

Локация реограммы мази с октопироксом и нафталаном обессмоленным на основе метилцеллюлозного глицерогеля практически вне реологического оптимума консистенции мазей указывает на нецелесообразность дальнейшего изучения данной аппликационной системы для топического применения. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения композиции на натрий-карбоксиметилцеллюлозном носителе указывают на позитивное распределение мази на кожных покровах или во время изготовления.

Вивчення консистентних властивостей мазей з октопіроксом

В. А. Солодовник, В. В. Гладышев, А. П. Лисянская

Ефективна терапія себорейного дерматиту – актуальне завдання для дерматологічної практики. Октопірокс, крім вираженої антимікотичної дії, має широкий спектр антибактеріальної активності щодо і грампозитивних, і грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Кафедрою технології ліків Запорізького державного медичного університету на основі комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних і біофармацевтичних досліджень запропоновані складі аппликаційних лікарських форм з октопіроксом і нафталаном знесмоленим для терапії та профілактики себорейного дерматиту.

Мета роботи – оцінювання консистентних властивостей розроблених мазевих композицій з октопіроксом і нафталаном знесмоленим для можливості встановлення оптимального складу комбінованої м'якої лікарської форми на підставі результатів реологічного вивчення.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження використовували мазі на основі натрій-карбоксиметилцеллюлозного та метилцеллюлозного гліцерогелів, що забезпечують оптимальне вивільнення октопіроксу з цих гідрофільних носіїв.

Результати. Визначення взаємозв'язку показників ефективної в'язкості від швидкості зсуву для експериментальних мазей з октопіроксом і нафталаном знесмоленим показало: швидкість деформації зменшується зі зростанням значень дотичної напруги

СВЕДЕНИЯ О СТАТЬЕ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158990>

УДК: 615.454.1:615.263:615.282].011.3
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158990

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 36–41

Ключевые слова: октопирокс, нафталан обессмоленный, мазь для наружного применения, себорейный дерматит.

*E-mail: gladishevvv@gmail.com

Надійшла до редакції: 08.01.2019 // Після доопрацювання: 21.01.2019 // Прийнято до друку: 25.01.2019

зсуву, а в'язкість систем при цьому знижується, вказуючи на наявність у них структури. Дані, що одержали, дають змогу прогнозувати, що мацева композиція з октопіроксом і нафталаном знесмоленним на основі натрій-карбоксиметилцелюлозного гліцерогелю перспективніша для вивчення.

Висновки. Виявили, що консистентні властивості маzewої композиції на натрій-карбоксиметилцелюлозному носії майже повністю знаходяться в межах реологічного оптимуму консистенції мазей, а значення «механічної стабільності» (2,37) характеризує систему як тиксотропну, що забезпечує відновлюваність систем після навантажень і дає змогу прогнозувати стабільність реологічних властивостей при тривалому зберіганні.

Локація реограми мазі з октопіроксом і нафталаном знесмоленним на основі метилцелюлозного гліцерогелю майже поза реологічним оптимумом консистенції мазей вказує на недоцільність вивчення надалі цієї аплікаційної системи для топічного застосування. Розраховані значення коефіцієнтів динамічної течії композиції на натрій-карбоксиметилцелюлозному носії вказують на позитивний розподіл мазі на шкірних покритвах або під час виготовлення.

Ключові слова: октопірокс, нафталан знесмолений, мазь для зовнішнього застосування, себорейний дерматит.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 36–41

Study of consistent characteristics of the ointment with octopirox

V. A. Solodovnyk, V. V. Hladyshev, A. P. Lysianska

Effective therapy of seborrheic dermatitis remains an actual task for the dermatological practice. Octopirox has a significant antimycotic activity and a wide spectrum of antibacterial effect both against gram-negative and gram-positive pathogenic microorganisms.

On a base of the complex physical-chemical, pharmaco-technological and biopharmaceutical investigations the compositions of applicative dosage forms with octopirox and for external use with octopirox and deresined naphthalene for therapy and prophylaxis of seborrheic dermatitis were developed by the department of technology of medications at Zaporizhzhia State Medical University.

The aim of this work is assessment of the consistent properties of the developed ointment compositions with octopirox and refined naphthalene to determine the optimal composition of the combined soft dosage form based on the results of rheological study.

Materials and methods. As the objects of the study the ointments on the base of sodium carboxymethylcellulose and methylcellulose glycerogels, which provide optimal octopirox releasing from these hydrophilic delivery vehicles were used.

Results. Establishment of dependence of the effective viscosity value from the shear speed for the experimental ointments with octopirox and refined naphthalene revealed that the deformation speed decreases with rising of tangential shear stress, and viscosity of compositions decreases. This is an evidence of structure in studying systems. Obtained results allow to predict the ointment composition with octopirox and refined naphthalene on the base of sodium carboxymethylcellulose glycerogel as more perspective for the further study.

Conclusions. It was revealed that consistent characteristics of the ointment composition on the base of sodium carboxymethylcellulose delivery vehicle are practically completely situated within the limits of rheologic optimum of consistency for ointments, and "mechanical stability" value (2.37) characterizes the system as exceptionally thixotropic providing system recoverability after loading and allows to predict the stability of rheologic characteristics during long term of storage.

Location of the rheogram of ointment with octopirox and refined naphthalene on the base of methylcellulose glycerogel practically out the limits of rheologic optimum of consistency for ointments indicates an inexpediency of further study of this applicative system for the topical administration. Calculated factors of dynamic flow of composition on the sodium carboxymethylcellulose delivery vehicle show positive spreading extent during application on the skin or during technologic operations of manufacturing.

Key words: octopirox, deresined naphthalan, ointment, seborrheic dermatitis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 36–41

Коррекция себорейного дерматита (СД) волосистой части головы – сложный процесс, предусматривающий раннюю диагностику патологии, ее адекватное лечение, проведение первичной и вторичной профилактики. СД нередко приводит к тревожным состояниям, депрессиям, эмоциональной лабильности больных, возникновению социальных, семейных, межличностных проблем. В связи с этим проблемы эффективной терапии СД по-прежнему актуальны для практической дерматологии. Поскольку основными клиническими проявлениями СД волосистой части головы является наличие локализованного дерматоза, то наиболее целесообразна топическая фармакотерапия патологии. В настоящее время в отечественной дерматологии используются

лекарственные средства для наружного применения, содержащие глюкокортикостероиды, пиритион цинка, сульфид селена, деготь, салициловую кислоту, серу. Однако применение большинства из них дает кратковременный эффект. Пироктон оламин (октопирокс) наряду с выраженным антимикотическим действием обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных патогенных микроорганизмов [1,2].

На современном фармацевтическом рынке Украины пироктон оламин представлен в виде космецевтических препаратов компании «Uriage» (Франция): эмульсий, гелей, шампуней, – относящихся к высокоценовому сегменту, недоступному для основного населения Украины [3]

На кафедре технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета на основании комплексных биофармацевтических, фармако-технологических и физико-химических исследований разработаны рецептуры мазевых композиций для топической терапии и профилактики себорейного дерматита с октопироксом и нафталаном обессмоленным [4].

Один из основных блоков технологических исследований при разработке мягких лекарственных форм для наружного применения – оценка их структурно-механических характеристик [5,6].

Цель работы

Оценка консистентных свойств разработанных мазевых композиций с октопироксом и нафталаном обессмоленным для возможности установления оптимального состава комбинированной мягкой лекарственной формы на основании результатов реологического изучения.

Материалы и методы исследования

Композиционные аппликационные системы на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозных и метилцеллюлозных глицерогелей, обеспечивающих оптимальную высвобождаемость октопирокса из данных гидрофильных носителей, использовали как объекты исследования. Состав композиций представлен в *таблице 1*.

Изучение реологических свойств мазей проводили с использованием вискозиметра ротационного «Реотест-2», снабженного цилиндрической измерительной насадкой. Для определения структурно-механических характеристик навески исследуемых систем помещают во внешний цилиндр устройства и проводят их термостатирование на протяжении 30 минут (температура 20 °С). По завершении контрольного времени прово-

Таблица 1. Состав экспериментальных мягких лекарственных форм с октопироксом и нафталаном обессмоленным для наружного применения

Компоненты	Основы-носители (№№), %%	
	1	2
Октопирокс	1,0	1,0
Нафталан обессмоленный	5	5
Натрий-КМЦ	3	
Глицерин	10	10
Твин 80	2	2
Метилцеллюлоза		5
Пропиленгликоль	20	20
Вода очищенная до	100,0	100,0

дят вращение внутреннего цилиндра измерительного устройства с использованием двенадцатиступенчатой коробки скоростей, одновременно проводя фиксацию показателей индикаторного датчика. Для полной деструкции изучаемых композиций внутренний цилиндр цилиндрической измерительной насадки вращают 10 минут, после чего систему оставляют на такое же время. По завершении релаксации систему вновь подвергают обработке вращающегося цилиндра, последовательно снижая скорость вращения и одновременно регистрируя показания индикатора. По завершении данного процесса рассчитывают значения эффективной вязкости и предельного напряжения сдвига систем, на основании полученных результатов строят реограммы течения изучаемых композиций [7].

Степень деструкции структуры мазей оценивали по величине показателя «механическая стабильность», который рассчитывали как частное предела прочности

Таблица 2. Результаты консистентной оценки аппликационной мази с октопироксом и нафталаном обессмоленным для топического использования на натрий-карбоксиметилцеллюлозном глицерогеле (композиция № 1) в районе модулирования напряжений

Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)	Градиент сдвига, Дс ⁻¹	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)
1,0	103,95	103,95	437,4	213,84	0,49
1,8	125,93	69,96	243,0	185,33	0,76
3,0	148,50	49,50	145,8	166,32	1,14
5,4	188,89	34,98	81,0	137,81	1,70
9,0	210,87	23,43	48,6	125,93	2,59
16,2	238,19	14,70	27,0	114,05	4,22
27,0	264,33	9,79	16,2	103,95	6,42
48,6	298,19	6,14	9,0	85,54	9,50
81,0	326,70	4,03	5,4	80,78	14,96
145,8	351,65	2,41	3,0	66,53	22,18
243,0	381,35	1,57	1,8	56,43	31,35
437,4	422,33	0,97	1,0	43,96	43,96

Таблица 3. Результаты консистентной оценки аппликационной мази с октопироксом и нафталаном обессмоленным для топического использования на метилцеллюлозном глицерогеле (композиция № 2) в районе модулирования напряжений

Градиент сдвига, Дс-1	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)	Градиент сдвига, Дс-1	Напряжение сдвига (Па)	Вязкость (Па·с)
1,0	17,82	17,82	437,4	228,10	0,52
1,8	23,76	13,20	243,0	161,57	0,66
3,0	28,51	9,50	145,8	121,18	0,83
5,4	35,64	6,60	81,0	86,13	1,06
9,0	43,36	4,82	48,6	65,93	1,36
16,2	55,84	3,45	27,0	48,11	1,78
27,0	68,90	2,55	16,2	35,64	2,20
48,6	89,10	1,83	9,0	27,92	3,10
81,0	113,45	1,40	5,4	21,38	3,96
145,8	150,88	1,03	3,0	16,04	5,35
243,0	194,83	0,80	1,8	13,07	7,26
437,4	254,23	0,58	1,0	3,56	3,56

композиции до дезинтеграции структуры к пределу ее прочности после дезинтеграции [8].

Количественный анализ процесса течения комбинированных аппликационных систем осуществляли путем оценки вязкости мазей на скоростях сдвига $3,0 \text{ с}^{-1}$ и $5,4 \text{ с}^{-1}$, тождественных темпу перемещения пальцев во время распространения мази по плоскости кожи и вязкости композиции на скоростях сдвига $27,0 \text{ с}^{-1}$ и $145,8 \text{ с}^{-1}$, соответствующих скорости манипуляций во время проведения технологического процесса изготовления лекарственной формы. На основании полученных результатов рассчитывали коэффициенты динамического течения мягких лекарственных форм [9].

Результаты и их обсуждение

Анализ взаимосвязи скорости сдвига и скорости деформации показал наличие между ними прямопропорциональной связи, а также существование обратнопропорциональной зависимости вязкости от величины деформации. Это указывает на то, что данные системы имеют структуру. Результаты определений представлены в *таблицах 2 и 3*.

Реограммы течения мазевых композиций для лечения и профилактики себорейного дерматита на гидрофильных основах представлены на *рис. 1 и 2*.

Установлена задержка реставрации структуры системы в период нисходящего напряжения сдвига. Вместе

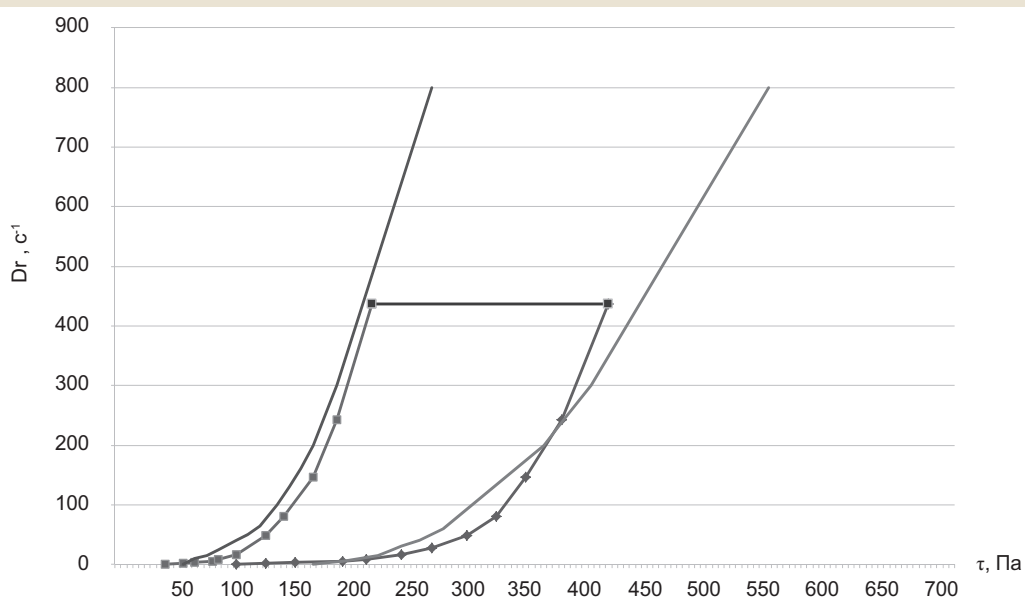


Рис. 1. Реограмма течения аппликационной мази с октопироксом и нафталаном обессмоленным на натрий-карбоксиметилцеллюлозном глицерогеле (композиция № 1).

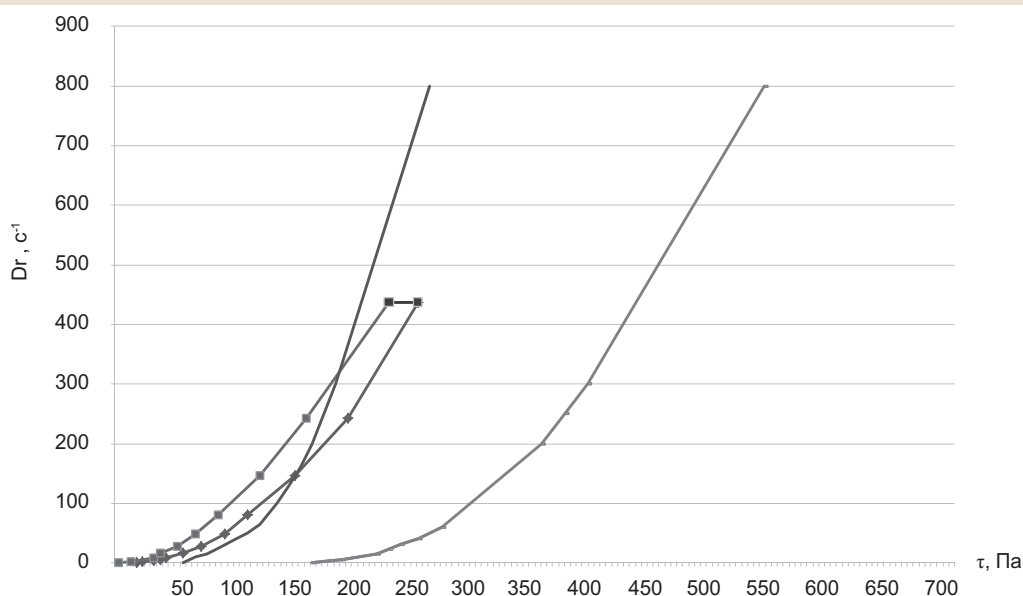


Рис. 2. Реограмма течения аппликационной мази с октопироксом и нафталаном обессмоленным на метилцеллюлозном глицерогеле (композиция № 2).

с образованием на реограммах композиций «петель гистерезиса» из восходящих и нисходящих ветвей. Это указывает на тиксотропность изучаемых мягких лекарственных форм [10].

Реограмма течения мази на носителе № 1 почти полностью располагается в районе реологического оптимума консистенции масел, а реограмма течения аналогичной лекарственной формы на основе № 2 оказывается за его пределами.

Сравнительный анализ консистентных свойств исследуемых масел на гидрофильных носителях указывает на предпочтительность композиции с октопироксом и нафталаном обессмоленным на натрий-карбоксиметилцеллюлозном глицерогеле.

Значение «механической стабильности» мази на данном носителе составляет 2,37, что свидетельствует о ее высоких тиксотропных свойствах, обеспечивающих практически полную реставрацию структуры после приложенных напряжений, с которыми неизбежно сопряжен технологический процесс производства мягких лекарственных форм [11].

Рассчитанные показатели коэффициентов динамического течения мази ($Kd_1 = 29,3 \%$; $Kd_2 = 75,4 \%$) количественно свидетельствуют об удовлетворительном распределении композиции во время распределения на кожных покровах волосистой кожи головы или в период проведения технологической обработки.

Выводы

1. С помощью вискозиметра ротационного «Реотест 2» проведено изучение консистентных свойств масел с октопироксом и нафталаном обессмоленным для терапии и профилактики себорейного дерматита на основе

натрий-карбоксиметилцеллюлозного и метилцеллюлозного глицерогелей, выбранных на основании совокупных комплексных биофармацевтических, фармакотехнологических и физико-химических исследований.

2. Установлено, что структурно-механические свойства мази на натрий-карбоксиметилцеллюлозном носителе практически полностью располагаются в области реологического оптимума консистенции масел, а величина «механической стабильности» (2,37) характеризует систему как тиксотропную, гарантирующую реставрацию композиции после нагрузок, прогнозирует константность консистентных характеристик лекарственной формы в период длительного хранения.

Расположение основной части реограммы мази с октопироксом и нафталаном обессмоленным на основе метилцеллюлозного глицерогеля за пределами реологического оптимума консистенции масел подтверждает, что дальнейшие исследования данной композиции для наружного применения нецелесообразны.

3. Рассчитанные значения коэффициентов динамического течения трихологической мазевой композиции для топического применения на натрий-карбоксиметилцеллюлозной основе количественно подтверждают способность композиции к распределению на соответствующие области кожных покровов головы или во время технологической обработки.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Сведения об авторах:

Солодовник В. А., аспирант каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Лисянская А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Відомості про авторів:

Солодовник В. А., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна
Лисянская А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Solodovnyk V. A., Aspirant of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Hladyshyv V. V., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Lysianska A. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список литературы

- [1] Олисова О.Ю. Патогенез и лечение себорейного дерматита / О.Ю. Олисова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №13. – С. 36–40.
- [2] Borda J.L. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review / J.L. Borda, T.C. Wikramanayake // J. Clin. Investig. Dermatol. – 2015. – №3. – Issue 2. – P. 123–131.
- [3] Kruglova L.S. Skin care products as a factor increasing patients' compliance with acne treatment / L.S. Kruglova // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №4. – С. 75–82.
- [4] О разработке мягких лекарственных форм с октопироксом для фармакотерапевтической коррекции себорейного дерматита / В.А. Солодовник, С.А. Гладышева // Актуальні питання косметології та дерматології : матеріали XI всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (27–28 квітня 2017 р.). – Запоріжжя, 2017. – С. 32.
- [5] Дьячкова Л.В. Изучение структурно-механических свойств мазевых основ / Л.В. Дьячкова, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев // Вестник фармации. – 2012. – №3(57). – С. 23–28.
- [6] Смелова Н.Н. Использование реологических показателей с целью обеспечения качества мазей / Н.Н. Смелова, В.В. Ковалев, Т.Г. Ярных // Управління якістю в фармації : мат. VIII наук.-практ. конф. (м. Харків, 23 травня 2014 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2014. – С. 130.
- [7] Изучение консистентных свойств гелеобразного шампуня с миноксидилом / И.В. Гнітько, В.В. Гладышев, А.П. Лисянская, И.А. Бирюк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №1(20). – С. 43–47.
- [8] Гнітько І.В. Вивчення структурно-механічних властивостей крема з міноксидилом / І.В. Гнітько, Г.П. Лисянская, С.А. Гладышева // Фармацевтичний журнал. – 2016. – №3–4. – С. 55–59.
- [9] Nagornaya N.A. Study of consistent properties of vinpocetine intranasal dosage form / N.A. Nagornaya, V.V. Gladyshev, B.S. Burlaka // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5(86). – С. 97–100.

- [10] Пантюхин А.В. Реологические модели упруго-вязких лекарственных форм / А.В. Пантюхин, И.И. Краснюк // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №1. – С. 381.
- [11] Изучение реологических свойств назальной лекарственной формы каптоприла / Алмохамад Жумаа Абдуллах, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, Н.Н. Малецкий // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – №6(81). – С. 78–80.

References

- [1] Olishova, O. Yu. (2016). Patogenez i lechenie seborejnogo dermatita [Pathogenesis and Treatment of Seborrheic Dermatitis]. *E'fektivnaya farmakoterapiya*, 13, 36–40. [in Russian].
- [2] Borda, J. L. & Wikramanayake, T. C. (2015). Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J. Clin. Investig. Dermatol.*, 3(2), 123–131. doi: 10.13188/2373-1044.1000019
- [3] Kruglova, L. S. (2014). Skin care products as a factor increasing patients' compliance with acne treatment. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 4, 75–82.
- [4] Solodovnik, V. A., & Gladysheva, S. A. (2017). O razrabotke myagrikh lekarstvennykh form s oktopiroksom dlya farmakoterapevticheskoy korrekcii seborejnogo dermatita [About development of soft medicinal forms with octopirox for the pharmacotherapeutical correction of seborrheic dermatitis]. *Aktualni pytannia kosmetologii ta dermatologii*. Proceedings of the XI All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International participation, (p. 32), Zaporizhzhia. [in Russian].
- [5] D'yachkova, L. V., Trukhacheva, T. V., & Zhebentyayev, A. I. (2012). Izuchenie strukturno-mekhanicheskikh svojstv mazyevykh osnov [Study of structural-mechanical properties of ointment bases]. *Vestnik Farmacii*, 3(57), 23–28. [in Russian].
- [6] Smelova, N. N., Kovalev, V. V., & Yarnykh, T. G. (2014). Ispol'zovanie reologicheskikh pokazatelej s cel'yu obespecheniya kachestva mazej [Use of rheological indexes with the purpose of providing of quality of ointments]. *Upravlinnia yakistiu v farmatsii* Proceedings of the VIII Scientific and Practical Conference, (p. 130). Kharkiv: NFAU. [in Russian].
- [7] Gnitko, I. V., Gladyshev, V. V., Lisyanskaya, A. P., & Biriuk, I. A. (2016). Izuchenie konsistentnykh svojstv geleobraznogo shampunya s minoksidilom [The study of consistent properties of gelatinous shampoo with minoxidil]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1, 43–47. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.62014. [in Russian].
- [8] Gnitko, I. V., Lisyanskaya, A. P., & Gladysheva, S. A. (2016). Vyvchenia strukturno-mekhanichnykh vlastyvostei krema s minoksidilom [Study of the structural-mechanical properties of cream with Minoxidil]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3–4, 55–59. [in Ukrainian].
- [9] Nagornaya, N. A., Gladyshev, V. V., & Burlaka, B. S. (2014). Study of consistent properties of vinpocetine intranasal dosage form. *Zaporozhye medical journal*, 5(86), 97–100. doi: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.5.29149
- [10] Pantyukhin, A. V., & Krasnyuk, I. I. (2013). Reologicheskie modeli uprugovyazkikh lekarstvennykh form [Rheological models in elastic and viscous medicinal forms]. *Sovremennye problemy nauki i obratovaniya*, 1, 381 [in Russian].
- [11] Abdullax, Almochamad Gumaa, Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Maleckiy, N. N. (2013). Izuchenie reologicheskikh svojstv nazal'noj lekarstvennoj formy kaptoprila [Study of reological properties of captopril nasal dosage form]. *Zaporozhye medical journal*, 6(81), 78–80. doi: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.6.20952. [in Russian].



Щодо проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрин із використанням методу ВЕРХ

Л. І. Кучеренко, Н. В. Парнюк*, З. Б. Моряк, Л. Г. Черковська, Г. І. Ткаченко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Особливу увагу приділяють вивільненню діючих речовин із лікарських засобів у вигляді таблеток. Тому для оригінального лікарського препарату Гіпертрин розробили методику проведення тесту «Розчинення».

Мета роботи – розробити методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрин із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ.

Матеріали та методи. У дослідженнях використовували таблетки Гіпертрин із вмістом діючої речовини 20 мг, що отримані в лабораторії зі стандартизації та технології лікарських засобів на кафедрі фармацевтичної хімії ЗДМУ. Стандартний зразок субстанції гіпертрину отримали з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків). Для досліджень використовували вискоєфективний рідинний хроматограф Bishoff з УФ-детектором. Під час тесту «Розчинення» таблеток Гіпертрин використали прилад з лопаттю фірми Pharma Test PTWS 120D, ФРН.

Результати. У результаті досліджень отримали хроматограми. Проаналізувавши хроматограми, довели, що методика є вискоєфективною та точною та її можна використати для визначення тесту «Розчинення». Результати дослідження показали: кількість діючої речовини, яка перейшла в розчин із таблеток Гіпертрин через 45 хв, становить від 91,2 % до 99,6 %, що відповідає вимогам ДФУ.

Висновки. Протягом досліджень розробили методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрин із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ. Результати досліджень підтверджують, що розроблена методика є точною та вірогідною.

О проведении теста «Растворение» для таблеток Гипертрин с использованием метода ВЭЖХ

Л. И. Кучеренко, Н. В. Парнюк, З. Б. Моряк, Л. Г. Черковская, Г. И. Ткаченко

Особое внимание уделяется высвобождению действующих веществ лекарственных средств в виде таблеток. Поэтому для оригинального лекарственного препарата Гипертрин разработали методику проведения теста «Растворение».

Цель работы – разработать методику проведения теста «Растворение» для таблеток Гипертрин с содержанием действующего вещества 20 мг, используя метод ВЭЖХ.

Материалы и методы. В исследованиях использовали таблетки Гипертрин с содержанием действующего вещества 20 мг, полученные в лаборатории по стандартизации и технологии лекарственных средств на кафедре фармацевтической химии ЗГМУ. Стандартный образец субстанции гипертрина получили из ГП «Завод химических реактивов» (г. Харьков, Украина). Для исследований использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф Bishoff с УФ-детектором. При проведении теста «Растворение» таблеток Гипертрин использовали прибор с лопастью фирмы Pharma Test PTWS 120D, ФРГ.

Результаты. В результате исследований получены хроматограммы. Проанализировав хроматограммы, доказали, что методика является вискоєфективной и точной и ее можно использовать для определения теста «Растворение». Результаты показали: количество действующего вещества, перешедшего в раствор из таблеток Гипертрин через 45 мин, составляет от 91,2 % до 99,6%, что соответствует требованиям ГФУ.

Выводы. В ходе исследований разработана методика проведения теста «Растворение» для таблеток Гипертрин с содержанием действующего вещества 20 мг, используя метод ВЭЖХ. Результаты исследований подтверждают, что разработанная методика является точной и достоверной.

Ключевые слова: гипертрин, таблетки, растворение, ВЭЖХ.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 42–46

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158991>

УДК: 615.225.2:615.453.6.015.15].074:543.544.5.068.7
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158991

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 42–46

Ключові слова: гіпертрин, таблетки, розчинення, ВЕРХ.

*E-mail: natalia.parniuk@gmail.com

Надійшла до редакції: 22.01.2019 // Після доопрацювання: 28.01.2019 / Прийнято до друку: 01.02.2019

On dissolution test for Hypertril tablets using high performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, N. V. Parniuk, Z. B. Moriak, L. H. Cherkovska, H. I. Tkachenko

Particular attention is paid to the release of the active ingredients of drugs in the form of tablets. Therefore, we have developed a method for determining the dissolution test, for the original drug Hypertril.

The purpose. To develop a methodology for dissolution test for Hypertril tablets with an active substance content of 20 mg using the HPLC method.

Materials and methods. In the studies we used Hypertril tablets with an active substance content of 20 mg, obtained in the Standardization and Drug Technology Laboratory at the Pharmaceutical Chemistry Department of ZSMU. A standard sample of the hypertril substance was received from the State Enterprise "Chemical Reagents Plant" (Kharkiv, Ukraine). We used high-performance liquid chromatograph Bishoff with an UV detector for studies. During the dissolution test of the Hypertril tablets, a device with a blade from the company Pharma Test PTWS 120D, Germany, was used.

Results. As a result of the conducted studies, the chromatograms were obtained. Having analyzed the chromatograms, we proved that the method is highly sensitive and accurate and can be used to determine the dissolution test. The obtained study results showed that the amount of the active substance that passed into the solution from the Hypertril tablets after 45 minutes and is from 91.2 to 99.6 %, that meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusions. In the course of study, we developed a method for carrying out the dissolution test for Hypertril tablets with an active substance content of 20 mg using the HPLC method. The study results confirm that the developed method is accurate and reliable.

Key words: hypertril, tablets, drug liberation, liquid high pressure chromatography.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 42–46

Кожна людина обов'язково зіштовхується із серцево-судинними порушеннями. Вікові зміни органів і тканин, обмінні порушення призводять до гіпертонії, гіпертрофії міокарда, інфарктів, інсультів, серцевої недостатності, атеросклерозу судин тощо; це скорочує життя і викликає низку обмежень. Медикаментозна терапія передбачає застосування β -адреноблокаторів, інгібіторів АПФ і діуретиків. Вважають, що найефективнішим є застосування β -адреноблокаторів останнього покоління. У зв'язку з цим надзвичайно важливим завданням фахівців у галузі фармації є створення нових високоефективних лікарських засобів. Це спонукало до створення принципово нового вітчизняного антиангіального та антигіпертензивного препарату, який матиме мінімум побічних ефектів [1,2].

Науковці НВО «Фарматрон» спільно зі співробітниками кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ під керівництвом професора І. А. Мазура отримали нову оригінальну сполуку – бромід 1- β -фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію (умовна назва Гіпертрил), яка проявляє поєднані властивості кардіоселективного β -1 адреноблокатора та периферичного вазодилататора та характеризується антигіпертензивними, протиішемічними, антиоксидатними властивостями [3].

Нині якість лікарських засобів у вигляді таблеток у розвинутих країнах світу та в Україні регламентується нормативними документами: ДФУ, ЄФ, МКЯ тощо [4]. Особливу увагу приділяють вивільненню діючих речовин із таблетованих лікарських форм. Тому для оригінального лікарського препарату Гіпертрил розробили методику проведення тесту «Розчинення».

Спочатку була здійснена спроба визначення кількісного вмісту речовини, яка перейшла у розчин, методом абсорбційної спектрофотометрії, що розроблений і застосований для аналізу субстанції та таблеткової маси [5–7].

У результаті аналізу отримали неприпустимі значення оптичної густини отриманих розчинів (менше ніж 0,1), що довело недоцільність застосування цього методу. Тому звернули увагу на метод ВЕРХ [8,9], для якого розроблена методика та здійснені необхідні дослідження.

Мета роботи

Розробити методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрил із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженнях використовували таблетки Гіпертрил із вмістом діючої речовини 20 мг (серії № 1–6), які отримані в лабораторії зі стандартизації і технології лікарських засобів на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету. Стандартний зразок субстанції гіпертрилу отримали з ДП «Завод хімічних реактивів» (м. Харків) із вмістом діючої речовини 99,9 %.

Умови здійснення аналізу: середовище розчинення – вода, об'єм середовища розчинення – 1000 мл, швидкість обертання лопаті – 100 об/хв, температура середовища розчинення – $37,0 \pm 0,5$ °C, час розчинення – 45 хвилин. Кількісний вміст гіпертрилу, який перейшов до розчину, у відсотках визначали методом ВЕРХ відповідно до вимог ДФУ (2 Вид., том 1 п. 2.9.3). Для досліджень використовували високоефективний рідинний хроматограф Bishoff з УФ-детектором.

Під час виконання тесту «Розчинення» таблеток Гіпертрил у прилад із лопаттю (Pharma Test PTWS 120D, ФРН) поміщали одну таблетку. Через 45 хвилин відбирали 25 мл розчину та фільтрували крізь фільтр з діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм, відкидаючи перші 5–10 мл фільтрату (досліджуваний розчин).

Розчин порівняння. 20,0 мг ФСЗ (ДФУ або СЗ) гіпертрилу поміщають у мірну колбу на 100,0 мл, розчиняють у воді та доводять об'єм тим самим розчинником до мітки. 10,00 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 100,0 мл та доводять водою до мітки.

Хроматографування виконали в таких умовах:

– колонка Hypersil ODS (C18) 5 μ , 4,6 x 250 mm, діаметр часток 5 μ м;

– елюент: суміш ацетонітрилу і фосфатного буфера рН 3,0 (10:90 об. %): 3,6 г Na_2HPO_4 і 3,4 г Bu_4NHSO_4 розчиняли в 900 мл дистильованої води, додавали ортофосфорну кислоту до рН 3,0 і 100 мл ацетонітрилу;

– швидкість рухомої фази: 1 мл/хв;

– аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм;

– об'єм введеної проби: 20 мкл.

Почергово хроматографують по 20 мкл випробуваного розчину та розчину порівняння.

Результати

За вимогами ДФУ, кількість гіпертрилу, що переходить у розчин, на першому рівні для кожної з 6 таблеток через 45 хв має бути не менше ніж $75 + 5 = 80$ % діючої речовини від вмісту, що заявлений у складі таблеток. Для таблеток Гіпертрин кількість діючої речовини має становити не менше ніж 16 мг.

У результаті досліджень отримали хроматограми. Приклади хроматограм, які одержали, наведені на *рис. 1, 2*.

Проаналізувавши хроматограму випробуваного розчину, розрахували коефіцієнт симетрії, який становить 0,9, і кількість теоретичних тарілок – 7815. Отримані результати свідчать, що метод високочутливий і точний, його можна використати для визначення тесту «Розчинення».

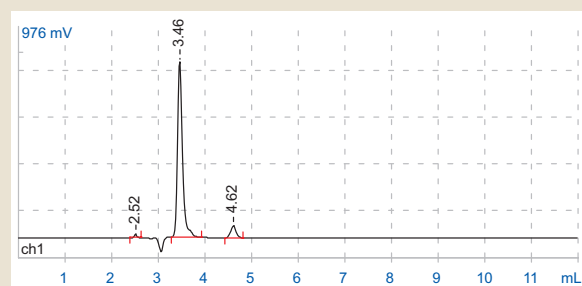


Рис. 1. Хроматограма випробуваного розчину.

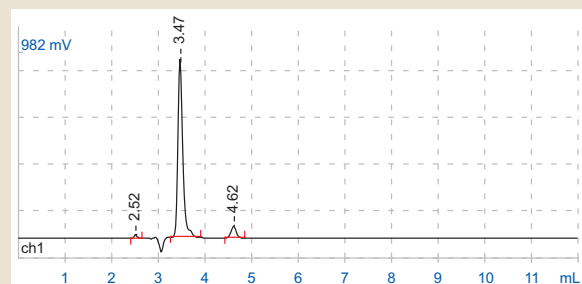


Рис. 2. Хроматограма розчину порівняння.

Таблиця 1. Результати тесту «Розчинення» зразків таблеток методом ВЕРХ

№ лабораторної серії	Номер дослідження	Вміст гіпертрилу в одній таблетці, мг	Гіпертрин	
			Площа, S, mV*sec	Знайдено, у відсотках
№1	1.	20,0	1554,885	99,4
	2.		1552,674	99,3
	3.		1556,398	99,5
	4.		1551,127	99,2
	5.		1557,984	99,6
	6.		1555,659	99,4
№2	1.	20,0	1436,261	91,8
	2.		1429,439	91,4
	3.		1432,782	91,6
	4.		1427,026	91,2
	5.		1430,398	91,4
	6.		1434,762	91,7
№3	1.	20,0	1478,602	94,5
	2.		1471,490	94,1
	3.		1468,849	93,9
	4.		1473,392	94,2
	5.		1478,479	94,5
	6.		1475,387	94,3
№4	1.	20,0	1462,329	93,5
	2.		1456,492	93,1
	3.		1453,901	92,9
	4.		1459,843	93,3
	5.		1465,349	93,7
	6.		1463,582	93,6
№5	1.	20,0	1496,768	95,7
	2.		1491,387	95,3
	3.		1484,694	94,9
	4.		1498,480	95,8
	5.		1493,594	95,5
	6.		1487,838	95,1
№6	1.	20,0	1523,498	97,4
	2.		1519,982	97,2
	3.		1525,336	97,5
	4.		1528,492	97,7
	5.		1523,848	97,4
	6.		1517,492	97,0
Розчин порівняння		СЗ гіпертрилу 20,0	1564,305	

Кількість гіпертрилу (X, %), що перейшла в розчин із кожної таблетки через 45 хв, у відсотках розраховували за формулою:

$$X, \% = \frac{S \times m_{st} \times 1000 \times 10 \times P}{S_{st} \times 20 \times 100 \times 100} = \frac{S \times m_{st} \times P}{S_{st} \times 20}$$

S: середнє значення площ піків броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію, обчислене за хроматограмою випробуваного розчину;

S_{st}: середнє значення площ піків броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію, обчислене за хроматограмою розчину порівняння;

m_{st}: наважка броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію в розчині порівняння, мг;

P: вміст гіпертрилу в СЗ гіпертрилу, %;

20 мє: вміст гіпертрилу в одній таблетці, мг.

Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Результати дослідження довели: кількість діючої речовини, що перейшла в розчин із таблеток Гіпертрил через 45 хв, становить від 91,2 % до 99,6 %, що відповідає вимогам ДФУ.

Висновки

1. Протягом досліджень розробили методику проведення тесту «Розчинення» для таблеток Гіпертрил із вмістом діючої речовини 20 мг, використовуючи метод ВЕРХ.

2. Кількість діючої речовини, що перейшла в розчин із таблеток Гіпертрил через 45 хв, становить від 91,2 % до 99,6 %, що відповідає вимогам ДФУ. Результати досліджень підтверджують, що розроблена методика є точною та вірогідною.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кучеренко Л.І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парнюк Н. В., канд. фарм. наук, ст. викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Черковська Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Г. І., канд. фарм. наук, ст. викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парнюк Н. В., канд. фарм. наук, ст. преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Моряк З. Б., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Черковская Л. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Г. И., канд. фарм. наук, ст. преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parniuk N. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Moriak Z. B., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Cherkovska L. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko H. I., PhD Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сятиня М.Л. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України / М.Л. Сятиня, В.П. Попович, Т.С. Негода // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. 24. – № 1. – С. 111.
- [2] Галерея современных антиангинальных средств. Взгляд на новые препараты / Л.И. Кучеренко, И.Ф. Беленичев, Н.В. Парнюк, Т.И. Субочева // Единый всероссийский научный вестник. – 2015. – №1. – С. 89–97.
- [3] Патент 105618 Україна, МПК А61К 31/4196, А61Р 9/10, А61Р 25/00. Застосування броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-тріазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітросидергічної системи органа-мішені – мозку при гострих порушеннях мозкового кровообігу / І.А. Мазур, І.Ф. Беленичев, Л.І. Кучеренко та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». – № а 201312038; заявл. 14.10.2013; опубл. 26.05.2014.
- [4] Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1126 с.
- [5] Кучеренко Л.І. Щодо стандартизації субстанції Гіпертрилу / Л.І. Кучеренко // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №2. – С. 64–67.
- [6] Парнюк Н.В. Щодо стандартизації таблеток антигіпертензивної дії / Н.В. Парнюк, Л.І. Кучеренко, З.Б. Моряк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3. – С. 25–29.
- [7] Кучеренко Л.І. Розробка методики кількісного визначення для постадійного контролю виробництва таблеток «Гіпертрил» / Л.І. Кучеренко, Н.В. Парнюк, З.Б. Моряк // Фармацевтичний часопис. – 2015. – №2. – С. 60–63.
- [8] Садек П. Растворители для ВЭЖХ / П. Садек. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 704 с.
- [9] Сапрыкин Л.В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии: учебное пособие / Л.В. Сапрыкин. – Краснодар, 2006. – 151 с.

References

- [1] Siatynia, M. L., Popovych, V. P., & Nehoda, T. S. (2011) Doslidzhennia asortymentu antyhipertenzynykh likarskykh preparativ na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy [Research of the range of antihypertensive drugs in the pharmaceutical market of Ukraine]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 24(1), 109–111. [in Ukrainian].
- [2] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Parniuk, N. V., & Subocheva, T. I. (2015) Galereya sovremennykh antianginal'nykh sredstv. Vzglyad na novye preparaty [The gallery of modern antianginal drugs. A look at new medicines]. *Edinyi vserosijksij nauchnyj vestnik*, 1, 89–97. [in Russian].
- [3] Mazur, I. A., Bielenichev, I. F., Kucherenko, L. I., et al. (2014) (patente) Patent 105618 Ukraina, MPK A61K 31/4196, A61P 9/10, A61P 25/00. Zastosuvannia bromidu 1-(β-feniletilyl)-4-amino-1,2,4-tryazoliu yak aktyvnoi osnovy likarskykh zasobiv dlia koreksii porushen funkcionuvannia nitroksyderhichnoi systemy orhana-misheni – mozku pry hostyrykh porushenniakh mozkovoho krovoobihu [Application of bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium as an active

- basis of drugs for correction of disturbances of the functioning of the nitroxydergic system of the target organ - the brain with acute cerebrovascular abnormalities]. [in Ukrainian].
- [4] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopoeia of Ukraine]*. (Vol. 1). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [5] Kucherenko, L. I. (2015) Shchodo standartyzatsii substansii Hipertrylu [On the standardization of Hypertril substance]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 64–67. [in Ukrainian].
- [6] Parnyuk, N. V., Kucherenko, L. I., & Moryak, Z. B. (2015) Shchodo standartyzatsii tabletok antyhipertenzynnoi dii [Regarding antihypertensive tablets standardization]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 25–29. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52619>
- [7] Kucherenko, L. I., Parnyuk, N. V., & Moryak, Z. B. (2015). Rozrobka metodyky kilkisnogo vyznachennia dlia postadiinoho kontroliu vyrobnytstva tabletok «Hipertryl» [Development of quantitative determination methods for the stepwise control of «Hypertril» tablets production]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 60–63. [in Ukrainian].
- [8] Sadek, P. (2009) *Rastvoriteli dlia VE'ZhKh [HPLC solvents]*. Moscow: Binom. Laboratoriya znanij. [in Russian].
- [9] Saprykin, L. V. (2006) *Praktika i metodicheskie osnovy vysokoe'fektivnoj zhidkostnoj khromatografii [Practice and methodological basis of high-performance liquid chromatography]*. Krasnodar. [in Russian].



Щодо стандартизації L-аргініну та тіотріазоліну в модельній суміші методом вискоєфективної рідинної хроматографії

Л. І. Кучеренко^{1,2}, О. В. Хромильова*¹, Д. Ю. Скорина¹, Г. І. Ткаченко¹

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

Однією з головних причин інвалідизації та смертності населення всього світу є захворювання серцево-судинної та центральної нервової систем. Тому розробка нових вискоєфективних препаратів для їх лікування – актуальне завдання сучасної медицини та фармації. Перспективним у цьому напрямі є створення нового лікарського препарату, в складі якого поєднуються активний донатор NO – нейротрансмітерна амінокислота L-аргінін, а також відомий вітчизняний антиоксидант – тіотріазолін. Для створення нового комбінованого лікарського препарату обрана раціональна лікарська форма – таблетки. Тому актуальним і своєчасним завданням є розробка методів стандартизації діючих речовин у модельній суміші, які надалі можуть стати підґрунтям для аналізу готових лікарських форм нового препарату.

Мета роботи – розробка методики стандартизації модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ.

Матеріали та методи. Під час досліджень використовували сертифіковані субстанції L-аргініну (виробник «Sigma-Aldrich», США) та тіотріазоліну (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України). Дослідження виконали, використовуючи хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu.

Результати. У лабораторних умовах виготовили 6 серій модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну в оптимальному співвідношенні 4:1. Почергово хроматографували випробуваний розчин і розчин робочого стандартного зразка, отримуючи не менше ніж 3 хроматограми для кожного розчину.

Встановлено, що вміст L-аргініну в модельній суміші знаходиться в межах від 198,38 мг до 200,66 мг, а тіотріазоліну – від 50,82 мг до 51,61 мг. Тобто за вмістом діючих речовин досліджувані серії модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 відповідають вимогам ДФУ.

Висновки. Розробили методику стандартизації діючих речовин модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ, яка є відтворюваною, точною та надалі може бути застосована під час контролю якості створеної таблетованої лікарської форми.

Стандартизація L-аргініна та тиотриазолина в модельній суміші методом вискоєфективної рідинної хроматографії

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромилева, Д. Ю. Скорина, Г. И. Ткаченко

Одна из главных причин инвалидизации и смертности населения всего мира – заболевания сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Поэтому разработка новых высокоэффективных препаратов для их лечения становится актуальной задачей современной медицины и фармации. Перспективным в этом направлении является создание нового лекарственного препарата, в составе которого сочетаются активный донатор NO – нейротрансмиттерная аминокислота L-аргинин, а также известный отечественный антиоксидант – тиотриазолин. Для создания нового комбинированного лекарственного препарата выбрана рациональная лекарственная форма – таблетки. Поэтому актуальной и своевременной задачей является разработка методов стандартизации действующих веществ в модельной смеси, которые в дальнейшем могут стать основой для анализа готовых лекарственных форм нового препарата.

Цель работы – разработка методики стандартизации модельной смеси L-аргинина и тиотриазолина в соотношении 4:1 методом ВЭЖХ.

Материалы и методы. В ходе исследований использовали сертифицированные субстанции L-аргинина (производитель «Sigma-Aldrich», США) и тиотриазолина (производитель ГП «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины). Исследования проведены с использованием хроматографа модели LC-20 Prominence Shimadzu.

Результаты. В лабораторных условиях изготовили 6 серий модельной смеси L-аргинина и тиотриазолина в оптимальном соотношении 4:1. Поочередно хроматографировали исследуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца, получая не менее 3 хроматограмм для каждого раствора.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158992>

УДК: 615.31'792'495.9.072:543.544.53
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158992

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 47–52

Ключові слова: L-аргінін, тіотріазолін, ВЕРХ, серцево-судинні захворювання, ішемія.

*E-mail: hromyleva.olga@gmail.com

Надійшла до редакції: 12.12.2018 // Після доопрацювання: 08.01.2019 // Прийнято до друку: 11.01.2019

Установлено, що содержание L-аргініна в модельній суміші знаходиться в межах від 198,38 мг до 200,66 мг, а тіотріазоліну – від 50,82 мг до 51,61 мг. Следователно, по содержанию действующих веществ исследуемые серии модельной смеси L-аргініна и тіотріазоліну в соотношении 4:1 соответствуют требованиям ГФУ.

Вывод. Разработана методика стандартизации действующих веществ модельной смеси L-аргініна и тіотріазоліну в соотношении 4:1 методом ВЭЖХ, которая является воспроизводимой, точной и в дальнейшем может применяться при контроле качества созданной таблетированной лекарственной формы.

Ключевые слова: L-аргінін, тіотріазолін, ВЭЖХ, сердечно-сосудистые заболевания, ишемия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 47–52

Regarding the standardization of L-arginine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, D. Yu. Skoryna, H. I. Tkachenko

Today, one of the main causes of disability and mortality in the world's population is the disease of the cardiovascular and central nervous systems. Therefore, the development of new highly effective drugs for their treatment becomes an urgent task of modern medicine and pharmacy. Promising in this direction is the creation of a new medicinal product, which combines the active donor NO – neurotransmitter amino acid L-arginine, as well as the famous domestic antioxidant – thiotriazoline. A rational dosage form – pills was chosen to create a new combined drug. Therefore, the actual and timely task is to develop methods for standardizing the active substances in the model mixture, which in future can become the basis for the analysis of the finished dosage forms of the new drug.

The purpose of the work is to develop a method for standardizing the model mixture of L-arginine and thiotriazoline in the ratio of 4:1 by HPLC method.

Materials and methods. During the research, certified substances L-arginine (manufacturer: Sigma-Aldrich, USA) and thiotriazolin (manufacturer State Enterprise "Chemical Reagents Plant" of the Scientific-Technological Complex "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine) were used. The research was carried out using LC-20 Prominence Shimadzu Chromatograph.

Results. First, in the laboratory, six series of model mixture of L-arginine and thiotriazoline were produced in an optimum ratio of 4:1. Continuously, the test solution and the solution of the working standard sample, were chromatographed obtaining at least three chromatograms for each solution.

It is established that the content of L-arginine in the model mixture ranges from 198.38 mg to 200.66 mg, and thiotriazoline is from 50.82 mg to 51.61 mg. According to the content of the active substances, the studied series of model mixture of L-arginine and thiotriazoline in a ratio of 4:1 correspond to the requirements of the SPF.

Conclusions. In the course of the conducted researches the method of standardization of active substances of the model mixture of L-arginine and thiotriazoline in a ratio of 4:1 by the HPLC method, which is reproducible, accurate and can be used later in the quality control of the established tablet formulation, has been developed.

Key words: L-arginine, thiotriazoline, HPLC, cardiovascular diseases, ischemia.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 47–52

Однією з головних причин інвалідизації та смертності населення всього світу є захворювання серцево-судинної та центральної нервової систем. Тому розроблення нових високоефективних препаратів для їх лікування – актуальне завдання сучасної медицини та фармації [1].

Перспективним у цьому напрямі є створення нового лікарського препарату, в складі якого поєднуються активний донатор NO – нейротрансмітерна амінокислота L-аргінін, а також відомий вітчизняний антиоксидант – тіотріазолін. Протягом попередніх досліджень встановили, що комбінування з тіотріазоліном зумовлює посилення фармакологічної дії L-аргініну, підвищення його біодоступності та поліпшення енергозабезпечення ішемізованого міокарда [2–4]. Для створення нового комбінованого лікарського препарату обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Тому актуальним і своєчасним завданням є розробка методів стандартизації діючих речовин у модельній суміші, які надалі можуть стати підґрунтям для аналізу готових лікарських форм нового препарату.

В Україні та країнах ЄС під час стандартизації лікарських засобів усе частіше використовується метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), який дає змогу одночасно здійснювати ідентифікацію та кількісне визначення діючих речовин у складі багатокомпонентних препаратів [5–8]. Тому обрали цей метод для аналізу модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну.

Мета роботи

Розробка методики стандартизації модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ.

Матеріали і методи дослідження

Під час досліджень використовували сертифіковані субстанції L-аргініну, стандартизований робочий стандартний зразок із вмістом L-аргініну 99,95 % (виробник «Sigma-Aldrich», США) та тіотріазоліну, стандартизований робочий стандартний зразок із вмістом тіотріазоліну

100 % (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України). Як елюент використали водний розчин 3,4 г/л Vu_4NHSO_4 та 0,05 % трифтороцтової кислоти (Україна). Дослідження виконали, використовуючи сертифіковане обладнання: лабораторні електронні ваги ОНАУС РА 214С (ФРН), хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu (ФРН) в комплектації два насоси LC-20AD, автосамплер SIL-20А, детектор SPD-20AV, термостат СТО-20А, системний контролер СВМ-20 ALITE, а також застосовуючи термометр і необхідний мірний посуд.

Результати та їх обговорення

У лабораторних умовах виготовили 6 серій модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну в оптимальному співвідношенні 4:1.

Грунтуючись на матеріалах попередніх досліджень [8–10], запропонували проводити одночасне визначення вмісту L-аргініну та тіотріазоліну шляхом іон-парного хроматографування з використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Хроматографування виконали за таких умов:

– Хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu в комплектації два насоси LC-20AD, автосамплер SIL-20А,

детектор SPD-20AV, термостат СТО-20А, системний контролер СВМ-20 ALITE.

– Колонка Hypersil ODS-C18-5u, 4,6 × 250 мм, діаметр часток 5 мкм.

– Елюент – водний розчин 3,4 г/л Vu_4NHSO_4 та 0,05 % трифтороцтової кислоти.

– Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв.

– Аналітична довжина хвилі детектора – 220 нм.

– Об'єм проби – 20 мкл.

Почергово хроматографували випробуваний розчин і розчин робочого стандартного зразка, отримуючи не менше ніж 3 хроматограми для кожного розчину.

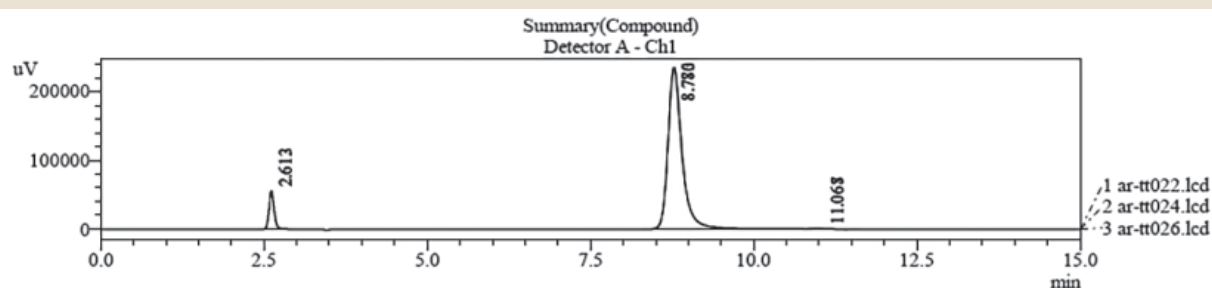
Готували розчини згідно з методиками, що наведені нижче.

Випробуваний розчин. Майже 250 мг (точна наважка) модельної суміші розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до мітки. 5,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 50,0 мл і доводять водою до мітки.

Розчин робочого стандартного зразка

Робочий розчин 1. 200 мг (точна наважка) L-аргініну розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл та доводять водою до мітки.

Робочий розчин 2. 50 мг (точна наважка) тіотріазоліну розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до мітки.



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: arg 2.613

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt022.lcd	r-r stand	2.613	297516	55398	7.738	5602.591	0.000	0.000
ar-tt024.lcd	r-r stand	2.613	297427	55345	7.756	5600.775	0.000	0.000
ar-tt026.lcd	r-r stand	2.612	297420	55322	7.750	5592.178	0.000	0.000
Average		2.613	297454	55355	7.748	5598.515	0.000	0.000
%RSD		0.029	0.018	0.071	0.118	0.099	0.000	0.000

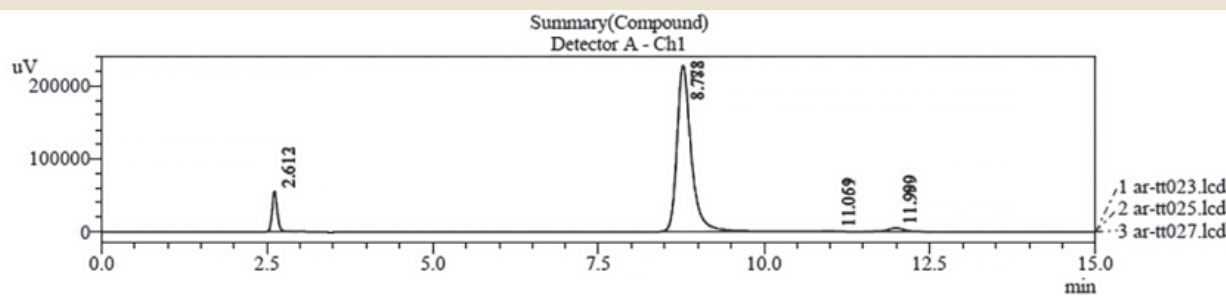
ID#2 Compound Name: TT 8.782

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt022.lcd	r-r stand	8.782	3544840	234977	92.194	9214.216	24.402	0.000
ar-tt024.lcd	r-r stand	8.780	3534882	235137	92.176	9214.741	24.396	0.000
ar-tt026.lcd	r-r stand	8.776	3537740	234998	92.181	9204.844	24.383	0.000
Average		8.779	3539154	235037	92.184	9211.267	24.394	0.000
%RSD		0.035	0.145	0.037	0.010	0.060	0.040	0.000

ID#3 Compound Name: RT11.068

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt022.lcd	r-r stand	11.068	2605	203	0.068	18830.469	6.638	1.370
ar-tt024.lcd	r-r stand	11.065	2626	204	0.068	17451.853	6.521	1.371
ar-tt026.lcd	r-r stand	11.067	2642	205	0.069	16686.629	6.466	1.372
Average		11.067	2625	204	0.068	17656.317	6.542	1.371
%RSD		0.013	0.706	0.555	0.809	6.153	1.341	0.048

Рис. 1. Хроматограма випробуваного розчину.



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: arg 2.612

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	2.613	297689	55439	7.794	5598.703	0.000	0.000
ar-tt025.lcd	issl r-r	2.612	296892	55270	7.794	5598.426	0.000	0.000
ar-tt027.lcd	issl r-r	2.612	297406	55375	7.796	5596.704	0.000	0.000
Average		2.612	297329	55361	7.795	5597.944	0.000	0.000
%RSD		0.019	0.136	0.154	0.013	0.019	0.000	0.000

ID#2 Compound Name: TT 8.778

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	8.782	3442211	228041	90.125	9212.153	24.400	0.000
ar-tt025.lcd	issl r-r	8.778	3432868	227625	90.120	9211.662	24.396	0.000
ar-tt027.lcd	issl r-r	8.778	3438164	228166	90.124	9206.663	24.387	0.000
Average		8.779	3437747	227944	90.123	9210.159	24.394	0.000
%RSD		0.030	0.136	0.124	0.003	0.033	0.026	0.000

ID#3 Compound Name: RT11.059

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	11.061	1193	99	0.031	19842.025	6.702	1.369
ar-tt025.lcd	issl r-r	11.059	1334	105	0.035	15413.934	6.319	1.370
ar-tt027.lcd	issl r-r	11.059	1339	107	0.035	19196.163	6.658	1.370
Average		11.060	1288	104	0.034	18150.707	6.560	1.370
%RSD		0.013	6.436	3.780	6.540	13.179	3.199	0.025

ID#4 Compound Name: RT11.989

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	11.999	78286	4696	2.050	12255.417	2.509	1.111
ar-tt025.lcd	issl r-r	11.989	78145	4688	2.051	12241.495	2.356	1.110
ar-tt027.lcd	issl r-r	11.990	78036	4692	2.046	12217.135	2.473	1.110
Average		11.993	78155	4692	2.049	12238.016	2.446	1.110
%RSD		0.045	0.160	0.088	0.148	0.158	3.256	0.042

Рис. 2. Хромограма розчину робочого стандартного зразка.

Досліджуваний розчин, 5,0 мл робочого розчину 1 та 5,0 мл робочого розчину 2 поміщають у мірну колбу на 50,0 мл і доводять водою до мітки.

Зразки хроматограм, що одержали, наведені на рис. 1, 2.

Як видно з наведеної хроматограми, утримуваній об'єм L-аргініну за цих умов становить 2,61 мл, тіотріазоліну – майже 8,8 мл. Симетрія піків задовільна (коефіцієнт симетрії піку L-аргініну дорівнює 1,1; тіотріазоліну – 1,0). Коефіцієнт розділення піків дорівнює 2,2.

Вміст L-аргініну та тіотріазоліну (X) у модельній суміші (в міліграмах) розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times 25 \times 50 \times b \times P}{S_0 \times m_1 \times 5 \times 25 \times 50 \times P} = \frac{S_1 \times m_0 \times b \times P}{S_0 \times m_1 \times 100}$$

S_1 – середнє значення площі піків L-аргініну (тіотріазоліну), розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піків L-аргініну (тіотріазоліну), розраховане з хроматограм розчину робочого стандартного зразка;

m_1 – маса наважки модельної суміші, у міліграмах;

m_0 – маса наважки СЗ L-аргініну (тіотріазоліну), в міліграмах;

P – вміст основної речовини СЗ L-аргініну (тіотріазоліну), у відсотках (відсотковий вміст L-аргініну в СЗ 99,95 %, а тіотріазоліну – 100 %);

b – середня маса діючих речовин у перерахунку на 1 таблетку (250 мг).

Результати кількісного визначення вмісту L-аргініну та тіотріазоліну в модельній суміші (серія 1) наведені в таблиці 1.

Встановили, що вміст L-аргініну в модельній суміші знаходиться в межах від 198,38 мг до 200,66 мг, а тіотріазоліну – від 50,82 мг до 51,61 мг. Тобто за вмістом діючих речовин досліджувана серія модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 відповідає вимогам ДФУ.

Надалі проаналізували інші 5 серій модельної суміші, котрі також відповідали фармакопейним вимогам за вмістом діючих речовин.

Таблиця 1. Кількісне визначення вмісту компонентів модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну (у співвідношенні 4:1) методом ВЕРХ

№	Аргінін			Статистика	Тіотріазолін			Статистика
	Площа піка	Середня площа піку	Знайдено, мг		Площа піка	Середня площа піка	Знайдено, мг	
1.	294849	294915	198,38	$\bar{x} = 199,86$ $S_x = 0,79$ $t(0,95) = 2,02$ $\Delta x = 1,59$ $\Delta \bar{x} = 0,65$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 199,86 \pm 0,65$ $e^{\bar{x}} = 0,33 \%$	3491688	3493274	50,85	$\bar{x} = 51,14$ $S_x = 0,34$ $t(0,95) = 2,02$ $\Delta x = 0,69$ $\Delta \bar{x} = 0,28$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 51,14 \pm 0,28$ $e^{\bar{x}} = 0,55\%$
	294916				3491784			
	294979				3496350			
2.	296733	296833	199,67		3547587	3545729	51,61	
	296955				3542901			
	296811				3546700			
3.	297521	297516	200,12		3489826	3491332	50,82	
	297752				3492826			
	297276				3491344			
4.	298128	297689	200,24	3497982	3500951	50,95		
	297391			3502821				
	297548			3502051				
5.	298647	298321	200,66	3503209	3511225	51,11		
	297976			3512342				
	298341			3518125				
6.	297516	297454	200,08	3544840	3539154	51,52		
	297427			3534882				
	297420			3537740				
СЗ	297689	297329		3442211	3437747			
	296892			3432868				
	297406			3438164				

Висновки

Розроблено методику стандартизації діючих речовин модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну в співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ, яка є відтворюваною, точною та надалі може бути застосована під час контролю якості створеної таблетованої лікарської форми.

Фінансування

Дослідження є складовою частиною сумісної комплексної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та НВО «Фарматрон».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.
Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Г. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Хромильева О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Г. И., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Skoryna D. Yu., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko H. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. – Запорожье, 2007.
- [2] Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. // Новини медицини та фармації. – 2005. – 160 с.
- [3] Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №5. – С. 199–200.
- [4] Патент на винахід 110597 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/198 (2006.01), А61К 9/00. Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротекторної, токолітичної і NO-міметичної дії / І.А. Мазур, Л.І. Кучеренко, І.Ф. Беленічев, О.В. Хромільова, В.Г. Сюсюка // Бюлетень. – 2016. – №1.
- [5] Пахомов В.П. Хроматографія у хіміко-фармацевтичних дослідженнях / В.П. Пахомов // Хімічний фармацевтичний журнал. – 2003. – Т. 37. – №8. – С. 55–56.
- [6] Oiestad E.L. Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / E.L. Oiestad, U. Johansen, A.S. Christophersen // Clin Chem. – 2007. – №53. – Р. 300–309.
- [7] Садек П. Растворители для ВЭЖХ / П. Садек. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 704 с.
- [8] Сапрыкин Л.В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии: учебное пособие / Л.В. Сапрыкин. – Краснодар, 2006. – 151 с.
- [9] Підбір оптимальних умов аналізу суміші L-триптофану та тиотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Л.І. Кучеренко, С.О. Борсук, І.А. Мазур, та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11. – №2(27). – С. 142–147.
- [10] Optimization of L-arginine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography / L. Kucherenko, I. Belenichev, I. Mazur, O. Khromylova // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20. – №6(111). – С. 837–840.

References

- [1] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Voloshin, N. A., Gorchakova, N. A., & Kucherenko, L. I. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic Drugs]*. Zaporozhye. [in Russian].
- [2] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskij, B. S., & Stec, V. R. (2005). Tiotriazolin: farmakologicheskie aspektu i klinicheskoe primeneniye [Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical usage]. *Novosti medicyny i farmacii*, 160. [in Russian].
- [3] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinacij s antioksidantami – perspektivnoe napravlenie sovremennoj farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 5, 199–200. [in Russian].
- [4] Mazur, I. A., Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Khromylova, O. V., & Siusiuka, V. H. (patentee) (2016) Patent na vynakhid 110597 Ukraina, MPK (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00. Kombinovanyi likarskyi zasib hepatoprotekornoj, kardioprotekornoj, platsentoprotektivnoy, tokolitychnoi i NO-mimetychnoi dii [Patent 110597, Ukraine, IPC; (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00. Combination Drug with Hepatoprotective, Cardioprotective, Placentoprotective, Tocolytic and NO-Mimetic Action]. *Biulleten*, 1. [in Ukrainian].
- [5] Pakhomov, V. P. (2003). Khromatohrafiia u khimiko-farmatsevtichnykh doslidzhenniakh [Chromatography in chemical and pharmaceutical studies]. *Khimicheskij farmacevticheskij zhurnal*, 37(8), 55–56. [in Ukrainian].
- [6] Oiestad, E. L., Johansen, U., & Christophersen, A. S. (2007). Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*, 53(2), 300–309. doi: 10.1373/clinchem.2006.074237
- [7] Sadek, P. (2009). *Rastvoriteli dlya VE'ZHKh [Solvents for HPLC]*. Moscow: Binom. Laboratoriya znanij. [in Russian].
- [8] Saprykin, L. V. (2006). *Praktika i metodicheskie osnovy vysokoe'fektivnoj zhydkostnoj khromatografii [Practical and methodological foundations of high-performance liquid chromatography]*. Krasnodar. [in Russian].
- [9] Kucherenko, L. I., Borsuk, S. O., Mazur, I. A., Cherkovska, L. G., & Skoryna, D. Yu. (2018) Pidbir optymalnykh umov analizu sumishi L-tryptofanu z tiotriazolinom metodom vysokoe'fektivnoy ridynnoi khromatografii [Optimization of L-tryptophan and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(27), 142–147. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.133170
- [10] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Khromylova, O. V. (2018) Optimization of L-arginine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography. *Zaporozhye medical journal*, 6(111), 837–840. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2018.6.146760.



Поширеність алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області

М. Ю. Колесник^{*A,C,E,F}, Я. М. Михайловський^{B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановити частоту поширення алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 та CYP4F2 серед жителів Запорізької області.

Матеріали та методи. Обстежили 94 особи віком 56 (47; 62) років (23 чоловіки, 71 жінка), які проходили профілактичний огляд у діагностичному центрі «Здоров'я» на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. Методом полімеразної ланцюгової реакції досліджено поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Результати. Встановили, що у жителів області частота виявлення генотипів за поліморфним варіантом гена CYP2C9*2 становить: C/C – 80,9 %, C/T – 19,1 %, T/T – не виявлено; гена CYP2C9*3: A/A – 89,0 %, A/C – 11,0 %, C/C – не виявлено; гена CYP4F2: C/C – 50,0 %, C/T – 40,4 %, T/T – 9,6 %; гена VKORC1: G/G – 40,4 %, G/A – 49,0 %, A/A – 10,6 %. Визначили, що частота реєстрації поліморфних варіантів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 варіює в різних географічних регіонах, що обґрунтовує доцільність визначення цих генотипів для кожної популяції.

Висновки. Перспективною є імплементація фармакогенетичного тестування для підбору дози варфарину, враховуючи поліморфізм генів, що впливають на його метаболізм.

Распространенность аллельных вариантов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди жителей Запорожской области

М. Ю. Колесник, Я. М. Михайловский

Цель работы – установить частоту распространения аллельных вариантов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди жителей Запорожской области.

Материалы и методы. Обследовали 94 человека в возрасте 56 (47; 62) лет (23 мужчины, 71 женщина), которые проходили профилактический осмотр в диагностическом центре «Здоровье» на базе ННМЦ «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета. Методом полимеразной цепной реакции исследован полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1.

Результаты. Установлено, что у жителей области частота обнаружения генотипов по полиморфным вариантам гена CYP2C9*2 составляет: C/C – 80,9 %, C/T – 19,1 %, T/T – не обнаружен; гена CYP2C9*3: A/A – 89,0 %, A/C – 11,0 %, C/C – не обнаружен; гена CYP4F2: C/C – 50,0 %, C/T – 40,4 %, T/T – 9,6 %; гена VKORC1: G/G – 40,4 %, G/A – 49,0 %, A/A – 10,6 %. Отмечено, что частота регистрации полиморфных вариантов генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 варьирует в различных географических регионах, что обосновывает целесообразность определения этих генотипов для каждой популяции.

Выводы. Перспективна імплементація фармакогенетического тестирования для подбора дозы варфарина с учетом полиморфизма генов, влияющих на его метаболизм.

Ключевые слова: фармакогенетика, варфарин, генотип, распространенность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 53–58

The prevalence of allelic variants of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes in Zaporizhzhia region population

М. Yu. Kolesnyk, Ya. M. Mykhailovskyi

Objective – to determine the allele frequency of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes in Zaporizhzhia region population.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159128>

УДК: 575.113.2:314.1(477.64)
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159128

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 53–58

Ключові слова: фармакогенетика, варфарин, генотип, поширеність.

***E-mail:** zsmumk@gmail.com

Надійшла до редакції: 21.11.2018 // Після доопрацювання: 05.12.2018 // Прийнято до друку: 17.12.2018

Materials and methods. We investigated 94 individuals at the age of 56 (47; 62) years (men – 23, women – 71) who underwent preventive examination at the “Health” Diagnostic Center based on the ESMC “University Clinic” of the Zaporizhzhya State Medical University. To investigate the polymorphism of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes the polymorphic chain reaction method was used.

Results. It was established that in Zaporizhzhya region population, the frequency of detection of CYP2C9*2 polymorphic variants is: C/C – 80.9 %, C/T – 19.1 %, T/T – not observed; CYP2C9*3: A/A – 89.0 %, A/C – 11.0 %, C/C – not observed; CYP4F2: C/C – 50.0 %, C/T – 40.4 %, T/T – 9.6 %; VKORC1: 1 G/G – 40.4 %, G/A – 49.0 %, A/A – 10.6 %. It was discovered that the frequency of registration of polymorphic variants of genes CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 varies in different geographic regions, that justifies the expediency of determining these genotypes for each population.

Conclusions. The implementation of pharmacogenetic testing based on the polymorphism of genes that affect warfarin metabolism for the warfarine dose titration is perspective.

Key words: pharmacogenetics, warfarin, genotype, prevalence.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 53–58

У всьому світі активно розвивається персоналізована медицина – інноваційна модель організації медичної допомоги, що базується на виборі діагностичних, лікувальних і профілактичних засобів, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта [1,2]. Необхідність у переході на нову медичну парадигму зумовлена тим, що лікарські засоби (ЛЗ) часто виявляються неефективними або викликають загрози для життя побічні ефекти [2–5].

Серед причин неефективності ЛЗ може бути наявність генів, асоційованих з їхнім швидким метаболізмом [6]. Тому перспективним інструментом персоналізованої медицини є фармакогенетика, що вивчає генетично детерміновані реакції окремих осіб популяції на ЛЗ [1,2,6,7]. У реальній клінічній практиці фармакогенетичне тестування показано при тривалому застосуванні ЛЗ із широким спектром і значною вираженістю небажаних побічних реакцій, як правило, з вузьким терапевтичним діапазоном [2,7].

До таких ЛЗ належить варфарин (ВФ) – найбільш вживаний оральний антикоагулянт для лікування фібриляції передсердь (ФП) [2,6,7]. У зв'язку з генетично зумовленою варіабельністю метаболізму ВФ розрахунок його дози потребує індивідуального підходу [7]. Застосування ВФ передбачає постійний контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), яке визначає рівновагу між пригніченням VII фактора згортання та зниженням концентрації протеїну С [4]. Вузький діапазон цільового МНВ у пацієнтів, які отримують ВФ, призводить до збільшення ризику ускладнень при емпіричному підборі дози. Новим підходом є підбір дози ВФ за результатами фармакогенетичного тестування, що суттєво зменшує час підбору постійної дози та знижує ризик ускладнень, зокрема кровотеч у пацієнтів із варіантним генотипом [6–8].

Головна фармакодинамічна мішень для ВФ – субодина першого комплексу епоксидредуктази вітаміну К (VKORC1). За даними фахової літератури, поліморфний варіант гена, який кодує VKORC1, асоційований зі зниженням концентрації цього ферменту, що призводить до підвищеної чутливості до ВФ і ризику виникнення геморагічних ускладнень [8–10].

Щодо фармакокінетики ВФ слід відзначити: основним каталізатором метаболізму ВФ є цитохром CYP2C9. Зміна в його активності може суттєво впливати на чутливість

пацієнта до лікування ВФ [6,7,11]. Нині ідентифіковано 58 поліморфних варіантів генів, що кодуєть CYP2C9, серед них 6 мають найбільше поширення та клінічне значення [6,9]. Найбільш поширеним у популяції є «дикий» тип – CYP2C9*1/*1, коли швидкість метаболізму ВФ стандартна. Носії цього алельного варіанта називають «екстенсивними» метаболізаторами. Поліморфні варіанти гена знижують каталітичну активність ферменту порівняно з його найбільш частою формою [4,11,12]. Носії цих алельних варіантів є «повільними» метаболізаторами. При цьому швидкість елімінації ВФ з організму знижена, що призводить до збільшення його концентрації у плазмі крові та підвищення ризику геморагічних ускладнень [4,8,12].

Є ще один ген, поліморфізм в якому пов'язаний із чутливістю до ВФ, – CYP4F2. Фермент CYP4F2 бере участь в інактивації вітаміну К. Мутація в гені призводить до зниження функції ферменту. Це потребує призначення більших доз ВФ [12,13].

У всьому світі здійснюють дослідження щодо поширеності генотипів CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 серед різних популяцій, а також впливу їх на призначення дози непрямих антикоагулянтів. Результати свідчать про чимале варіювання алельних варіантів залежно від расової та територіально-географічної приналежності пацієнтів [11,14,15]. Одне з завдань цих досліджень – встановлення ролі конкретного генетичного варіанта в метаболізмі ВФ у популяції. Це необхідно враховувати під час визначення дози препарату – носійство алельних варіантів, які рідко трапляються в регіоні, перевіряти недоцільно, оскільки їхній внесок у метаболізм ВФ є мінімальним. У Запорізькій області дослідження поширеності поліморфізмів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 не здійснювали.

Мета роботи

Встановити частоту поширення алельних варіантів генів VKORC1, CYP2C9 і CYP4F2 серед жителів Запорізької області.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 94 особи віком 56 (47; 62) років (23 чоловіки, 71 жінка), які проходили профілактичний

огляд у діагностичному центрі «Здоров'я» на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та надали інформовану згоду на участь.

Поліморфізм генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 визначали у відділі молекулярно-генетичних досліджень навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ (начальник – проф. А. В. Абрамов, зав. відділу – проф. О. М. Камишний). Зразки ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові за допомогою набору реагентів ПРОБА-РАПІД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технологія»). Ампліфікацію фрагментів ДНК, що містять поліморфні ділянки, виконали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу наборами Фармакогенетика Варфарин (ООО «НПО ДНК-Технологія») у термоциклері CFX-96 (BioRad) із флуоресцентною схемою детекції. У пробірки вносили по 20 мкл попередньо відцентрифугованої відповідної суміші для ампліфікації. Окремо готували суміш ПЦР-буфера з Taq-АТ-полімеразою у співвідношенні 20 : 1 і центрифугували її протягом 1–3 с. У пробірки з сумішшю для ампліфікації додавали по 10 мкл суміші ПЦР-буфера з Taq-АТ-полімеразою. У кожну пробірку вносили по 1 краплі (20 мкл) мінеральної олії. У відповідні пробірки додавали по 5 мкл виділеного зі зразків препарату ДНК наконечниками з аерозольним бар'єром. Такі ж маніпуляції робили з контрольним зразком. Після центрифугування протягом 1–3 с здійснювали ампліфікацію. Результати ПЦР реєстрували автоматично із застосуванням програмного забезпечення.

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J) за загальноприйнятою методикою. Порівняння якісних показників та оцінювання відповідності розподілу генотипів очікуваним значенням за рівновагою Харді–Вайнберга здійснили за допомогою критерію χ^2 з поправкою Йейтса. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 у мешканців Запорізької області наведені в таблицях 1–4.

За результатами генотипування поліморфізму гена CYP2C9*2, гомозиготи за диким алелем (генотип С/С) виявили у 76 (80,9 %) випадках, гетерозиготи (С/Т) – у 18 (19,1 %), гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) не визначили. Частота алеля С становила 90,4 %, алеля Т – 9,6 %. Протягом дослідження поліморфізму гена CYP2C9*3 гомозиготи за диким алелем (А/А) виявили у 84 (89,0 %) випадках, гетерозиготи (А/С) – у 10 (11,0 %), гомозиготи за мутантним алелем (С/С) не спостерігали. Частота алеля А – 94,7 %, алеля С – 5,3 %.

За результатами генотипування поліморфізму гена CYP4F2, гомозиготи за диким алелем (генотип С/С) виявили у 47 (50,0 %), гетерозиготи (С/Т) – у 38 (40,4 %)

Таблиця 1. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера CYP2C9*2 (С/Т) із розрахованими частотами (HWE) за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
С/С	76/0,809	77/0,818	1,05	0,59
С/Т	18/0,191	16/0,173		
Т/Т	0/0	1/0,009		

Таблиця 2. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера CYP2C9*3 (А/С) із розрахованими частотами за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
А/А	84/0,89	84/0,708	0,3	0,86
А/С	10/0,11	10/0,100		
С/С	0/0	0/0,002		

Таблиця 3. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера CYP4F2 (С/Т) з розрахованими частотами за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
С/С	47/0,500	46/0,493	0,11	0,95
С/Т	38/0,404	39/0,418		
Т/Т	9/0,096	8/0,089		

Таблиця 4. Порівняння частот генотипів поліморфного маркера VKORC1 (G/A) з розрахованими частотами за рівновагою Харді–Вайнберга, n/%

Генотипи	Випадки	HWE	χ^2	p
	n = 94	n = 94		
G/G	38/0,404	40/0,421	0,52	0,77
G/A	46/0,490	43/0,456		
A/A	10/0,106	12/0,123		

хворих, а гомозиготи за мутантним алелем (Т/Т) – у 9 (9,6%). Частота алеля С – 70,2 %, алеля Т – 29,8 %.

За результатами генотипування поліморфізму гена VKORC1, гомозиготи за диким алелем (генотип G/G) – у 38 (40,4 %) обстежених, гетерозиготи (G/A) – у 46 (49,0 %), гомозиготи (A/A) – у 10 (10,6 %). Частота алеля G – 64,9 %, алеля A – 35,1 %.

За даними, які наведені в таблицях 1–4, розподіл частот генотипів поліморфних маркерів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 відповідав рівновазі Харді–Вайнберга, що свідчить про відсутність помилок під час формування вибірок і генотипування.

Таблиця 5. Поширеність алелів гена CYP2C9 серед різних етнічних груп

Полі-морфізм	Регіон	Частота алелів		р-рівень
С/Т	Наше дослідження	C = 0,904	T = 0,096	–
	Україна [11]	C = 0,915	T = 0,085	p > 0,05
	Америка [15]	C = 0,992	T = 0,008	p < 0,05
	Східна Азія [15]	C = 0,998	T = 0,002	p < 0,05
	Південна Азія [15]	C = 0,929	T = 0,071	p > 0,05
	Європа [15]	C = 0,873	T = 0,127	p > 0,05
	Центральна Азія [15]	C = 0,840	T = 0,160	p < 0,05
	Океанія [15]	C = 1,000	T = 0	p < 0,05
	Африка [15]	C = 0,995	T = 0,005	p < 0,05
А/С	Наше дослідження	A = 0,947	C = 0,053	–
	Україна [11]	A = 0,925	C = 0,074	p > 0,05
	Америка [15]	A = 0,984	C = 0,016	p > 0,05
	Східна Азія [15]	A = 0,957	C = 0,043	p > 0,05
	Південна Азія [15]	A = 0,899	C = 0,101	p > 0,05
	Європа [15]	A = 0,914	C = 0,086	p > 0,05
	Центральна Азія [15]	A = 0,933	C = 0,067	p > 0,05
	Океанія [15]	A = 0,953	C = 0,065	p > 0,05
	Африка [15]	A = 1,000	C = 0	p < 0,05

Таблиця 6. Поширеність алелів гена VKORC1 серед різних етнічних груп

Полі-морфізм	Регіон	Частота алелів		р-рівень
G/A	Наше дослідження	G = 0,648	A = 0,351	–
	Україна [10]	G = 0,610	A = 0,390	p > 0,05
	Афроамериканці [16]	G = 0,900	A = 0,100	p < 0,05
	Європейці [14]	G = 0,578	A = 0,422	p > 0,05
	Латиноамериканці [17]	G = 0,670	A = 0,330	p > 0,05
	Японці [18]	G = 0,080	A = 0,920	p < 0,05
	Єгиптяни [19]	G = 0,540	A = 0,460	p > 0,05
	Індійці [20]	G = 0,960	A = 0,040	p < 0,05

Статистично вірогідні відмінності за розподілом частот генотипів між особами чоловічої, жіночої статі та між групами осіб різних вікових груп не виявили.

Наступний етап дослідження – порівняльне оцінювання отриманих частот генотипів у населення України та в інших етнічних групах, які досліджені низкою авторів.

Поширеність поліморфізму гена CYP2C9 наведена в таблиці 5.

За даними таблиці 5, частота реєстрації алелів за поліморфізмом С/Т була однаковою в запорізькій, за-

гальноукраїнській популяції, Європі та Південній Азії. Порівняно з нашим дослідженням в Америці, Східній Азії, Океанії та Африці був більш поширеним алель С, а в центральній Азії – алель Т. За поліморфізмом А/С вірогідна різниця частот алелів між різними іншими географічними регіонами не встановлена, крім Африки, де алель С не визначили.

Поширеність поліморфізмів гена VKORC1 серед різних етнічних груп наведена в таблиці 6.

Поширеність алелів G та A гена VKORC1 варіює в різних географічних регіонах. Так, мутантний алель A домінує в японців, рідше трапляється в єгиптян, українців (у нашому дослідженні та загалом у популяції), європейців і латиноамериканців, дуже рідко – в афроамериканців, майже не виявили в індійців.

Поширеність поліморфізму гена CYP4F2 наведена в таблиці 7.

Таблиця 7. Поширеність алелів гена CYP4F2 серед різних етнічних груп

Полі-морфізм	Регіон	Частота алелів		р-рівень
С/Т	Наше дослідження	C = 0,702	T = 0,298	–
	Америка [15]	C = 0,902	T = 0,098	p < 0,05
	Східна Азія [15]	C = 0,708	T = 0,292	p > 0,05
	Південна Азія [15]	C = 0,650	T = 0,350	p > 0,05
	Європа [15]	C = 0,703	T = 0,297	p > 0,05
	Центральна Азія [15]	C = 0,597	T = 0,403	p < 0,05
	Океанія [15]	C = 0,387	T = 0,613	p < 0,05
	Африка [15]	C = 0,930	T = 0,070	p < 0,05

Частота поліморфних алелів гена CYP4F2 зівставна в нашому дослідженні Європі, Східній та Південній Азії. В Америці та Африці частіше визначали алель С, в Центральній Азії та Океанії – алель Т порівняно з Запорізьким регіоном.

Цей генотип почали активно вивчати нещодавно, що потребує здійснення комплексних наукових досліджень щодо визначення його поширеності у представників різних рас і національностей, а також впливу на режим дозування непрямих антикоагулянтів.

Висновки

1. У Запорізькому регіоні більш поширеними є поліморфізми генів CYP4F2 (C/C – 50,0 %, C/T – 40,4 %, T/T – 9,6 %) і VKORC1 (G/G – 40,4 %, G/A – 49,0 %, A/A – 10,6 %), а поширеність поліморфізмів CYP2C9*2 (C/C – 80,9 %, C/T – 19,1 %, T/T – 0,0 %) і CYP2C9*3 (A/A – 89,0 %, A/C – 11,0 %, C/C – 0,0 %) значно менша.

2. Частота реєстрації поліморфних варіантів генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 варіює в різних географічних регіонах, що обґрунтовує доцільність визначення цих генотипів для кожної популяції.

3. Перспективною є імплементація фармакогенетичного тестування для підбору дози варфарину, враховуючи поліморфізм генів, що впливають на його метаболізм.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет. Михайловський Я. М., лікар-інтерн, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, Україна.

Сведения об авторах:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии факультета последипломного образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина. Михайловский Я. М., врач-интерн, Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника» Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Information about authors:

Kolesnik M. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Family Medicine, Internal Medicine, Cardiology and Neurology of Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine. Mykhailovskiy Ya. M., MD, Intern of Training-Scientific Medical Center "University Clinic ZSMU", Educational and Scientific Medical Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике / Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. – 2011. – №1. – С. 4–10.

[2] Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях / Е.В. Гаврисюк, Д.А. Сычев, Р.Е. Казаков и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №1. – С. 60–62.

[3] Сичов О.С. Предикторы виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження / О.С. Сичов, Д.А. Бородай, Е.С. Бородай // Український кардіологічний журнал. – 2016. – №6. – С. 64–75.

[4] Дзяк Г.В. Фібриляція передсердь / Г.В. Дзяк, О.Й. Жарінов. – К. : Четверта хвиля, 2011. – 192 с.

[5] Целуйко В.И. Распространенность факторов риска тромбоемболических и геморрагических осложнений среди больных с фибрилляцией предсердий / В.И. Целуйко, Н.А. Ополонская // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №7(54). – С. 65–69.

[6] Daly A.K. Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms / A.K. Daly // Arch Toxicol. – 2013. – Vol. 87. – Issue 3. – P. 407–20.

[7] Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing / J.A. Johnson, L. Gong, M. Whirl-Carrillo et al. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2011. – Vol. 90. – Issue 4. – P. 625–629.

[8] Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin / L.K. Teh, I.M. Langmia, M.H. Fazleen Haslinda, et al. // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37. – Issue 2. – P. 232–236.

[9] Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes / Y. Zhu, M. Shennan, K.K. Reynolds, et al. // Clinical Chemistry. – 2007. – Vol. 53. – Issue 7. – P. 1199–1205.

[10] Клінічне значення поліморфного варіанта G1639A гена VKORC1 в індивідуалізації терапії варфарином / І.В. Малярчук, Н.Г. Горюченко, О.А. Крикунов, А.Р. Бабочкіна // Український кардіологічний журнал. – 2014. – №2. – С. 100–105.

[11] Левкович Н.М. Частота розповсюдження алейних варіантів *2 і *3 гена CYP2C9 у населення України / Н.М. Левкович, Н.Г. Горюченко // Одеський медичний журнал. – 2013. – №2. – С. 23–28.

[12] Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population / T. Rusdiana, T. Araki, T. Nakamura, et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2012. – Vol. 69. – Issue 3. – P. 395–405.

[13] CYP4F2 Is a Vitamin K Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant / M.G. McDonald, M.J. Rieder, M. Nakano, et al. // Mol Pharmacol. – 2009. – Vol. 75. – Issue 6. – P. 1337–46.

[14] Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1 1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe / A. D. Buzoianu, A. P. Trifa, D. F. Muresanu et al. J. Cell. Mol. Med. 2012. – Vol. 16. – Issue 12. – P. 2919–2924.

[15] Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements / K.A. Ross, A.W. Bigham, M. Edwards, et al. // Journal of Human Genetics. – 2010. – Vol. 55. – Issue 10. – P. 582–589.

[16] Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans / H. Takahashi, G.R. Wilkinson, E.A. Nutescu, et al. // Pharmacogenetics and Genomics. – 2006. – Vol. 16. – Issue 2. – P. 101–110.

[17] Pharmacogenomics of warfarin dose requirements in Hispanics / L.H. Cavallari, K.M. Momary, S.R. Patel, et al. // Blood cells, molecules and diseases. – 2011. – Vol. 46. – Issue 2. – P. 147–150.

[18] Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients / R. Kimura, K. Miyashita, Y. Kokubo, et al. // Thrombosis research. – 2007. – Vol. 120. – Issue 2. – P. 181–186.

[19] Frequency of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms and their influence on warfarin dose in Egyptian pediatric patients / MA Kamal El-Din, M.S. Farhan, R.I. El Shiha, et al. // Pediatric drugs. – 2014. – Vol. 16. – Issue 4. – P. 337–41.

[20] Allele and Genotype frequencies of VKORC1 -1639G>A polymorphism in three different ethnic groups in Malaysia / G. Gan, M. Lee, R. Subramaniam, et al. // As Pac J Mol Biol Biotechnol. – 2012. – Vol. 20. – P. 19–23.

References

[1] Sychov, D. A. (2011) Rekomendacii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike [Recommendations for the use of pharmacogenetic testing in clinical practice]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*, 1, 4–10. [in Russian].

[2] Gavrisyuk, E. V., Sychev, D. A., Kazakov, R. E., Kossovskaya, A. V., & Marinin, V. F. (2015) Opyt ispol'zovaniya farmakogeneticheskogo testirovaniya dlya personalizacii dozirovaniya varfarina v poliklinicheskikh usloviyakh [Experience in the use of pharmacogenetic testing for personalizing warfarin dosing in outpatient conditions]. *Tikhookeanskij medicinskij zhurnal*, 1, 60–62. [in Russian].

[3] Sychov, O. S., Borodai, A. O., & Borodai, E. S. (2016) Prediktory vynyknennia serdtsevo-sudynnykh podii u patsientiv z fibrillyatsiieiu ta tripotinniam perdserd neklapannoho pokhodzhennia [Predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 64–75. [in Ukrainian].

[4] Dziak, H. V., & Zharinov, O. Y. (2011). *Fibrilliatsia perdserd [Atrial fibrillation]*. Kyiv: Schetverta khvylia. [in Ukrainian].

[5] Tseluyko, V. I., & Opolonskaya, N. A. (2013) Rasprostranennost' faktorov riska tromboembolicheskikh i gemorragicheskikh oslozhenij s fibrillyaciej perdserdij [The Prevalence of Risk Factors for Thromboembolic and Hemorrhagic Complications among Patients with Atrial Fibrillation] *Medycyna neotlozhnykh sostoyanij*, 7(54), 65–69. [in Russian].

[6] Daly, A. (2013). Optimal dosing of warfarin and other coumarin anticoagulants: the role of genetic polymorphisms. *Archives of Toxicology*, 87(3), 407–420. doi: 10.1007/s00204-013-1013-9

[7] Johnson, J. A., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Gage, B. F., Scott, S. A., Stein, C. M., et al. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 90(4), 625–629. doi: 10.1038/clpt.2011.185

[8] Teh, L., Langmia, I., Fazleen Haslinda, M. H., Ngow, H. A., Roziah, M. J., Harun, R., et al. (2012). Clinical relevance of VKORC1 (G-1639A and C1173T) and CYP2C9*3 among patients on warfarin.

- Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 37(2), 232–236. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01262.x
- [9] Zhu, Y., Shennan, M., Reynolds, K. K., Johnson, N. A., Herrnberger, M. R., Valdes, R. Jr., & Linder, M. W. (2007). Estimation of Warfarin Maintenance Dose Based on VKORC1 (-1639 G>A) and CYP2C9 Genotypes. *Clinical Chemistry*, 53(7), 1199–1205. doi: 10.1373/clinchem.2006.078139
- [10] Maliarchuk, I. V., Gorovenko, N. G., Krykunov, A. O., & Babochkina, A. R. (2014). Klinichne znachennia polimorfnoho varianta G1639A hena VKORC1 v indyvidualizatsii terapii varfarynom [The clinical significance of G1639A polymorphic variants of VKORC1 gene for individualized therapy with warfarin]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 2, 100–105. [in Ukrainian].
- [11] Levkovich, N. M., & Gorovenko, N. G. (2013). Chastota rozpovsiudzhennia alelnykh variantiv *2 i *3 hena CYP2C9 u naselennia Ukrainy [Allele frequency distribution of CYP2C9 gene in Ukrainian population]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 2, 23–28. [in Ukrainian].
- [12] Rusdiana, T., Araki, T., Nakamura, T., Subarnas, A., & Yamamoto, K. (2012). Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(3), 395–405. doi: 10.1007/s00228-012-1356-9
- [13] McDonald, M., Rieder, M., Nakano, M., Hsia, C., & Rettie, A. (2009). CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant. *Molecular Pharmacology*, 75(6), 1337–1346. doi: 10.1124/mol.109.054833
- [14] Buzoianu, A., Trifa, A., Mureşanu, D., & Crişan, S. (2012). Analysis of CYP2C9*2, CYP2C9*3 and VKORC1-1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(12), 2919–2924. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x
- [15] Ross, K., Bigham, A., Edwards, M., Gozdzik, A., Suarez-Kurtz, G., & Parra, E. (2010). Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *Journal of Human Genetics*, 55(9), 582–589. doi: 10.1038/jhg.2010.73
- [16] Takahashi, H., Wilkinson, G. R., Nutescu, E. A., Morita, T., Ritchie, M. D., Scordo, M. G., et al. (2006). Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenetics and Genomics*, 16(2), 101–110. doi: 10.1097/01.fpc.0000184955.08453.a8
- [17] Cavallari, L. H., Momary, K. M., Patel, S. R., Shapiro, N. L., Nutescu, E., & Viana, M. A. (2011). Pharmacogenomics of Warfarin dose requirements in Hispanics. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 46(2), 147–150. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.11.005
- [18] Kimura, R., Miyashita, K., Kokubo, Y., Akaiwa, Y., Otsubo, R., Nagatsuka, K., et al. (2007). Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Thrombosis Research*, 120(2), 181–186. doi: 10.1016/j.thromres.2006.09.007
- [19] Kamal El-Din, M. A., Farhan, M. S., El Shiha, R. I., El-Kaffas, R. M., & Mousa, S. M. (2014). Frequency of CYP2C9 and VKORC1 Gene Polymorphisms and Their Influence on Warfarin Dose in Egyptian Pediatric Patients. *Pediatric Drugs*, 16(4), 337–341. doi: 10.1007/s40272-014-0073-5
- [20] Gan, G., Lee, M., Subramaniam, R., et al. (2012). Allele and Genotype frequencies of VKORC1 -1639G>A polymorphism in three different ethnic groups in Malaysia. *Asia-Pacific Journal of Molecular Biology and Biotechnology*, 20, 19–23.



Вплив терапії аторвастатином на функцію серця та варіабельність серцевого ритму у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – встановити вплив терапії аторвастатином на кардіємодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму й кардіоваскулярний ризик у хворих після досягнення повної або часткової ремісії хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ).

Матеріали та методи. У дослідження залучені 157 пацієнтів із хронічною лімфоцитарною лейкемією в частковій або повній ремісії. Аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($n = 50$) і 40 мг на добу ($n = 18$) призначений хворим у зв'язку дисліпідемією, за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця. Всім пацієнтам на момент залучення в дослідження (через 1 рік і через 3 роки після нього) виконали ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ.

Результати. Порівняно з базовими через 1 рік спостереження у групі пацієнтів без статинів виявили статистичне зниження Е ($0,98 \pm 0,15$ м/с і $0,89 \pm 0,16$ м/с; $p < 0,001$) і А ($0,98 \pm 0,16$ м/с і $0,92 \pm 0,15$ м/с; $p = 0,023$). Через 3 роки спостереження порівняно з базовими показниками досягнуто статистичне зниження Е/А у групі пацієнтів без лікування аторвастатином ($p = 0,011$) та у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($p = 0,002$). Порівняно з базовими показниками через 3 роки спостереження дещо зменшилась ФВ ($55,43 \pm 4,75$ % і $51,52 \pm 6,40$ %; $p = 0,009$) переважно завдяки пацієнтам, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу. Порівняно з базовими показниками статистична різниця досягнута через 3 роки для глобальної циркулярної систолічної деформації міокарда ($-17,42 \pm 3,24$ % і $-16,78 \pm 3,56$ %; $p = 0,035$), глобальної поздовжньої систолічної деформації міокарда ($-18,13 \pm 2,15$ % і $-17,04 \pm 2,07$ %; $p = 0,008$), глобальної швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ($-1,03 \pm 0,23$ с⁻¹ і $-0,91 \pm 0,33$ с⁻¹; $p = 0,024$) у групі хворих, які не отримували аторвастатин. Через 1 рік у групі хворих без аторвастатину значення LF було суттєво нижче ніж базові показники як удень ($p < 0,001$), так і вночі ($p = 0,003$), HF удень ($p < 0,001$, $p < 0,001$) і вночі ($p = 0,004$, $p < 0,001$).

Висновки. Погіршення показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, варіабельності серцевого ритму протягом спостереження переважно у групі хворих, які не отримували аторвастатин, свідчить про здатність аторвастатину запобігати розвитку систолічної та діастолічної дисфункції у хворих із ремісією хронічної лімфоцитарної лейкемії.

Влияние терапии аторвастатином на функцию сердца, вариабельность сердечного ритма у пациентов с ремиссией хронической лимфоцитарной лейкемии

Б. Б. Самура

Цель работы – установить влияние терапии аторвастатином на кардиомодинамические показатели, вегетативную регуляцию сердечного ритма и кардиоваскулярный риск у больных после достижения полной или частичной ремиссии хронической лимфоцитарной лейкемии.

Материалы и методы. В исследование включены 157 пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией в частичной или полной ремиссии. Аторвастатин в дозе 20 мг в сутки ($n = 50$) и 40 мг в сутки ($n = 18$) назначен пациентам в связи с дислипидемией, при наличии факторов риска ишемической болезни сердца. Всем пациентам на момент включения в исследование, через 1 год и через 3 года после включения проведены эхокардиография и холтеровское мониторирование ЕКГ.

Результаты. В сравнении с базовыми показателями через 1 год наблюдения в группе больных, которые не получали лечение аторвастатином, отмечено статистическое снижение Е ($0,98 \pm 0,15$ м/с и $0,89 \pm 0,16$ м/с; $p < 0,001$) и А ($0,98 \pm 0,16$ м/с и $0,92 \pm 0,15$ м/с; $p = 0,023$). Через 3 года наблюдения в сравнении с базовыми показателями установлено снижение Е/А в группе пациентов без лечения аторвастатином ($p = 0,011$) и группе получавших аторвастатин в дозе 20 мг в сутки ($p = 0,002$). В сравнении с базовыми показателями несколько уменьшилась ФВ через 3 года ($55,43 \pm 4,75$ % и $51,52 \pm 6,40$ %; $p = 0,009$) преимущественно за счет пациентов, которые получали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки. В сравнении с базовыми показателями статистическая разница достигнута через 3 года для глобальной циркулярной систолической деформации миокарда ($-17,42 \pm 3,24$ % и $-16,78 \pm 3,56$ %; $p = 0,035$), глобальной продольной систолической деформации миокарда ($-18,13 \pm 2,15$ % и $-17,04 \pm 2,07$ %; $p = 0,008$), глобальной скорости продольной деформации миокарда ($-1,03 \pm 0,23$ с⁻¹ и $-0,91 \pm 0,33$ с⁻¹; $p = 0,024$) в группе больных, которые

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159131>

УДК: 616.11/14-02:616.15-006-085.28-06]-08-084
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159131

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 59–62

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія, аторвастатин, функція серця, варіабельність серцевого ритму.

E-mail: samura@ukr.net

Надійшла до редакції: 10.01.2019 // Після доопрацювання: 23.01.2019 // Прийнято до друку: 11.02.2019

не получали аторвастатин. Через 1 год в группе пациентов, которые не получали аторвастатин, значения LF были существенно ниже базовых показателей днем ($p < 0,001$) и ночью ($p = 0,003$), HF днем ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и ночью ($p = 0,004$, $p < 0,001$).

Выводы. Ухудшение показателей систолической и диастолической функции, вариабельности ритма сердца на протяжении наблюдения преимущественно в группе пациентов, которые не получали аторвастатин, свидетельствует о способности аторвастатина предупреждать развитие систолической и диастолической дисфункции у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкозией в ремиссии.

Ключевые слова: хроническая лимфоцитарная лейкозия, аторвастатин, функция сердца, вариабельность сердечного ритма.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 59–62

Atorvastatin influence on cardiac function and rhythm variability in patients with chronic lymphocytic leukemia in remission

B. B. Samura

Purpose – to evaluate atorvastatin influence on cardiac hemodynamics and rhythm variability in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in remission.

Materials and methods. One hundred fifty-seven subjects with chronic lymphocytic leukemia in full or partial remission were enrolled in the study. Atorvastatin at doses 20 mg/d and 40 mg/d were prescribed for patients with hypercholesterolemia, dyslipidemia, coronary artery disease risk factors. All patients and control subjects underwent echocardiography, and 24-hour Holter monitoring with continuous time-dependent and spectral analysis of heart rate variability at baseline, after 1 year and after 3 years of observation period. Cardiovascular events were evaluated for 3 years observation period.

Results. In one year after reaching remission of CLL in comparing with baseline there is a statistical decrease in E (0.98 ± 0.15 m/c and 0.89 ± 0.16 m/c; $P < 0.001$), A (0.98 ± 0.16 m/c and 0.92 ± 0.15 m/c; $P = 0.023$). E/A ($P = 0.011$) were significantly lower in group of patients without atorvastatin treatment ($P = 0.011$) and in group treated with atorvastatin in dose 20 mg a day ($P = 0.002$). In three year EF decreased in comparing with baseline (55.43 ± 4.75 % and 51.52 ± 6.40 %; $P = 0.009$) in patients without atorvastatin treatment. In three year global circular systolic strain (-17.42 ± 3.24 % and -16.78 ± 3.56 %; $P = 0.035$), global longitudinal systolic strain (-18.13 ± 2.15 % and -17.04 ± 2.07 %; $P = 0.008$), global longitudinal systolic strain rate (-1.03 ± 0.23 s⁻¹ and -0.91 ± 0.33 s⁻¹; $P = 0.024$) were significantly decreased in patients without atorvastatin treatment. The LF values of group of patients treated without atorvastatin of patients were significantly lower than those of controls, and HF values of patients with CLL ($P = 0.043$) and HNL ($P = 0.04$) were lower.

Conclusions. Among patients with chronic lymphocytic leukemia in remission systolic and diastolic function, regional systolic contractility and variability of cardiac rhythm were significantly worse in three year especially in patients without atorvastatin treatment.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, cardiovascular events, cardiac arrhythmia.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 59–62

Ефективність протипухлинного лікування хронічної лімфоцитарної лейкозії (ХЛЛ) істотно поліпшилась за останні 30 років [1]. Впровадження в лікувальну практику при ХЛЛ пуринових аналогів, моноклональних антитіл призводить до поліпшення загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів, що супроводжується збільшенням ролі патології серцево-судинної системи серед причин смерті та зниження якості їхнього життя [4,5]. Для зменшення кардіоваскулярного ризику зусилля спрямовані на модифікацію лікування супроводу, що сприяло б зменшенню випадків кардіоваскулярних подій і збільшенню тривалості життя [6,7].

Статини є ліками, які широко застосовують для зниження кардіоваскулярного ризику. Холестерин-незалежні ефекти статинів включають поліпшення ендотеліальної функції, вплив на судинний і міокардіальний ремоделінг, пригнічення судинного запалення та окислювальних процесів, стабілізацію атеросклеротичних бляшок [8].

Мета роботи

Виявлення впливу терапії аторвастатином на кардігемодинамічні показники, вегетативну регуляцію серцевого ритму й кардіоваскулярний ризик у хворих після досягнення повної або часткової ремісії ХЛЛ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 157 пацієнтів після досягнення повної або часткової ремісії ХЛЛ. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадію ХЛЛ визначили згідно з клінічним протоколом.

Аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($n = 50$) і 40 мг на добу ($n = 18$) призначали хворим у зв'язку дисліпідемією, за наявності факторів ризику ішемічної хвороби серця для зниження сумарного ризику смерті, інфаркту міокарда, інсульту, повторних госпіталізацій з приводу стенокардії.

Усім пацієнтам на момент залучення в дослідження, через 1 рік і через 3 роки виконали загальноклінічні дослідження, ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ. Визначали показники систолічної функції (кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-систолический об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ), показники регіональної скорочувальної функції ЛШ, параметри діастолічної функції ЛШ (максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (Е, м/с), максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення (А, м/с) та їхнє співвідношення (Е/А, од.), пік максимальної швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця (e', м/с) і його співвідношення

з максимальною швидкістю кровотоку у фазу раннього наповнення (E/e', од.) [3], показники часового аналізу (стандартне відхилення значень нормальних інтервалів RR (SDNN) удень і вночі, високочастотні коливання ЧСС (HF) удень і вночі, низькочастотні коливання ЧСС (LF) удень і вночі, дуже низькочастотні коливання ЧСС (VLF) удень і вночі [2]. Під час обстеження пацієнтів дотримувалися всіх вимог, які ставлять до клінічних досліджень згідно з Гельсінською декларацією прав людини, документами Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH).

Статистичне опрацювання даних виконали, застосовуючи статистичний пакет ліцензійної програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати

Зі 157 хворих на ХЛЛ, які залучені в дослідження, 50 хворих отримували аторвастатин у дозі 20 мг один раз на добу, 18 хворих отримували аторвастатин у дозі 40 мг один раз на добу. Група пацієнтів, які отримували аторвастатин, за віком і статтю майже не відрізнялась від групи пацієнтів, які не отримували аторвастатин.

Під час залучення в дослідження не було суттєвих розбіжностей у скорочувальній функції міокарда між групами. У групі пацієнтів, які отримували аторвастатин, через 1 рік спостереження не виявили статистичні зміни КДО, КСО і ФВ. Встановили розбіжності КДО між групою хворих, які не отримували аторвастатин, і групою, які отримували аторвастатин, через 1 рік ($96,71 \pm 24,90$ мл і $86,66 \pm 20,31$ мл; $p = 0,012$) і через 3 роки спостереження ($96,92 \pm 24,93$ мл і $85,09 \pm 17,93$ мл; $p = 0,009$). Також унаслідок збільшення КСО в пацієнтів без аторвастатину з'явилися відмінності від групи, яка отримувала аторвастатин, через 1 рік ($p < 0,001$) і через 3 роки ($p = 0,001$) спостереження.

Порівняно з базовими показниками через 3 роки спостереження дещо зменшилася ФВ ($55,43 \pm 4,75$ % і $51,52 \pm 6,40$ %; $p = 0,009$), переважно завдяки пацієнтам, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

Аналіз свідчить про погіршення показників систолічної функції лівого шлуночка У групі хворих без аторвастатину та погіршення у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

На момент залучення в дослідження не виявили розбіжності показників діастолічної функції міокарда (E, A, E/A, e', E/e') між досліджуваними групами хворих на ХЛЛ.

Порівняно з базовими показниками через 1 рік спостереження в групі пацієнтів без статинів виявили статистичне зниження E ($0,98 \pm 0,15$ м/с і $0,89 \pm 0,16$ м/с; $p < 0,001$) і A ($0,98 \pm 0,16$ м/с і $0,92 \pm 0,15$ м/с; $p = 0,023$), а також зниження E ($p < 0,001$) у підгрупі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу. Середні значення E у цих групах продовжували знижуватися, але статистичну різницю порівняно з показниками через 3 роки спостереження не досягнуто. Через 3 роки спостереження порівняно з базовими показниками досягнуто статис-

тичне зниження E/A у групі пацієнтів без аторвастатину ($p = 0,011$) та у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу ($p = 0,002$). Середні значення VE, VA у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг, протягом спостереження статистично не змінювалися.

Порівняно з базовими показниками через 1 рік після залучення в дослідження середні показники регіональної скорочувальної функції міокарда мали тенденцію до зменшення, але статистична різниця досягнута тільки через 3 роки для глобальної циркулярної систолічної деформації міокарда ($-17,42 \pm 3,24$ % і $-16,78 \pm 3,56$ %; $p = 0,035$), глобальної поздовжньої систолічної деформації міокарда ($-18,13 \pm 2,15$ % і $-17,04 \pm 2,07$ %; $p = 0,008$), глобальної швидкості систолічної поздовжньої деформації міокарда ($-1,03 \pm 0,23$ с⁻¹ і $-0,91 \pm 0,33$ с⁻¹; $p = 0,024$) у групі хворих, які не отримували аторвастатин. Глобальна швидкість систолічної циркулярної деформації міокарда ($p = 0,005$) і глобальна швидкість систолічної поздовжньої деформації міокарда ($p = 0,015$) розрізнялися в підгрупах хворих, які отримували аторвастатин у добовій дозі 20 мг і 40 мг через 3 роки спостереження.

Порівняно з базовими показниками через 1 рік спостереження були статистично нижче середні значення SDNN удень ($47,83 \pm 13,86$ мс і $29,40 \pm 12,75$ мс; $p < 0,001$) і вночі ($52,88 \pm 15,75$ мс і $44,73 \pm 15,32$ мс; $p < 0,001$) у хворих на ХЛЛ, які отримували лікування аторвастатином, і вдень ($45,32 \pm 17,40$ мс і $33,48 \pm 16,46$ мс; $p < 0,001$) у хворих, які не отримували аторвастатин. Ці співвідношення вказують на зниження відносного рівня активності симпатичної ланки системи регуляції. Вірогідну різницю між групами виявили лише в кінці періоду спостереження ($p = 0,042$).

Встановили суттєве зниження значень VLF як вдень, так і вночі протягом спостереження, але розбіжності залежно від приймання аторвастатину через 1 рік і через 3 роки не виявили. Через 1 рік у групі хворих без аторвастатину значення LF було суттєво нижче, ніж базові показники як удень ($283,82 \pm 118,88$ мс² і $158,32 \pm 65,43$ мс²; $p < 0,001$), так і вночі ($295,56 \pm 140,35$ мс² і $227,95 \pm 144,19$ мс²; $p = 0,003$). У хворих, які отримували аторвастатин, вірогідні відмінності VLF протягом спостереження не виявили.

Порівняно з показниками на момент залучення в дослідження значення HF були нижчі у хворих на ХЛЛ через 1 рік і через 3 роки спостереження в пацієнтів без аторвастатину як удень ($p < 0,001$, $p < 0,001$), так і вночі ($p = 0,004$, $p < 0,001$), що вказує на відносне збільшення еферентної вагусної активності. Для хворих, які отримували аторвастатин, вірогідні відмінності HF виявлені тільки через 3 роки спостереження.

Протягом періоду спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, особливо це стосується показників спектрального аналізу, а саме VLF, LF і HF удень і вночі, що свідчить про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи в обох групах пацієнтів.

Обговорення

Порівняно з базовими показниками через 3 роки спостереження дещо зменшилася ФВ, переважно завдяки пацієнтам, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу, що свідчить про потужніший ефект лікування аторвастатином у дозі 40 мг на добу. Порівняно з базовими показниками через 1 рік спостереження у групі пацієнтів без статинів виявили статистичне зниження показників діастолічної функції лівого шлуночка (Е, А), а також зниження Е у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг. Аналіз свідчить про погіршення показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у групі хворих без аторвастатину та певне погіршення у групі хворих, які отримували аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

Порівняно з базовими значеннями показники регіональної скорочувальної функції міокарда зменшились через 3 роки та мали статистичну різницю залежно від добової дози аторвастатину.

Протягом періоду спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, особливо це стосується показників спектрального аналізу, а саме VLF, LF та HF удень і вночі, що свідчить про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи в обох групах пацієнтів.

Висновки

1. Погіршення показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка протягом спостереження переважно у групі хворих, які не отримували аторвастатин, свідчить про здатність аторвастатину запобігати розвитку систолічної та діастолічної дисфункції у хворих із ремісією лімфопрліферативного захворювання.

2. Протягом періоду спостереження встановлена суттєва динаміка варіабельності серцевого ритму зі зниженням основних показників, що свідчили про порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною активністю вегетативної нервової системи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Samura B.B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Крячок И.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция / И.А. Крячок // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121–129.
- [2] Мониторирование и анализ ритма сердца. Технические средства электронной и компьютерной диагностики в медицине [Текст] : учебное пособие / Л.А. Краснов, В.П. Олейник. – Х. : Нац. аэрокосм. ун-т им. Н.Е. Жуковского «Харьков. авиац. ин-т», 2014. – 84 с.
- [3] Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Ф.А. Флакскампа. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 872 с.
- [4] Самура Б.Б. Сердечно-сосудистые события и качество жизни у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкоемией в ремиссии / Б.Б. Самура // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №6(69). – С. 36–43.
- [5] Целуйко В.И. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных / В.И. Целуйко, О.В. Радченко // Ліки України. – 2018. – №3. – С. 7–20.
- [6] Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G.T. Armstrong, K.C. Oeffinger, Y. Chen, et al. // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31(29). – P. 3673–3680.
- [7] Ewer M.S. Cardiotoxicity of anticancer treatments / M.S. Ewer, S.M. Ewer // Nat. Rev. Cardiol. – 2015. – Vol. 12(11). – P. 620.
- [8] Teo K.K. Who should receive HMG CoA reductase inhibitors? / K.K. Teo, J.R. Burton // Drugs. – 2002. – Vol. 62. – Issue 12. – P. 1707–1715.

References

- [1] Kriachok, K. A. (2013) Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podkhody k terapii pervoj linii i ikh e'voluciya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3, 121–129. [in Russian].
- [2] Krasnov, L. A., & Olejnik, V. P. (2014) *Monitorirovanie i analiz ritma serdca, Tekhnicheskie sredstva e'lektronnoj i komp'yuternoj diagnostiki v medicine [Monitoring and analysis of cardiac rhythm, technical methods of electronic and computer diagnostics in medicine: study manual]*. Kharkiv. [in Russian].
- [3] Flakskampf, F. A. (Ed) (2013) *Prakticheskaya e'khokardiografiya: Rukovodstvo po e'khokardiograficheskoj diagnostike [Practical electrocardiography: manual in echocardiographic diagnostics]*. Moscow. [in Russian].
- [4] Samura, B. B. (2015) Serdechno-sosudistye sobytiya i kachestvo zhizni u pacientov s khronicheskoy limfocitarnoj lejkemiej v remisii [Cardiovascular Events and Quality of Life in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in Remission]. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij*, 6(69), 36–43. [in Russian].
- [5] Tseluyko, V. I., & Radchenko, O. V. (2018) Serdechno-sosudistye zabolevaniya u onkologicheskikh bol'nykh [Cardiovascular disease in oncological patients]. *Liky Ukrainy*, 3, 7–20. [in Russian].
- [6] Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Chen, Y., Kawashima, T., Yasui, Y., Leisenring, W., et al. (2013) Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 31(29), 3673–3680. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205
- [7] Ewe, M. S., & Ewer, S. M. (2015) Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.*, 12(11), 620. doi: 10.1038/nrcardio.2015.133.
- [8] Teo, K. K., & Burton, J. R. (2002) Who should receive HMG CoA reductase inhibitors? *Drugs*, 62(12), 1707–1715. doi: 10.2165/00003495-200262120-00001.



Особливості змін інсуліноподібного фактора росту-1 у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень, які перебувають на паліативному лікуванні

Г. В. Худяков

Запорізький державний медичний університет, Україна

Однією з причин смерті хворих на туберкульоз легень є кахексія. У фаховій наявній літературі відсутні дані щодо вивчення змін показника інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень (ХРТБ) із дефіцитом маси тіла.

Мета роботи – визначити рівень ІФР-1 у сироватці крові у хворих на ХРТБ легень, які перебувають на паліативному лікуванні, та встановити особливості його змін залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. Основна група спостереження – 52 особи, які хворі на ХРТБ легень та перебували на паліативному лікуванні (середній вік – $39,4 \pm 1,8$ року). Група порівняння – 29 пацієнтів, які отримували антимікобактеріальну терапію за категорією 4 відповідно до профілю медикаментозної резистентності (середній вік – $41,3 \pm 1,8$ року). Статистично значущою вважали різницю при значенні $p < 0,05$. Рівень ІФР-1 у сироватці крові (нг/мл) визначили методом твердофазного імуноферментного аналізу на приладі імуноферментний рідер Sirio S, застосовуючи набір «Human IGF-1 ELISA» (Germany).

Результати. У хворих основної групи рівень ІФР-1 у сироватці крові становив $5,09 (4,08; 7,81)$ нг/мл, що нижче у 1,4 раза ($p < 0,01$), ніж у групі порівняння. У паліативних хворих на ХРТБ з $ІМТ \leq 18,1$ кг/м² рівень ІФР-1 у сироватці крові становив $4,04 (2,38; 4,51)$ нг/мл, що вірогідно нижче в 1,9 раза ($p < 0,05$), ніж у паліативних хворих з $ІМТ > 18,1$ кг/м² та у 1,7 раза, ніж у групі порівняння. Встановили, що в паліативних хворих на ХРТБ зниження рівня ІФР-1 у сироватці крові вірогідно прямо залежало від зниження ІМТ: в основній групі 1 ($r = 0,91$; $p = 0,001$) і в основній групі 2 ($r = 0,97$; $p = 0,001$).

Висновки. У хворих на ХРТБ легень, які перебували на паліативному лікуванні, визначається вірогідне зниження 1,4 раза рівня ІФР-1 у сироватці крові порівняно з хворими на ХРТБ легень, які отримували антимікобактеріальне лікування. При цьому в паліативних хворих на ХРТБ легень з індексом маси тіла $\leq 18,1$ кг/м² рівень ІФР-1 у сироватці крові вірогідно нижчий в 1,9 раза порівняно з хворими з індексом маси тіла $> 18,1$ кг/м². У паліативних хворих на ХРТБ зниження рівня ІФР-1 у сироватці крові вірогідно прямо залежить від зниження індексу маси тіла. Показник ІФР-1 у сироватці крові можна використовувати як ранній маркер наростання та прогресування кахексії.

Особенности изменений инсулиноподобного фактора роста-1 у больных химиорезистентным туберкулезом легких, которые находятся на паллиативном лечении

Г. В. Худяков

Одна из причин смерти больных туберкулезом легких – кахексия. В специализированной литературе отсутствуют данные по изучению изменений показателя инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у больных химиорезистентным туберкулезом легких (ХРТБ) с дефицитом массы тела.

Цель работы – определить уровень ИФР-1 в сыворотке крови у больных ХРТБ легких, которые находятся на паллиативном лечении, и установить особенности его изменения в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. Основную группу наблюдения составили 52 больных ХРТБ легких, которые находятся на паллиативном лечении (средний возраст – $39,4 \pm 1,8$ года). В группу сравнения вошли 29 пациентов, которые получают антимикобактериальную терапию по категории 4 в соответствии с профилем медикаментозной резистентности (средний возраст – $41,3 \pm 1,8$ года). Статистически значимой считали разницу при $p < 0,05$. Уровень ИФР-1 в сыворотке крови (нг/мл) устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном ридере Sirio S с применением набора «Human IGF-1 ELISA» (Germany).

Результаты. У больных основной группы уровень ИФР-1 в сыворотке крови составил $5,09 (4,08; 7,81)$ нг/мл, что ниже в 1,4 раза ($p < 0,01$), чем в группе сравнения. У паллиативных больных ХРТБ с $ІМТ \leq 18,1$ кг/м² уровень ИФР-1 в сыворотке крови составил $4,04 (2,38; 4,51)$ нг/мл, что достоверно ниже в 1,9 раза ($p < 0,05$), чем у паллиативных больных с $ІМТ > 18,1$ кг/м² и в 1,7 раза, чем в группе сравнения. Установлено, что у паллиативных больных ХРТБ снижение уровня ИФР-1 в сыворотке крови достоверно прямо зависело от снижения ИМТ: в основной группе 1 ($r = 0,91$; $p = 0,001$) и в основной группе 2 ($r = 0,97$; $p = 0,001$).

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159134>

УДК: 616.24-002.5.015.8-039.75]-07
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159134

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 63–66

Ключові слова: хіміорезистентний туберкульоз легень, паліативне лікування, інсуліноподібний фактор росту-1.

E-mail: phthyz@gmail.com

Надійшла до редакції: 13.11.2018 // Після доопрацювання: 28.11.2018 // Прийнято до друку: 07.12.2018

Выводы. У больных ХРТБ легких, которые находятся на паллиативном лечении, определяется достоверное снижение 1,4 раза уровня ИФР-1 в сыворотке крови по сравнению с больными ХРТБ легких, которые получают антимикобактериальную терапию. При этом у паллиативных больных с ХРТБ легких и индексом массы тела $\leq 18,1$ кг/м² уровень ИФР-1 в сыворотке крови достоверно ниже в 1,9 раза по сравнению с больными, у которых индекс массы тела $> 18,1$ кг/м². У паллиативных больных ХРТБ снижение уровня ИФР-1 в сыворотке крови достоверно напрямую зависит от снижения индекса массы тела. Показатель ИФР-1 в сыворотке крови можно использовать как ранний маркер увеличения и прогрессирования кахексии.

Ключевые слова: химиорезистентный туберкулез легких, паллиативное лечение, инсулиноподобный фактор роста-1.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 63–66

Features of changes in insulin-like growth factor-1 in patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis who are on palliative treatment

H. V. Khudiakov

One of the causes of death of patients with pulmonary tuberculosis is cachexia. In the available literature, there are no data on the study of changes in the significance of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with chemo-resistant pulmonary tuberculosis (CRTB) with a body mass deficit.

The purpose of the work is to determine the level of IGF-1 in the serum of patients with CRHT of the lungs who are under palliative treatment, and to establish the features of its change depending on the body mass index (BMI).

Materials and methods. The main group of follow-up consisted of 52 patients with CRTB of lungs, who are on palliative treatment (mean age 39.4 ± 1.8 years). The comparison group included 29 patients who receive anti-mycobacterial therapy for category 4 in accordance with the profile of drug resistance, the average age was 41.3 ± 1.8 years. The difference in $P < 0.05$ was considered statistically significant. The study of the level of IGF-1 in serum was performed by the method of solid-phase enzyme immunoassay on an Sirio S immunoassay reader using the Human IGF-1 ELISA kit (Germany), (ng/ml).

Results. In the main group of patients, the level of IGF-1 in serum was 5.09 (4.08; 7.81) ng/ml, which is 1.4 times lower ($P < 0.01$) than in the comparison group. In palliative CRTB patients with a BMI of ≤ 18.1 kg/m², the serum IGF-1 level was 4.04 (2.38; 4.51) ng/ml, which was significantly lower by 1.9 times ($P < 0.05$) than in palliative patients with a BMI > 18.1 kg/m² and 1.7 times than in the comparison group. It was established that, in patients with CRTB, who got the palliative care, a decrease in the level of IGF-1 in serum was significantly directly dependent on a decrease in BMI: in main group 1 ($r = 0.91$; $P = 0.001$) and in main group 2 ($r = 0.97$; $P = 0.001$).

Conclusions. In patients with CRTB of the lungs who got palliative treatment, a significant decrease in the serum IGF-1 level of 1.4 times is determined compared to patients with CRTB of the lungs who receive antimycobacterial therapy. At the same time, in patients CRTB of the lungs, who got palliative care and had a body mass index of ≤ 18.1 kg/m², the level of serum IGF-1 is significantly lower by 1.9 times compared with patients with a body mass index of > 18.1 kg/m². In patients CRTB, who got palliative care, a decrease in serum IGF-1 levels reliably depends on a decrease in body mass index. Significance of serum IGF-1 can be used as an early marker of the increase and progression of cachexia.

Key words: drug-resistant pulmonary tuberculosis, palliative care, insulin-like growth factor-1.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 63–66

Встановлено, що при будь-якому захворюванні дефіцит маси тіла є несприятливим прогнозом, який характеризується суттєвими та частими ускладненнями захворювання, подовженням терміну перебування на стаціонарному лікуванні пацієнта, зростання показника летальності при індексі маси тіла менше ніж 19 кг/м² [1]. Однією з причин смерті хворих на туберкульоз легень є кахексія [2].

Інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) – це пептид, який є посередником дії гормону росту та виконує різні метаболічні функції [3]. ІФР-1 відіграє головну роль у регуляції клітинної проліферації та апоптозу, а зниження його рівня призводить до зниження м'язової маси тіла, що прогресує [4].

У фаховій літературі відсутні дані щодо вивчення змін показника ІФР-1 у хворих на химиорезистентний туберкульоз легень (ХРТБ) із дефіцитом маси тіла, що зумовлює актуальність теми дослідження.

Мета роботи

Визначити рівень ІФР-1 у сироватці крові у хворих на ХРТБ легень, які перебувають на паліативному лікуванні,

та встановити особливості його змін залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 81 хворого на ХРТБ легень, які перебували на лікуванні в КУ «Запорізька обласна лікарня» (проти-туберкульозна лікарня, с. Веселянка) та спеціалізованій туберкульозній лікарні при ДУ «Софіївська виправна колонія (№ 55)» Міністерства юстиції України в Запорізькій області. Усі пацієнти (100 %) були чоловічої статі. Основна група спостереження – 52 особи, які хворі на ХРТБ легень та перебували на паліативному лікуванні (середній вік – $39,4 \pm 1,8$ року). Група порівняння – 29 пацієнтів, які отримували антимікобактеріальну терапію (АМБТ) за категорією 4 відповідно до профілю медикаментозної резистентності згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Туберкульоз» (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) [5], середній вік – $41,3 \pm 1,8$ року. Отже, групи зіставні за віком і статтю.

Рівень ІФР-1 у сироватці крові (нг/мл) визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу на приладі імуоферментний рідер Sirio S, застосовуючи набір «Human IGF-1 ELISA» (Germany). Для розрахунку ІМТ (кг/м²) використовували калькулятор New BMI (New Body Mass Index). Усі хворі підписали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження оброблені на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Описова статистика наведена як медіана з міжквартильним розмахом – Me [Q₂₅; Q₇₅], оскільки параметри мали розподіл, що відрізняється від нормального. Вірогідність відмінностей порівнюваних величин визначали за критерієм Манна-Уїтні. Усі тести були двобічними. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконали, використовуючи коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати

Референтні значення показника ІФР-1 за даними виробника: 18–19 років – 141,0–483,0 нг/мл; 19–20 років – 127,0–424,0 нг/мл; 20–25 років – 116,0–358,0 нг/мл; 25–30 років – 117,0–329,0 нг/мл; 30–35 років – 115,0–307,0 нг/мл; 35–40 років – 109,0–284,0 нг/мл; 40–45 років – 101,0–267,0 нг/мл; 45–50 років – 94,0–252,0 нг/мл; 50–55 років – 87,0–238,0 нг/мл; 55–60 років – 81,0–225,0 нг/мл; 60–65 років – 75,0–212,0 нг/мл; 65–70 років – 69,0–200,0 нг/мл.

Під час надходження у стаціонар у пацієнтів групи порівняння рівень ІФР-1 у сироватці крові був значно нижчим за референтні значення та становив 7,08 (5,44; 8,73) нг/мл. У хворих основної групи рівень ІФР-1 у сироватці крові дорівнював 5,09 (4,08; 7,81) нг/мл, що менше в 1,4 раза ($p < 0,01$), ніж у групі порівняння.

Показник ІМТ у хворих основної групи був нижчим на 13 % (18,1 (16,8; 21,2) кг/м² проти 20,8 (18,9; 23,0) кг/м²; $p < 0,01$).

Основну групу поділили на 2 групи залежно від ІМТ: основна група 1 – 26 хворих з ІМТ $\leq 18,1$ кг/м², основна група 2 – 26 хворих з ІМТ $> 18,1$ кг/м².

Вивчаючи зміни рівня ІФР-1 у сироватці крові в паліативних хворих на ХРТБ залежно від маси тіла (рис. 1), встановили: в основній групі 1 рівень ІФР-1 у сироватці крові дорівнював 4,04 (2,38; 4,51) нг/мл, що вірогідно нижче у 1,9 раза, ніж у хворих основної групи 2; в 1,7 раза менше, ніж у групі порівняння (7,83 (6,27; 8,50) нг/мл та 7,08 (5,44; 8,73) нг/мл відповідно), $p < 0,05$. ІМТ в основній групі 1 становив 16,8 (16,0; 17,2) кг/м², що в 1,2 раза менше, ніж у групі порівняння та в основній групі 2 (20,8 (18,9; 23,0) кг/м² та 21,2 (19,8; 22,0) кг/м² відповідно; $p < 0,05$).

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками ІФР-1 у сироватці крові та ІМТ дав змогу встановити, що в паліативних хворих на ХРТБ зниження рівня ІФР-1 у

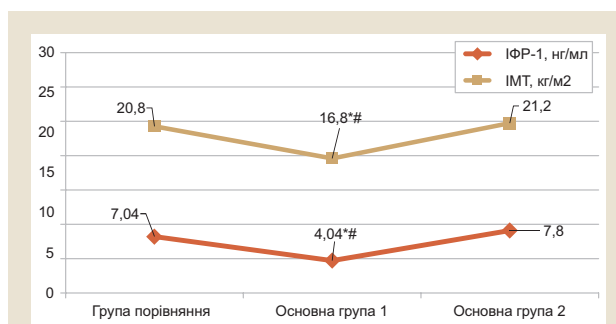


Рис. 1. Показники ІФР-1 у сироватці крові та ІМТ у хворих на ХРТБ легень, які перебували на паліативному лікуванні, залежно від маси тіла, Me [Q₂₅; Q₇₅].

*: вірогідна відмінність показника між групою порівняння та основною групою 1 ($p < 0,05$); *: достовірна відмінність показника між групою порівняння та основною групою 2 ($p < 0,05$); #: вірогідна відмінність показника між основними групами ($p < 0,05$).

сироватці крові вірогідно прямо залежало від зниження ІМТ: в основній групі 1 ($r = 0,91$; $p = 0,001$) та в основній групі 2 ($r = 0,97$; $p = 0,001$).

Обговорення

Дані кореляційного аналізу щодо вірогідної прямої залежності зниження рівня ІФР-1 у сироватці крові від зниження ІМТ у паліативних хворих на ХРТБ легень підтверджують дані фахової літератури [4].

Результати дослідження свідчать про важливу роль зниження рівня ІФР-1 у сироватці крові в розвитку кахексії у хворих на ХРТБ легень, які перебувають на паліативному лікуванні. Тому визначення рівня цього показника в паліативних хворих на ХРТБ легень при нормальній масі тіла дасть змогу своєчасно здійснити патогенетичну корекцію та сповільнити наростання, прогресування кахексії.

Висновки

1. У хворих на ХРТБ легень, які перебувають на паліативному лікуванні, визначили вірогідне зниження в 1,4 раза рівня ІФР-1 у сироватці крові порівняно з хворими на ХРТБ легень, які отримують антимікобактеріальне лікування. У паліативних хворих на ХРТБ легень з індексом маси тіла $\leq 18,1$ кг/м² рівень ІФР-1 у сироватці крові вірогідно нижчий у 1,9 раза порівняно з хворими з індексом маси тіла $> 18,1$ кг/м².

2. У паліативних хворих на ХРТБ зниження рівня ІФР-1 у сироватці крові вірогідно прямо залежить від зниження індексу маси тіла.

3. Показник ІФР-1 у сироватці крові можна використовувати як ранній маркер наростання та прогресування кахексії.

Перспективи подальших досліджень. Розробка патогенетичної терапії корекції рівня ІФР-1 у сироватці крові у хворих на ХРТБ легень, які перебувають на

паліативному лікуванні, що забезпечить сповільнення наростання та прогресування кахексії, а отже підвищить якість і подовжить тривалість життя цих пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Худяков Г. В., аспірант каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Худяков Г. В., аспирант каф. фтизиатрии и пульмонологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Khudiakov H. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Потеря массы тела и кахексия / П. Г. Кравчун, Л. А. Лапшина, В. И. Золотайкина, Е. Ю. Борзова // *Новости медицины и фармации*. – 2015. – №6(535). – С. 22–27.
- [2] Разнатовская Е. Н. Анализ причин смерти больных химиорезистентным туберкулезом легких / Е. Н. Разнатовская // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2013. – №2(05). – С. 29–39.
- [3] Гарматина О. Ю. Инсулиноподобный фактор роста-1: нейрофизиологические аспекты / О. Ю. Гарматина // *Медицина гідрологія та реабілітація*. – 2015. – Т. 13. – №1–3. – С. 67–71.

- [4] Геннадиник А. Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции и клеточного обновления в процессах старения / А. Г. Геннадиник, А. А. Неллаева // *Ожирение и метаболизм*. – 2010. – №2. – С. 10–15.
- [5] Україна. МОЗ. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз : наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. №620. – 171 с.

References

- [1] Kravchun, P. G., Lapshina, L. A., Zolotajkina, V. I., & Borzova E. Yu. (2015). *Poterja massy tela i kakheksiya* [Loss of body weight and cachexia]. *Novosti mediciny i farmacii*, 6(535), 22–27 [in Russian].
- [2] Raznatovskaya, E. N. (2013). *Analiz prichin smerti bol'nykh khimiorезistentnym tuberkulezom legkih* [Analysis of causes of death in patients with resistant pulmonary tuberculosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, 2(05), 29–39. [in Russian].
- [3] Harmatina, O. Yu. (2015). *Insulinopodobnyj faktor rosta-1: nejrofiziologicheskie aspekty* [Insulin like growth factor-1: neurophysiological aspects]. *Medychna hidrologiia ta reabilitatsiia*, 13(1–3), 67–71. [in Russian].
- [4] Gennadinik, A. G., & Nellaeva, A. A. (2010). *Rol' insulinopodobnogo faktora rosta-1 v metabolizme, regulyacii i kletocnogo obnovleniya v processakh stareniya* [The role of insulin-like growth factor-1 in metabolism, regulation and cellular renewal in the aging process]. *Ozhirenie i metabolizm*, 2, 10–15. [in Russian].
- [5] Ukraina. MOZ. (2014). *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym. Tuberkuloz: nakaz MOZ Ukrainy vid 31.12.2014 r. №620* [Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults «Tuberculosis». Order of the Ministry of Health of Ukraine from September 04, 2014 №620]. [in Ukrainian].



Перспективний розвиток правової освіти у сфері охорони здоров'я як гарантія реалізації медичної реформи в Україні

М. А. Аніщенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідити правові питання та проблеми необхідності професійного розвитку працівників сфери охорони здоров'я в напрямі формування правових компетентностей у контексті здійснення медичної реформи в Україні, окреслити перспективні шляхи розвитку правової освіти у сфері охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Нормативно-правова база України, методи аналізу, синтезу, порівняльно-правовий і структурно-функціональний.

Результати. Питання необхідності дальшого розвитку правової освіти працівників сфери охорони здоров'я випливають з детального аналізу нормативно-правових актів України, що регулюють медичну та фармацевтичну діяльність, зокрема Конституції України, Кримінального кодексу України, Кодексу України про адміністративні правопорушення, Законів України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я», «Про запобігання корупції», постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку проведення конкурсу на зайняття посади керівника державного, комунального закладу охорони здоров'я», наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31.10.2018 р. № 1977 «Про внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я» та багатьох інших. Органам державної влади, науковцям, освітянам, медичній, фармацевтичній та пацієнтській громадськості потрібно осмислити процеси сучасної трансформації сфери охорони здоров'я, її правового регулювання та пов'язаного з цим інноваційного підходу до матриці компетенцій сучасного працівника охорони здоров'я, виробити уніфікований підхід до розвитку методів і форм правової освіти у сфері охорони здоров'я.

Висновки. Для підвищення ефективності правової освіти необхідно розробити та затвердити постановою Кабінету Міністрів України загальнодержавну концепцію розвитку правової освіти у сфері охорони здоров'я, що охоплюватиме всіх суб'єктів правовідносин у сфері охорони здоров'я, включаючи органи державної влади, місцевого самоврядування, передбачати розвиток кафедр і викладання дисциплін фармацевтико-правового та медико-правового спрямування не тільки в медичних і фармацевтичних, але і юридичних закладах вищої освіти; вагому правову компоненту підготовки управлінських кадрів охорони здоров'я за магістерськими програмами; обов'язкову компоненту медико-правової та фармацевтико-правової освіти для професіоналів і фахівців сфери охорони здоров'я різних рівнів і спеціальностей. Антикорупційна освіта в рамках безперервного професійного розвитку фахівців має бути обов'язковим окремим напрямом правової освіти.

Перспективное развитие правового образования в сфере здравоохранения как гарантия реализации медицинской реформы в Украине

М. А. Анищенко

Цель работы – исследовать правовые вопросы и проблемы необходимости профессионального развития работников сферы здравоохранения в направлении формирования правовых компетентностей в контексте осуществления медицинской реформы в Украине, определить перспективные пути развития правового образования в сфере здравоохранения.

Материалы и методы. Нормативно-правовая база Украины, методы анализа, синтеза, сравнительно-правовой и структурно-функциональные методы.

Результаты. Вопросы о необходимости дальнейшего развития правового образования работников сферы здравоохранения вытекают из детального анализа нормативно-правовых актов Украины, регулирующих медицинскую и фармацевтическую деятельность, в частности Конституции Украины, Уголовного кодекса Украины, Кодекса Украины об административных правонарушениях, Законов Украины «Основах законодательства Украины о здравоохранении», «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения», «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Украины относительно усовершенствования законодательства по вопросам деятельности учреждений здравоохранения», «О предотвращении коррупции», постановления Кабинета Министров Украины «Об утверждении Порядка проведения конкурса на занятие должности руководителя государственного, коммунального учреждения здравоохранения», приказа Министерства здравоохранения Украины

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159137>

УДК: 378:34]:[614.2:005.591.4]
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159137

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 67–73

Ключові слова: медичне законодавство, медична компетентність населення.

E-mail: AMAkpu@ukr.net

Надійшла до редакції: 08.01.2019 // Після доопрацювання: 14.01.2019 // Прийнято до друку: 22.01.2019

от 31.10.2018 № 1977 «О внесении изменений в Справочник квалификационных характеристик профессий работников. Выпуск 78 «Здравоохранение» и многих других. Органам государственной власти, научным работникам, педагогам, медицинской, фармацевтической и пациентской общественности нужно глубоко осмыслить процессы современной трансформации сферы здравоохранения, ее правового регулирования и связанного с этим инновационного подхода к матрице компетенций современного работника здравоохранения, выработать унифицированный подход к развитию методов и форм правового образования в сфере здравоохранения.

Выводы. Для повышения эффективности правового образования необходимо разработать и утвердить постановлением Кабинета Министров Украины общегосударственную концепцию развития правового образования в сфере здравоохранения, которая должна охватывать всех субъектов правоотношений в сфере здравоохранения, включая органы государственной власти и местного самоуправления, предусматривать развитие кафедр и преподавания дисциплин фармацевтико-правового и медико-правового направления не только в медицинских и фармацевтических, но и юридических учреждениях высшего образования; весомую правовую компоненту подготовки управленческих кадров здравоохранения по магистерским программам; обязательную компоненту медико-правового и фармацевтико-правового образования для профессионалов и специалистов сферы здравоохранения различных уровней и специальностей. Антикоррупционное образование в рамках непрерывного профессионального развития специалистов должно быть обязательным отдельным направлением правового образования.

Ключевые слова: медицинское законодательство, медицинская компетентность населения.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 67–73

Prospective development of legal education in the field of health care as a guarantee of medical reform implementation in Ukraine

М. А. Anishchenko

The purpose of the research: explore legal issues and the need for professional growth of health care workers towards the formation of legal competencies in the context of medical reform in Ukraine, identify promising ways for the development of legal education in health care.

Materials and methods. Normative-legal base of Ukraine, method of analysis, method of synthesis, comparative-legal and structural-functional methods.

Results. The need for further development of legal education for healthcare workers stems from a detailed analysis of the regulatory and legal acts of Ukraine regulating medical and pharmaceutical activities, in particular, the Constitution of Ukraine, the Criminal Code of Ukraine, the Code of Ukraine on Administrative Offenses, the Laws of Ukraine “Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care”, “On State Financial Guarantees of Medical Care of the Population”, “On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine regarding the improvement of legislation on the activities of health care institutions”, “On the prevention of corruption”, the decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine “On approval of the competition for the position of head of state, municipal health care institutions”, order of the Ministry of Health of Ukraine from 31.10.2018 № 1977 “On Amendments to the Handbook of qualification characteristics of workers occupations”. Issue 78 “Health” and many others. Societies of public authorities, researchers, educators, medical, pharmaceutical workers and patients need to comprehend deeply the processes of modern transformation in the health sector, its legal regulation and the associated innovative approach to the competence matrix of the modern health worker, to develop a unified approach to the development of methods and forms of legal education in health care.

Conclusions. In order to improve the effectiveness of legal education, it is necessary to develop and approve by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine the National Concept for the Development of Legal Education in Healthcare, which should cover all subjects of legal relations in health care, including public authorities and local government, to provide the development of departments and pharmaceutical-legal and medical-legal teaching not only in medical and pharmaceutical, but also legal higher education institutions; a significant legal component of the training of health managers in master’s programs; a mandatory component of medical, pharmaceutical and legal education for professionals and specialists in the field of health care at various levels and specialties. Anti-corruption education in the framework of continuing professional development of specialists should be a mandatory separate area of legal education.

Key words: medical legislation, health literacy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 67–73

Перманентні зміни суспільства та держави продукують невідворотні процеси трансформації різних сфер соціального буття, зокрема такої важливої сфери, як охорона здоров'я. Адже процес побудови демократичної соціальної правової держави має охоплювати і сферу охорони здоров'я, яскравим прикладом якого є проведення сучасного етапу медичної реформи в Україні за принципом «гроші ходять за пацієнтом». Названі трансформаційно-реформістські процеси потребують інноваційних підходів до підготовки кадрового потенціалу у сфері охорони здоров'я, зокрема інтенсифікації та поглибленню правової освіти, особливо на післядипломному етапі професійного розвитку та підготовки фахівців.

Питання правової освіти у сфері охорони здоров'я у своїх наукових працях розглядали такі відомі українські та закордонні вчені, як Ю. Колесник, Ю. Вороненко, Я. Радиш, В. Туманський, З. Лашкул, С. Стеценко, В. Пашков, І. Сенюта, С. Агівець, І. Алексеева, О. Алексеев, Р. Гревцова, Е. Дангас, С. Кузьмін, С. Антонов, Р. Розкальниць, С. Пустовіт, А. Єгоренков, І. Демченко та інші. Однак сфера охорони здоров'я піддається перманентним реформам, кваліфікаційні вимоги до медичного персоналу та інших працівників галузі змінюються, потребують нових, у тому числі правових компетентностей, що зумовлені новими світовими тенденціями постійного розвитку інститутів демократичної правової держави та громадянського суспільства.

Мета роботи

Дослідити правові питання та проблеми професійного розвитку працівників сфери охорони здоров'я в контексті здійснення медичної реформи в Україні, окреслити перспективні шляхи розвитку правової освіти у сфері охорони здоров'я.

Матеріали і методи дослідження

Нормативно-правова база України, методи аналізу, синтезу, порівняльно-правовий і структурно-функціональний методи.

Результати та їх обговорення

Складно не погодитись із думкою Ю. Вороненка та О. Шекери, які відзначають, що навчання лікарів правовим аспектам діяльності стало обов'язковою важливою складовою частиною загальної підготовки лікаря, коли без знання правових норм, що регулюють професійну медичну діяльність, лікар неспроможний на належному рівні виконувати свої службові обов'язки, тому питання підвищення рівня правових знань медиків нині є дуже актуальним. Тому є нагальна необхідність набуття фахівцями галузі охорони здоров'я знань із медичного права як на додипломному, так і на післядипломному рівні [1].

Реформа фінансування закладів охорони здоров'я спричиняє зміни в управлінні медичними закладами, що стають автономними, реорганізуються в казенні чи комунальні підприємства, котрі мають право самостійно визначати заробітну плату медичних працівників, затверджувати штатний розклад, мати рахунки в установах банків, отримувати кошти за державною програмою медичних гарантій від Національної служби здоров'я, користуватися іншими правами.

Автономізація закладів охорони здоров'я, медична реформа поставили дуже багато правових питань перед трудовими колективами лікарняних закладів, які має вирішувати передусім адміністративний персонал. Це питання щодо оподаткування прибутку некомерційних комунальних (або казенних) підприємств, питання співоплати, нова правова регламентація платних послуг, новий порядок виплати заробітних плат медичним працівникам, співробітництва з іншими закладами охорони здоров'я та фізичними особами-підприємцями, які здійснюють діяльність із медичної практики, впровадження електронної системи охорони здоров'я тощо. Зауважимо, що цей перелік проблематичних питань не є вичерпним.

Новий порядок проведення конкурсу на зайняття посади керівника державного, комунального закладу охорони здоров'я затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2017 р. № 1094. До складу конкурсної комісії входять у рівній кількості:

- представники органу управління;
- представники трудового колективу відповідного закладу, які обрані на загальних зборах трудового колективу;

– представники громадської ради органу управління або особи (за згодою), делеговані громадськими об'єднаннями з питань захисту інтересів громадян у сфері охорони здоров'я та/або у сфері запобігання корупції та антикорупційної діяльності (за умови реєстрації таких громадських об'єднань не менш як за 2 роки до дати рішення про проведення конкурсу) та погоджені громадською радою при органі управління – по одній особі від кожного громадського об'єднання.

Серед документів, що подаються на конкурс претендентами на посаду, має бути конкурсна пропозиція. Конкурсна пропозиція може містити проект плану розвитку закладу на середньострокову перспективу (3–5 років), в якому передбачені:

- план реформування закладу протягом одного року;
- заходи з виконання завдань закладу та результати аналізу можливих ризиків, пропозиції з поліпшення економічних, фінансових показників закладу, підвищення ефективності його діяльності, запобігання корупції;
- пропозиції щодо залучення інвестицій для розвитку закладу;
- пропозиції (відомості) щодо очікуваної динаміки поліпшення основних показників діяльності закладу [2].

Новації в законодавстві передбачають створення спостережних рад з обов'язковим залученням представників громадськості при державних і комунальних закладах охорони здоров'я, що надають медичну допомогу вторинного та третинного рівнів, з якими головними розпорядниками бюджетних коштів укладені договори про медичне обслуговування населення. Спостережні ради розглядають питання, зокрема щодо дотримання прав і забезпечення безпеки пацієнтів, додержання вимог законодавства при здійсненні медичного обслуговування населення закладом охорони здоров'я, фінансово-господарської діяльності закладу охорони здоров'я. Також при закладах охорони здоров'я для сприяння їхній діяльності можуть утворюватися опікунські ради, до складу яких (за їхньою згодою) можуть включатися благодійники, представники громадськості та громадських об'єднань, благодійних, релігійних організацій, органів місцевого самоврядування, засобів масової інформації, волонтери та інші. Рішення про створення опікунської ради при закладі охорони здоров'я та положення про неї затверджуються наказом керівника закладу охорони здоров'я або уповноваженого органу [3].

Крім цього, для організації оцінювання якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування при закладах охорони здоров'я утворюються медичні ради.

Основними функціями медичної ради закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) є розгляд питань і надання пропозицій керівництву ЗОЗ щодо безперервного підвищення професійного рівня спеціалістів ЗОЗ, забезпечення прав і безпеки пацієнтів, динаміки показників діяльності ЗОЗ, його структурних підрозділів і клінічних індикаторів якості надання медичної допомоги, випадків смерті, повторної госпіталізації з одним і тим самим захворюванням протягом року, розбіжності діагнозів, скарг пацієнтів або їхніх близьких осіб [4].

Нові економічні та правові реалії управління закладами охорони здоров'я вимагають від керівників цих закладів суттєво розширювати матрицю своїх компетентностей, особливо в бік правової освіти.

Основна проблема полягає в тому, що нині всі функції – адміністративні та медичні – в українських медзакладах виконує головний лікар. Це величезний масив праці, який у багатьох розвинених країнах світу виконують два фахівці – генеральний директор займається ключовими адміністративними питаннями, а медичний директор керує медичними процесами. Такі кадрові рішення вже десятки років ефективно діють у всьому світі, зокрема в багатьох країнах Європейського Союзу [5].

Міністерством охорони здоров'я України 31.10.2018 року видано наказ № 1977, яким затверджено Зміни до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я» (далі – Зміни). Зокрема, цими Змінами виключено кваліфікаційні характеристики таких посад для нових призначень після 01 січня 2019 року: головний лікар лікувально-профілактичного закладу; головний лікар обласної, центральної міської, міської, центральної районної та районної лікарень; заступник головного лікаря обласної, центральної міської, міської, центральної районної та районної лікарень; заступник головного лікаря з медсестринства. Натомість введено кваліфікаційні характеристики таких нових посад: генеральний директор (директор) / начальник (завідувач) закладу охорони здоров'я, заступник генерального директора (директора) / начальника (завідувача) закладу охорони здоров'я, медичний директор.

Як свідчить аналіз Змін, здобувачі цих посад повинні мати значний обсяг правових компетентностей. Зокрема, генеральний директор (директор) / начальник (завідувач) закладу охорони здоров'я повинен знати Конституцію України, закони, постанови, укази, розпорядження, рішення та інші нормативно-правові акти органів державної влади та місцевого самоврядування, що регулюють порядок діяльності закладу охорони здоров'я; податкове та екологічне законодавство; порядок укладення та виконання господарських і фінансових договорів, галузевих тарифних угод, колективних договорів і регулювання соціально-трудова відносин; трудове законодавство. Освітні вимоги до посади: до 01 січня 2022 року – вища освіта за ступенем магістра спеціальності галузі знань «Управління та адміністрування» або «Публічне управління та адміністрування», або «Право», або «Соціальні та поведінкові науки», або «Гуманітарні науки», або «Охорона здоров'я» та за спеціалізацією «Організація і управління охороною здоров'я». З 01 січня 2022 року – вища освіта за ступенем магістра спеціальності галузі знань «Управління та адміністрування» або «Публічне управління та адміністрування», або «Охорона здоров'я», або «Право», або «Соціальні та поведінкові науки», або «Гуманітарні науки». У разі неуправлінської освіти вимагається також наявність вищої освіти (магістерський рівень) у галузі знань «Управління та адміністрування» або «Публічне управління та адміністрування» (крім

керівників закладів охорони здоров'я, які надають тільки первинну медичну допомогу) [6].

Заступник генерального директора (директора) / начальника (завідувача) закладу охорони здоров'я повинен знати Конституцію України, чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують діяльність закладів охорони здоров'я, трудове законодавство, організацію фінансово-економічної діяльності закладів охорони здоров'я; нормативні акти щодо професійного розвитку працівників. Освіта – вища за ступенем магістра спеціальності галузі знань «Управління та адміністрування» або «Публічне управління та адміністрування», або «Право», або за спеціальністю «Економіка» галузі знань «Соціальні та поведінкові науки» [6].

Медичний директор повинен знати Конституцію України, чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують діяльність закладів охорони здоров'я, трудове законодавство, концептуальні документи щодо розвитку охорони здоров'я населення України; основи міжнародного та європейського законодавства з питань охорони здоров'я; практику застосування законодавства в межах своєї компетенції; нормативні акти щодо професійного розвитку працівників, зокрема підготовки, підвищення кваліфікації та атестації медичних працівників. Освіта – вища за ступенем магістра та спеціальністю галузі знань «Охорона здоров'я» з наступною спеціалізацією з «Організації і управління охороною здоров'я» [6].

Отже, відповідно до нових вимог претенденти на названі посади повинні мати чималий обсяг правових компетентностей, відповідно до них має бути створено Концепцію підготовки керівних кадрів закладів охорони здоров'я. У таких умовах велика увага в державі має приділятися правовим аспектам медицини, розвитку медичного права як науки та навчальної дисципліни, створенню мережі кафедр медичного та фармацевтичного права по всій країні. На нашу думку, під час підготовки керівних кадрів закладів охорони здоров'я варто врахувати специфіку керування саме медичним закладом, а тому необхідно розробити оптимальну освітню програму (спеціалізацію) «Управління закладом охорони здоров'я» в межах спеціальності «073 Менеджмент» галузі знань «07 Управління та адміністрування» (оскільки інші спеціальності цієї галузі знань є суто економічними) та/або в межах спеціальності «281 Публічне управління та адміністрування» галузі знань «28 Публічне управління та адміністрування». Магістратуру за цією спеціальністю та освітньою програмою з успіхом можуть ліцензувати вищі медичні навчальні заклади та заклади післядипломної медичної освіти системи Міністерства охорони здоров'я України, бо саме в цих закладах викладається медичне право та економіка охорони здоров'я, в багатьох із них є кафедри організації охорони здоров'я, вищі мають постійні та нерозривні зв'язки з закладами охорони здоров'я.

Правові компоненти освітньої програми «Управління закладом охорони здоров'я» повинні мати достатньо

велику питому вагу. Виходячи з кваліфікаційних характеристик, правовими дисциплінами цієї програми мають бути «Медичне право України» (поглиблений курс), «Податкове право», «Екологічне право», «Господарсько-правові та фінансові договори», «Трудові правовідносини в закладах охорони здоров'я», «Основи міжнародного та європейського законодавства з питань охорони здоров'я», «Юридична відповідальність у сфері охорони здоров'я» тощо. На факультетах післядипломної освіти доцільно також організувати курси з підвищення кваліфікації для керівників закладів охорони здоров'я (зі значною правовою компонентою), юристів системи охорони здоров'я.

Нові сучасні вимоги до посади начальника (завідувача, керівника) структурного підрозділу закладу охорони здоров'я включають і правові компетентності. Так, начальник (завідувач, керівник) структурного підрозділу закладу охорони здоров'я повинен знати чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують діяльність закладів охорони здоров'я, трудове законодавство, нормативні акти щодо професійного розвитку працівників.

Крім того, за вимогами Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я», що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я від 29.03.2002 р. № 117 (зі змінами), правовими компетентностями мають бути наділені не тільки управлінські кадри закладів охорони здоров'я, але і професіонали з повною вищою медичною освітою, а також фахівці, що не мають повної вищої медичної освіти, професіонали з вищою немедичною освітою, які працюють у галузі охорони здоров'я. Так, лікар повинен знати основи чинного законодавства про охорону здоров'я та нормативно-правові акти, що регламентують діяльність органів управління та закладів охорони здоров'я; основи права в медицині; права, обов'язки та відповідальність лікаря. Так само сестра медична повинна знати чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують діяльність закладів охорони здоров'я; права, обов'язки та відповідальність сестри медичної [7]. Крім того, великий масив роботи щодо управління закладом охорони здоров'я полягає у правильній організації антикорупційної роботи в закладі. Такі питання є доволі специфічними та потребують серйозної спеціальної підготовки.

Так, відповідно до чинного антикорупційного законодавства України, в кожній бюджетній установі, підприємстві чи організації має бути створено уповноважену особу (підрозділ) з питань запобігання та виявлення корупції, яка має успішно функціонувати, дотримуючись передусім принципу прозорості у своїй діяльності (інформація про діяльність і контакти названих уповноважених осіб (підрозділів) має бути розміщена на офіційних сайтах відповідних організацій). На уповноважених осіб (підрозділи) покладається низка важливих функцій, зокрема роз'яснення працівникам антикорупційного законодавства, звернення до правоохоронних органів з

повідомленням про можливі випадки корупції, здійснення контролю щодо своєчасності подання декларацій осіб, які уповноважені на виконання функцій держави або місцевого самоврядування, повідомлення щодо недотримання вимог фінансового контролю посадовими особами до Національного агентства з питань запобігання корупції тощо.

Крім того, відповідно до ч. 2 ст. 62 Закону України «Про запобігання корупції», керівник, засновники (учасники) юридичної особи забезпечують регулярне оцінювання корупційних ризиків в її діяльності та здійснюють відповідні антикорупційні заходи [8].

У умовах медичної реформи, за інформацією МОЗ України, громадяни рідше дають хабарі: у жовтні 2018 року 7 % «віддячували» в кишеню лікарю, у червні 2018 – 15 %, а в серпні 2017 року – 20 %. Таку саму тенденцію визначили щодо віддяки подарунком: якщо в червні 2018 року 27 % респондентів «дякували» лікарям і медсестрам подарунками, то в жовтні 2018 року – 14 % [9].

Питання належної правової освіти медичних працівників є дуже актуальним із позицій захисту прав самого медичного працівника. І, на наш погляд, має здійснюватися більш інтенсивно в порядку післядипломної освіти, індивідуального професійного розвитку медичного працівника. Для медиків, які прагнуть займатися управлінською діяльністю у сфері охорони здоров'я, правова освіта на післядипломному рівні професійної підготовки має бути поглибленою.

Висновки

1. Правові компетентності працівників, які зайняті у сфері охорони здоров'я, є нормативно визначеними та мають вагоме значення для якісного виконання ними своїх професійних обов'язків, захисту прав усіх учасників правовідносин у сфері охорони здоров'я. Особливу актуальність правова освіта у сфері охорони здоров'я набуває в умовах сучасної медичної реформи, що потребує додаткових правових знань таких категорій осіб: посадових осіб органів державної влади та місцевого самоврядування, які здійснюють публічне управління охороною здоров'я; управлінського персоналу закладів охорони здоров'я; лікарів; середнього медичного персоналу; інших професіоналів, які працюють у сфері охорони здоров'я (особливо юрисконсультів закладів охорони здоров'я); працівників судових і правоохоронних органів; адвокатів; пацієнтів. У таких умовах вважаємо за необхідне розробити та затвердити постановою Кабінету Міністрів України загальнодержавну концепцію розвитку правової освіти у сфері охорони здоров'я (далі – Концепція). До розроблення Концепції необхідно залучити представників науки медичного та фармацевтичного права, закладів вищої медичної та фармацевтичної освіти, закладів охорони здоров'я, органів публічного управління охороною здоров'я, працівників судових і правоохоронних органів, адвокатів та інших фахівців, представників пацієнтської громадськості.

2. Концепція має містити рекомендації щодо поступового створення та розвитку мережі кафедр медичного (та фармацевтичного) права та викладання медичного права не тільки в закладах вищої освіти системи Міністерства охорони здоров'я України, але й у вишах Міністерства освіти і науки України (що готують юристів і державних управлінців).

3. Концепція має передбачити обов'язкову правову компоненту (медичне та фармацевтичне право) професійного розвитку працівників у межах післядипломної освіти для таких категорій: посадових осіб органів державної влади та місцевого самоврядування, які здійснюють публічне управління охороною здоров'я; управлінського персоналу закладів охорони здоров'я; лікарів; середнього медичного персоналу; інших професіоналів, які працюють у сфері охорони здоров'я (особливо юрисконсультів закладів охорони здоров'я); працівників судових і правоохоронних органів; адвокатів.

4. Концепцією визначається порядок підготовки управлінських кадрів закладів охорони здоров'я в магістратурі освітня програма (спеціалізація) «Управління закладом охорони здоров'я» в межах спеціальності «073 Менеджмент» галузі знань «07 Управління та адміністрування» або в межах спеціальності «281 Публічне управління та адміністрування» галузі знань «28 Публічне управління та адміністрування», враховуючи чималу правову компоненту навчального плану підготовки магістрів. Так, мають обов'язково бути враховані такі дисципліни, як «Медичне право України» (поглиблений курс), «Податкове право», «Екологічне право», «Господарсько-правові та фінансові договори», «Трудові правовідносини в закладах охорони здоров'я», «Основи міжнародного та європейського законодавства з питань охорони здоров'я», «Юридична відповідальність у сфері охорони здоров'я», «Антикорупційна діяльність закладу охорони здоров'я».

5. Концепція має обов'язково передбачати антикорупційну освіту як особливий напрям правової освіти у сфері охорони здоров'я в межах післядипломної освіти. Має бути розроблений курс тематичного удосконалення «Антикорупційна діяльність закладу охорони здоров'я», який рекомендувати уповноваженим особам закладів охорони здоров'я, юрисконсультам, управлінським кадрам, лікарям та іншим професіоналам і фахівцям сфери охорони здоров'я.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Аніщенко М. А., канд. юр. наук, старший викладач каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Анищенко М. А., канд. юр. наук, старший преподаватель каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Anishchenko M. A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Вороненко Ю. Правова освіченість медичних працівників як обов'язкова складова професійної підготовки / Ю. Вороненко, О. Шекера // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2013. – №22(4). – С. 160–165.
- [2] Про затвердження Порядку проведення конкурсу на зайняття посади керівника державного, комунального закладу охорони здоров'я: Постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2017 р. №1094 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1094-2017-n>.
- [3] Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я: Закон України від 06.04.2017 р. №2002-VIII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2002-19>.
- [4] Положення про медичну раду закладу охорони здоров'я: затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.02.2016 р. №69 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0287-16>.
- [5] Тепер офіційно: функції керівника медзакладу розділили на управлінські і медичні [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.health-loda.gov.ua/ukr/news/moznews/7561.html>.
- [6] Зміни до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я»: затверджені наказом МОЗ України від 31.10.2018 р. №1977 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/uploads/1/8293-dn_20181031_1977_dod.pdf
- [7] Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я»: затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.03.2002 р. №117 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va117282-02>
- [8] Про запобігання корупції: Закон України від 14.10.2014 р. №1700-VII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18#n649>
- [9] Свій лікар, менше корупції і більше ліків: Як змінилась охорона здоров'я за 2018 рік [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua/article/news/svij-likar-menshe-korupcii-i-bilshe-likiv-jak-zminilas-ohorona-zdorov%E2%80%99ja-za-2018-rik>

References

- [1] Voronenko, Yu., & Shekera, O. (2013) Pravova osvichenist medychnykh pratsivnykiv yak obov'iazkova skladova profesiinoi pidhotovky [Legal education of medical workers as a compulsory component of vocational training]. *Zbimyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*, 22(4), 160–165. [in Ukrainian].
- [2] (2017) *Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia konkursu na zainiattia posady kerivnyka derzhavnoho, komunalnoho zakladu okhorony zdorovia: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27.12.2017 roku №1094*. [About the approval of the procedure for holding a competition for the position of head of the state and municipal health care institutions: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine from December 27, 2017 №1094]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1094-2017-n> [in Ukrainian].
- [3] (2017) *Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo udoskonalennia zakonodavstva z pytan dialnosti zakladiv okhorony zdorovia: Zakon Ukrainy vid 06.04.2017 roku №2002-VIII* [On amendments to certain legislative acts of Ukraine on improvement of legislation on issues of activity of health care institutions: Law of Ukraine from April 6, 2017 №2002-VIII]. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2002-19> [in Ukrainian].
- [4] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2016) *Polozhennia pro medychnu radu zakladu okhorony zdorovia, zatverdzheno nakazom Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 05.02.2016 roku №69* [The provisions of the medical council of the health care institution, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine from May 2, 2016 №69]. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0287-16> [in Ukrainian].

- [5] (2018) *Teper ofitsiino: funktsii kerivnyka medzkladu rozdilyly na upravliński i medychni. [Now officially: the functions of the head of a medical institution were divided into managerial and medical]*. Retrieved from <http://www.health-loda.gov.ua/ukr/news/moznews/7561.html> [in Ukrainian].
- [6] (2018) *Zminy do Dovidnyka kvalifikatsiinykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv. Vypusk 78 «Okhorona zdorovia», zatverdzeni nakazom MOZ Ukrainy vid 31.10.2018 roku №1977 [Changes to the Directory of qualification characteristics of occupations of workers. Issue 78 «Health», approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine from October 31, 2018 №1977]*. Retrieved from http://moz.gov.ua/uploads/1/8293-dn_20181031_1977_dod.pdf [in Ukrainian].
- [7] (2002) *Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy (2002) Dovidnyk kvalifikatsiinykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv. Vypusk 78 «Okhorona zdorovia», zatvedzheno nakazom Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 29.03.2002 roku №117 [Directory of qualification characteristics of occupations of workers. Issue 78 «Healthcare», entrenched by the order of the Ministry of Health of Ukraine from March 29, 2002 №117]*. Retrieved from <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va117282-02> [in Ukrainian].
- [8] (2014) *Pro zapobihannia koruptsii: Zakon Ukrainy vid 14.10.2014 roku №1700-VII [On Prevention of Corruption: Law of Ukraine from October 14, 2014 №1700-VII]*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1700-18#n649> [in Ukrainian].
- [9] (2018) *Svij likar, menshe koruptsii i bilshе likiv: Yak zminylas okhorona zdorovia za 2018 rik [Your doctor, less corruption and more medicine: How has the healthcare changed in 2018]*. Retrieved from <http://moz.gov.ua/article/news/svij-likar-menshe-korupcii-i-bilshе-likiv-jak-zminilas-okhorona-zdorov%2%80%99ja-za-2018-rik> [in Ukrainian].



Кабінет Міністрів України як суб'єкт правовідносин юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері

О. Г. Алексеев

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідження з позицій фармацевтичного права правового статусу органів центральної виконавчої влади як суб'єктів правовідносин юридичної відповідальності, що виникають у фармацевтичній сфері України.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження є сучасна нормативно-правова база, що регламентує діяльність центральних органів виконавчої влади, які здійснюють регуляторний вплив на діяльність учасників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. Використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Висновки. Кабінет Міністрів України (КМУ) є одним з учасників правовідносин у сфері охорони здоров'я та фармацевтичному секторі зокрема. З іншого боку, КМУ є одним із головних регуляторів таких правовідносин і має суттєвий вплив як на загальну державну політику у сфері охорони здоров'я, так і на поведінку окремих учасників у фармацевтичній галузі. Враховуючи це, питання юридичної відповідальності уряду як колегіального органу загалом, так і окремих його членів зокрема є дуже важливим та актуальним.

Кабинет Министров Украины как субъект правоотношений юридической ответственности в фармацевтической сфере

А. Г. Алексеев

Цель работы – исследование с позиций фармацевтического права правового статуса органов центральной исполнительной власти как субъектов правоотношений юридической ответственности, возникающих в фармацевтической сфере Украины.

Материалы и методы. Материал исследования – современная нормативно-правовая база, регламентирующая деятельность центральных органов исполнительной власти, осуществляющих регуляторное влияние на деятельность участников фармацевтического сектора отрасли здравоохранения. В течение работы использовали методы информационного поиска, анализа, систематизации и обобщения.

Выводы. Кабинет Министров Украины (КМУ) – один из участников правоотношений в сфере здравоохранения и фармацевтического секторе в частности. С другой стороны, КМУ является одним из главных регуляторов таких правоотношений и имеет существенное влияние как на общую государственную политику в сфере здравоохранения, так и на поведение отдельных участников в фармацевтической отрасли. Учитывая это, вопрос юридической ответственности правительства как коллегиального органа вообще, так и отдельных его членов в частности – очень важен и актуален.

Ключевые слова: юридическая ответственность, фармацевтический сектор, органы государственной власти.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 74–77

The Cabinet of Ministers of Ukraine as a subject of legal relationships of legal responsibility in the pharmaceutical sphere

О. Н. Aleksieiev

The aim of work is research of legal status of central executive authorities as subjects of legal relations of legal responsibility arising in the pharmaceutical sphere of Ukraine from the standpoint of pharmaceutical law.

Materials and methods. The research material is a modern regulatory and legal framework governing the activities of central executive bodies exercising regulatory influence on the activities of the participants in the pharmaceutical sector of the healthcare industry. During the work, information retrieval, analysis, systematization and generalization methods were used.

Results. The Cabinet of Ministers of Ukraine is one of the participants of legal relations in the field of healthcare and the pharmaceutical sector in particular. On the other hand, the CMU is one of the main regulators of such legal relations, and has a significant impact on the

ВІДОМОСТІ
ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159141>

УДК: 615.1:328.13]:340.111.5:34.03(477)
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159141

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 74–77

Ключові слова: юридична відповідальність, фармацевтичний сектор, органи державної влади.

E-mail: agagroup@ukr.net

Надійшла до редакції: 10.01.2019 // Після доопрацювання: 25.01.2019 // Прийнято до друку: 05.02.2019

general state policy in the field of health care, and on the behavior of individual participants in the pharmaceutical industry. Given this, the issue of the legal responsibility of the government, both a collegial body in general and its individual members in particular, is very important and relevant.

Key words: legal liability, pharmaceutical sector, state government.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 74–77

Мета роботи

Дослідження з позицій фармацевтичного права правового статусу органів центральної виконавчої влади як суб'єктів правовідносин юридичної відповідальності, що виникають у фармацевтичній сфері України.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалом дослідження є сучасна нормативно-правова база, що регламентує діяльність центральних органів виконавчої влади, які здійснюють регуляторний вплив на діяльність учасників фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. Протягом роботи використовували методи інформаційного пошуку, аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати

Досліджуючи питання юридичної відповідальності у фармацевтичній сфері, визначення основних груп суб'єктів названих правовідносин є дуже актуальним. Для повного розкриття цієї тематики вважаємо за необхідне дослідити загальнотеоретичні питання юридичної відповідальності органів публічної влади. Адже публічна влада – це сукупність органів як державної влади, так і місцевого самоврядування. На відміну від радянських часів, коли публічна влада ототожнювалась із владою державною, ті концептуальні зміни в політичному устрої нашої держави, що відбулись протягом останнього часу, дали можливість використовувати це поняття в ширшому сенсі, поєднуючи державні органи з органами місцевого самоврядування.

Відповідно до ст. 6 Конституції України державна влада у країні здійснюється на засадах її поділу на законодавчу, виконавчу та судову [1].

Виходячи з тематики дослідження, найбільший інтерес серед органів державної влади викликає виконавча влада, її органи та посадові особи. Водночас розуміємо, що законодавча та судова влада (як інші складові влади державної), здійснюючи великий вплив на регулювання фармацевтичного сектора, водночас не може за функціонально-компетентністю спрямованістю бути об'єктом дослідження в цій статті.

На нашу думку, таке дослідження є доречним та актуальним, адже ефективною та дійсно корисною суспільству буде тільки відповідальна влада, відповідальність якої офіційно закріплена в законодавстві. Така відповідальність реалізується та забезпечується у випадку здійснення владних повноважень прозоро й відкрито.

Аналізуючи правові підстави юридичної відповідальності названої групи суб'єктів, приходимо до висновку:

правовим підґрунтям, своєрідним базисом цієї відповідальності є конституційні норми. Так, відповідно до ст. 56 Основного закону кожен має право на відшкодування коштом держави чи органів місцевого самоврядування матеріальної та моральної шкоди, завданої незаконними рішеннями, діями чи бездіяльністю органів державної влади, органів місцевого самоврядування, посадових і службових осіб при здійсненні ними своїх повноважень [1].

Переходячи до аналізу правового статусу органів виконавчої влади як суб'єктів юридичної відповідальності, слід відзначити, що ця система являє собою сукупність функціонально поєднаних між собою інституцій, які мають різний ступінь впливу на практичні процеси, що відбуваються у сфері обігу лікарських засобів, мають різну динаміку деліктності, а отже піддані різному обсягу впливу юридичної відповідальності.

Система органів виконавчої влади є системою, до якої належать:

- а) Кабінет Міністрів України;
- б) центральні органи виконавчої влади;
- в) місцеві органи виконавчої влади.

Організація, повноваження та порядок діяльності кожної з цих складових виконавчої влади визначаються окремим законом. Як свідчить аналіз змісту названих актів, питанням відповідальності цих суб'єктів законодавець приділяє увагу, але вона відрізняється за своїми видами, ознаками, характером тощо.

Так, організацію діяльності Кабінету Міністрів України (КМУ) визначає закон України «Про Кабінет Міністрів України» [2].

КМУ як один із регуляторів правовідносин у фармацевтичному секторі має надзвичайно вагомий вплив на поведінку учасників таких відносин. Основні, базові напрями фармацевтичної діяльності (ліцензійні умови до суб'єктів господарювання у сфері обігу лікарських засобів, функціонування Національного переліку лікарських засобів, питання відшкодування вартості лікарських засобів тощо) регулюються саме відповідними постановами або розпорядженнями уряду та мають визначальне значення для ефективного функціонування не тільки галузі, але і сфери охорони здоров'я загалом.

Одним з основних повноважень КМУ є забезпечення проведення державної політики у сферах охорони здоров'я, санітарно-епідемічного благополуччя та доступності для громадян послуг медичних закладів.

КМУ є колегіальним органом та ухвалює рішення після обговорення питань на його засіданнях. Посади членів КМУ належать до політичних, на них не поширюється трудове законодавство та законодавство про державну службу.

Щодо відповідальності КМУ, то вона передбачена ст. 45 цитованого закону, згідно з якою усі члени уряду несуть солідарну відповідальність за результати діяльності. Кожен член уряду особисто несе відповідальність за стан справ у підпорядкованих йому сферах державного управління.

За вчинення правопорушень члени уряду несуть відповідальність відповідно до закону та можуть притягатись до дисциплінарної відповідальності [2].

Водночас, враховуючи чітку специфіку правового статусу КМУ, слід відзначити: більше для цього органу притаманна така відповідальність, як конституційно-правова, що має здебільшого політичний характер. Це підтверджується і вже наведеною нормою про належність посад членів уряду саме до політичних. На нашу думку, поняття конституційно-правової та політичної відповідальності не є тотожними.

Питанням з'ясування правової природи відповідальності уряду присвячено дуже багато уваги з боку представників теорії права, але водночас аналіз цих джерел свідчить, що нині немає єдиного підходу до визначення змісту та сутності відповідальності уряду. Вважаємо доцільним залишити за межами нашого дослідження питання щодо співвідношення політичної та конституційно-правової відповідальності уряду. Відзначимо тільки, що на тепер відсутні чіткі межі між названими правовим явищами. Деякі вчені відстоюють позиції тотожності політичної та конституційно-правової відповідальності [3], інші автори наполягають на відмінності та самостійності цих видів відповідальності [4].

У цьому випадку слушною є думка С. Г. Серьогіної, яка переконливо обґрунтовує доцільність розмежування відзначених видів відповідальності уряду, враховуючи саме їхню природу, підстави, наслідки. На думку науковця, конституційно-правову відповідальність треба розглядати та застосовувати винятково як негативну (ретроспективну), тобто тільки за делікти в конституційному праві [5]. Пащенко А. В. визначає конституційний делікт як діяння (дію або бездіяльність) учасника конституційних правовідносин, що порушує позитивний конституційний припис, відхиляється від моделі належної поведінки [6]. Вважаємо, що, виходячи з доктринальних підходів до юридичної відповідальності, наведену дефініцію А. В. Пащенка необхідно доповнити ознакою караності, тобто наявністю законодавчо закріпленої конституційно-правової відповідальності, що має вираз у певній групі специфічних санкцій. Специфічність у цьому випадку полягає у відмінності санкцій від інших видів юридичної відповідальності. Так, до них можна віднести відставку уряду або усунення з посади окремого члена уряду, визнання нормативно-правового акта неконституційним. Ткаченко Ю. В. вважає такими санкціями також дострокове реформування або розформування підконтрольного органу; обмеження, позбавлення спеціального статусу, тимчасову або повну заборону діяльності тощо [7].

Прикладами відповідальності членів уряду, до компетенції яких належать сфера охорони здоров'я та обіг лікарських засобів, є відставка міністра охорони здоров'я Іспанії Кармен Монтон [8]; американського міністра охорони здоров'я Томі Прайса [9]; міністра охорони здоров'я Латвії Гунтіса Белевича [10] та інших.

Типовими прикладами політичної відповідальності всього уряду у вигляді відставки є відставка урядів Словаччини (2018), Латвії (2016), Румунії (2015) та інших.

Висновки

На підставі здійсненого аналізу зробимо висновок, що Кабінет Міністрів України є одним з учасників правовідносин у сфері охорони здоров'я та фармацевтичному секторі зокрема. З іншого боку, КМУ є одним із головних регуляторів таких правовідносин та має суттєвий вплив як на загальну державну політику у сфері охорони здоров'я, так і на поведінку окремих учасників у фармацевтичній галузі. Враховуючи це, питання юридичної відповідальності уряду як колегіального органу загалом, так і окремих його членів зокрема є дуже важливим та актуальним.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Алексєєв О. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4947-4998

Сведения об авторе:

Алексєєв А. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Aleksieiev O. H., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Конституція України: Основний закон від 28.06.1996 р. // Відомості Верховної Ради. – 1996. – №3. – Ст. 141.
- [2] Про Кабінет Міністрів України : Закон України від 27.02.2014 р. // Голос України. – 2014. – №39.
- [3] Балан С.В. Співвідношення політичної та конституційно-правової відповідальності у здійсненні державної влади : дис. на здобуття наукового ступеня к.ю.н. : 23.00.02 / С.В. Балан ; НАН України; Інститут держави і права ім. В.М. Корецького; наук. кер. І.О. Кресіна. – К., 2007. – 198 с.
- [4] Кутафін О.Е. Предмет конституционного права / О.Е. Кутафін – М. : Юрист, 2001. – С. 395.
- [5] Серьогіна С.Г. Форма правління: питання конституційно-правової теорії та практики: монографія / С.Г. Серьогіна. – Х. : Право, 2011. – С. 448.
- [6] Пащенко А.В. Конституційний делікт як підстава конституційної відповідальності / А.В. Пащенко // Вісник Харківського національного університету внутрішніх справ. – 2001. – №13. – С. 125–130.
- [7] Ткаченко Ю.В. Конституційно-правова відповідальність як вид юридичної відповідальності / Ю.В. Ткаченко // Правова доктрина – основа формування правової системи держави : матеріали Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 20-річчю НАПрН України

та обговоренню п'ятитом. моногр. «Правова доктрина України» (м. Харків, 20–21 листопада 2013 р.) / Нац. акад. прав. наук України. – X., 2013. – С. 304–307.

- [8] Minister's resignation opens new crisis in Spanish govt: Associated Press: September 12, 2018.
- [9] Міністр охорони здоров'я США подав у відставку // Deutsche Welle. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: // <https://p.dw.com/p/2l0N>
- [10] Як це буває у «них»: через що європейські міністри йдуть у відставку // Укрінформ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.ukrinform.ua/rubric-world/2327156-ak-ce-buvae-u-nih-cerez-so-evropejski-ministri-jdut-u-vidstavki.html>

References

- [1] (1996) Konstytutsiia Ukrainy: Osnovnyi zakon vid 28 chervnia 1996 roku [The Constitution of Ukraine: Basic Law from June 28, 1996]. *Vidomosti Verkhovnoi Rady*, 3, 141. [in Ukrainian].
- [2] (2014) Pro Kabinet Ministriv Ukrainy: Zakon Ukrainy vid 27 liutoho 2016 roku [About the Office of Ministers of Ukraine: Law of Ukraine from February 27, 2014]. *Holos Ukrainy*, 39. [in Ukrainian].
- [3] Balan, S. V. (2007) *Spivvidnoshennia politychnoi ta konstytutsiino-pravovoi vidpovidalnosti u zdziisnenni derzhavnoi vlady* (Dis...kand. jurid. nauk) [Value of political and constitutional and legal responsibility in the implementation of state power Dr. jurid. sci. diss.] [in Ukrainian].
- [4] Kutafin, O. E. (2001) *Predmet konstitucionnogo prava [Subject of constitutional law]*. Moscow: Yurist. [in Russian].
- [5] Serohina, S. H. (2011) *Forma pravlinnia: pytannia konstytutsiino-pravovoi teorii ta praktyky* [Form of law: the power of constitutional law theory and practice]. Kharkiv: Pravo. [in Ukrainian].
- [6] Pashchenko, A. V. (2001) *Konstytutsiinyi delikt yak pidstava konstytutsiinoi vidpovidalnosti* [Konstitutsiynny delikt yak pidstava constitutional staging]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu vnutrishnikh sprav*, 13, 125–130. [in Ukrainian].
- [7] Tkachenko, Yu. V. (2013) *Konstytutsiino-pravova vidpovidalnist yak vyd yurydychnoi vidpovidalnosti* [Constitutional legal responsibility as a form of legal responsibility]. *Pravova doktryna – osnova formuvannia pravovoi systemy derzhavy* Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (P. 304–307). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [8] (2018) Minister's resignation opens new crisis in Spanish govt: Associated Press: September 12.
- [9] Ministr okhorony zdorovia SSHA podav u vidstavku. *Deutsche Welle*. Retrieved from <https://p.dw.com/p/2l0N>. [in Ukrainian].
- [10] Yak tse buvaie u «nykh»: cherez shcho yevropejski ministry idut u vidstavku. *Ukrinform*. Retrieved from <https://www.ukrinform.ua/rubric-world/2327156-ak-ce-buvae-u-nih-cerez-so-evropejski-ministri-jdut-u-vidstavki.html>. [in Ukrainian].



Methods of integrated assessment of professionally important socio-psychological characteristics of a specialist in pharmacy as a component of the creation of a patient-centered space

M. I. Harkusha, **O. I. Tykhonov**, R. V. Sahaidak-Nikitiuk*, N. V. Demchenko, O. S. Shpychak

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The article proposes a method for evaluating professionally important socio-psychological characteristics of a pharmacy specialist. To determine the level of development of socio-psychological characteristics, the feasibility of using integrated and integral indicators has been proved.

Materials and methods. To achieve the goal set in the study, the following methods were used: the method of generalization, grouping and logical analysis, economic and mathematical methods, namely the taxonomy method, which was used to calculate the complex social and psychological components of the level of development of professionally important characteristics of pharmacy specialists and their integral magnitude. The expert method was used to determine the components that make up the professionally important socio-psychological characteristics of pharmacy specialists.

The opinion of the respondents is justified, as evidenced by the concordance coefficient exceeding the established threshold value (0.75) and the Pearson criterion (the calculated value of which is higher than the table value taking into account the number of degrees of freedom). 995 pharmacy specialists from all regions of Ukraine participated in the survey.

Testing was used to assess the level of development of professionally important social and psychological characteristics of pharmacy specialists.

Results. On the basis of the conducted studies, it was proved that the complex indicator of the level of development of professionally important psychological qualities of a pharmacy specialist should include indicators of his psycho-emotional stability, volitional, moral and intellectual qualities.

A comprehensive indicator of the level of development of professionally important social qualities of a pharmacy specialist should include indicators of the level of his personal attitude, attitude towards people and work. The indicators included in the listed qualities were determined using the weighted average rank of each component and the level of development of the corresponding qualities determined on the basis of testing by pharmacy specialists. Then, using the taxonomic method, the integral indicator of the level of development of professionally important socio-psychological characteristics was calculated, depending on the size of which the pharmacists were divided into three groups. And on the basis of the separation of pharmacy specialists, the development of directions for the development or improvement of their professionally important socio-psychological characteristics is carried out.

Conclusions. The expediency of using complex and integral indicators for assessing the level of development of professionally important socio-psychological characteristics of pharmacists, calculated using the taxonomic method, has been proved.

Методика інтегрального оцінювання професійно важливих соціально-психологічних характеристик фахівця фармації як складової створення пацієнтоцентричного простору

M. I. Гаркуша, **O. I. Тихонов**, Р. В. Сагайдак-Нікітюк, Н. В. Демченко, О. С. Шпичак

Мета роботи – запропонувати методику оцінювання професійно важливих соціально-психологічних характеристик фахівця фармації; довести доцільність використання інтегрованих та інтегральних показників для визначення рівня розвитку соціально-психологічних характеристик.

Матеріали та методи. Для досягнення мети застосовували методи узагальнення, групування, логічного аналізу, економіко-математичні методи, як-от метод таксономії, за допомогою якого розраховували комплексні величини соціальної та психологічної складової рівня розвитку професійно важливих характеристик фахівців фармації та їхню інтегральну величину. Експертний метод використовували для визначення складових, які входять до складу професійно важливих соціально-психологічних характеристик фахівців фармації. Висновки респондентів є обґрунтованими, що доведено коефіцієнтом конкордації, який перевищує встановлене порогове значення (0,75), та критерієм Пірсона (розрахункова величина критерію вища за табличне значення, яке враховує число ступенів свободи). В опитуванні взяли участь 995 фахівців фармації з усіх регіонів України.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159147>

UDC: 615.014.2:615.453:615.214.2
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159147

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 78–83

Key words: evaluation research, professionalism, pharmacist, social psychology.

E-mail: sagaidak_rita@ukr.net

Received: 08.01.2019 // Revised: 16.01.2019 // Accepted: 21.01.2019

Тестування застосовували для оцінювання рівня розвитку професійно важливих соціальних і психологічних характеристик фахівців фармації.

Результати. Визначили, що до складу комплексного показника рівня розвитку професійно важливих психологічних якостей фахівця фармації повинні входити показники його психоемоційної стійкості, волевих, моральних та інтелектуальних якостей. Комплексний показник рівня розвитку професійно важливих соціальних якостей фахівця фармації повинен містити показники рівня його особистісного ставлення, ставлення до людей та справи. Показники, що входять до складу перерахованих якостей, визначили за допомогою середньозваженого рангу кожної складової та рівня розвитку відповідних якостей, визначених на підставі тестування фахівців фармації. Потім за допомогою таксономічного методу розраховали інтегральний показник рівня розвитку професійно важливих соціально-психологічних характеристик та залежно від його величини ділили фахівців фармації на 3 групи. На підставі поділу фахівців фармації визначили напрями розвитку чи удосконалення їхніх професійно важливих соціально-психологічних характеристик.

Висновки. Доведена доцільність застосування комплексних та інтегральних показників оцінювання рівня розвитку професійно важливих соціально-психологічних характеристик фахівців фармації, які визначили за допомогою таксономічного методу.

Ключові слова: оціночні дослідження, професіоналізм, фармацевт, соціальна психологія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 78–83

Методика інтегральної оцінки професійно важливих соціально-психологічних характеристик спеціаліста фармації як складової створення пацієнтоцентричного пространства

М. І. Гаркуша, А. І. Тихонов, Р. В. Сагайдак-Никитюк, Н. В. Демченко, О. С. Шпичак

Цель работы – предложить методику оценки профессионально важных социально-психологических характеристик специалиста фармации; показать целесообразность использования интегральных и интегрированных показателей для определения уровня развития социально-психологических характеристик.

Материалы и методы. Для достижения цели применяли методы обобщения, группировки и логического анализа, экономико-математические методы, а именно метод таксономии, с помощью которого рассчитывали комплексные величины социальной и психологической составляющих уровня развития профессионально важных характеристик специалистов фармации и их интегральную величину. Экспертный метод использовали для определения составляющих, входящих в состав профессионально важных социально-психологических характеристик специалистов фармации. Мнение респондентов является обоснованным, что доказано коэффициентом конкордации, превышающим установленное пороговое значение (0,75), и критерием Пирсона (расчетная величина которого выше табличного значения, учитывающего число степеней свободы). В опросе участвовали 995 специалистов фармации со всех регионов Украины.

Тестирование использовали для оценки уровня развития профессионально важных социальных и психологических характеристик специалистов фармации.

Результаты. На основании проведенных исследований показано, что в состав комплексного показателя уровня развития профессионально важных психологических качеств специалиста фармации должны входить показатели его психоэмоциональной устойчивости, волевых, нравственных и интеллектуальных качеств. Комплексный показатель уровня развития профессионально важных социальных качеств специалиста фармации должен включать показатели уровня его личностного отношения, отношение к людям и делу. Показатели, входящие в состав перечисленных качеств, определили с помощью средневзвешенного ранга каждой составляющей и уровня развития соответствующих качеств, определенных на основании тестирования специалистов фармации. Затем с помощью таксономического метода рассчитали интегральный показатель уровня развития профессионально важных социально-психологических характеристик, в зависимости от величины которого провизоров поделили на 3 группы. На основании разделения специалистов фармации определены направления развития или совершенствования их профессионально важных социально-психологических характеристик.

Выводы. Доказана целесообразность применения комплексных и интегральных показателей оценки уровня развития профессионально важных социально-психологических характеристик провизоров, рассчитываемых с помощью таксономического метода.

Ключевые слова: оценочные исследования, професіоналізм, фармацевт, соціальна психологія.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 78–83

Professional activities of pharmacy professionals are multifaceted and require the knowledge, skills and abilities. At the same time, professionalism is achieved not only by the level of education obtained at a higher education institution and work experience but also by his desire for professional and career advancement. On the other hand, such factors as a new economic condition, the rapid development of pharmacy, constant software updates and a number of other factors due to market relations require the pharmacy specialist new knowledge not only in the field of pharmacology and pharmacy, but also in

the field of modern information technologies, as well as possession sales skills, communication and conflict resolution.

The study of regulatory documents in the field of pharmacy has made it possible to determine that the current professional duties of pharmacists are the effective counselling of pharmacy visitors and the medicinal products management (reception, storage, placement on windows, vacations, etc.). But according to modern tendencies, their main task is to provide assistance for patients, visitor orientation [1–2]. The analysis of the requirements of stakeholders to applicants for a pharmacy

specialist highlighted that, in addition to professional skills, level of education and a certain area of knowledge, they pay particular attention to the personal characteristics of a pharmacy specialist [3–13]. Because the client in obtaining the full satisfaction of both pharmaceutical and non-pecuniary, will visit only certain pharmacy. In addition, he wants to be heard and receive advice and sympathy. This, ultimately, will lead to an increase in the number of visits to the pharmacy institution by the population, and, accordingly, their profit.

Today, despite the high demands of the market and the increasing demands of pharmacy visitors, in the scientific literature [14–18] there are still no comprehensive studies assessing the professionally important socio-psychological characteristics (SPC) of a pharmacy specialist. That requires the intensification of research on this issue, taking into account the experience of the leading countries of the world in order to build a patient-centered space in a pharmacy.

Aim

The purpose of the article is to study the methodology for assessing the socio-psychological characteristics of pharmacists.

Main research material (methods and objects) with the justification of the results

Important for the professional activities SPC of pharmacy specialists manifest themselves through the ability to control their social behavior and understand the behavior of others, determine the mechanism for the occurrence of conflict situations and their prevention or settlement, own mechanisms of self-regulation, and the like [19,20]. Based on the survey conducted by pharmacy specialists, it was determined that they should be divided into two components, namely, psychological and social. For each of the components, it is advisable to calculate the complex values on the basis of which the integral indicator

is calculated. These values will make it possible to generalize the level of professionally important SPC pharmacy specialists. A comprehensive indicator of the level of development of psychological skills of a pharmacy specialist has the form:

$$K^{psych\ skills} = f(K_{psycho-emot}^{*}; K_{volitional}^{*}; K_{moral}^{*}; K_{int}^{*}),$$

$K_{psycho-emot}^{*}$: an indicator of the psycho-emotional stability level of a pharmacy specialist;
 $K_{volitional}^{*}$: indicator of level of volitional qualities of a pharmacy specialist;
 K_{moral}^{*} : an indicator of the level of moral qualities of a pharmacy specialist;
 K_{int}^{*} : indicator of the level of intellectual qualities of a pharmacy specialist;

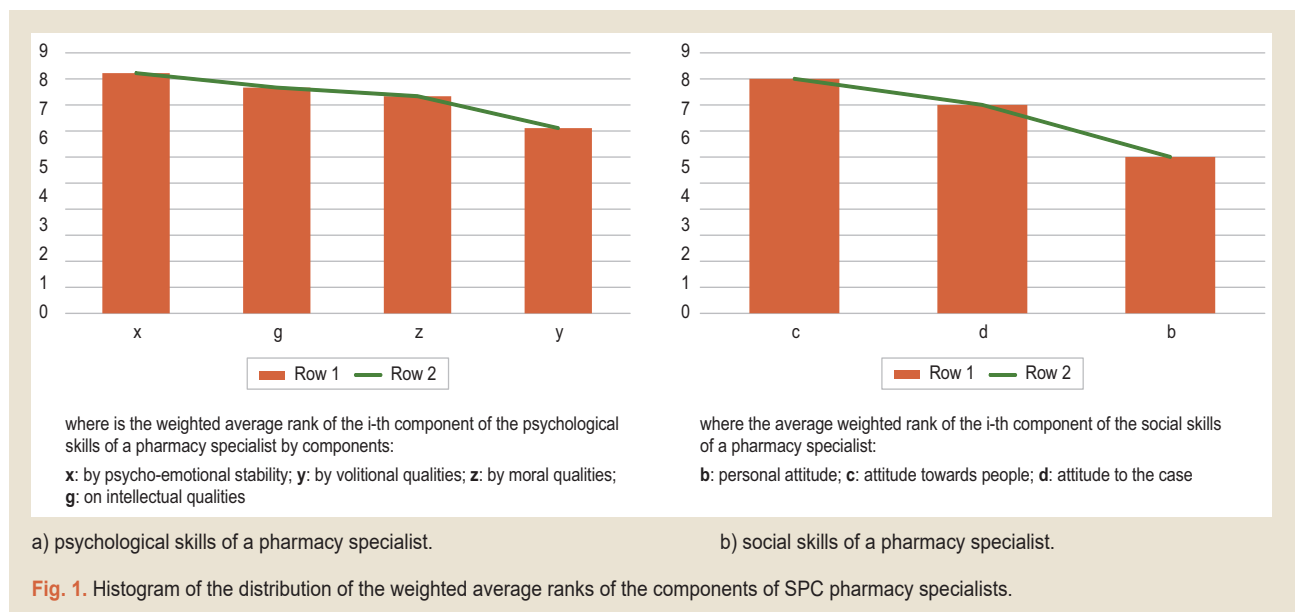
Complex indicator of the level of development of social skills of a pharmacy specialist:

$$K^{social\ skills} = f(K_{personal\ attit}^{*}; K_{attit,people}^{*}; K_{attit\ busin}^{*}),$$

$K_{personal\ attit}^{*}$: indicator of the level of personal attitude of the pharmacy specialist;
 $K_{attit,people}^{*}$: indicator of the attitude of the pharmacy specialist to people;
 $K_{attit\ busin}^{*}$: indicator of pharmacy professional attitude to business.

Indicators that are part of the psychological and social skills of a pharmacy specialist were determined using the weighted average rank (k_{xi}) of each component and the level of the corresponding skills determined on the basis of testing by pharmacy specialists. So, for the psychological skills of a pharmacy specialist, the components are equal: psychoemotional stability – 8.3, volitional qualities – 6.4, moral qualities – 7.5, intellectual (connative) qualities – 7.8. The weighted average rank of the component of social skills of a pharmacy specialist: personal attitude – 5.4, attitude to people – 8.1, attitude to work – 7.2. The ranking of the weighted average rank of the components of the pharmacy specialist SPC (k_{xi}) in descending order, constructed using the Statistica 12.0 program, is shown in Fig. 1.

Then we calculated weight coefficients for the i -th components of the psychological component ($\alpha_i(k_{xi})$): psycho-emotional stability – 0.28; volitional qualities – 0.21;



moral qualities – 0.25; intellectual qualities – 0.26. Thus, all indicators that are part of the first component were assigned a weight factor of 0.07 (0.28 : 4), the second component – 0.07, the third component – 0.0625, the fourth component – 0.052.

The coefficients of weighting for the *i*-th components of the social component ($\alpha_i(k_{xi})$) are: personal attitude – 0.18, attitude towards people – 0.27, attitude to the case – 0.24.

Accordingly, all the indicators that are part of the first component, assigned a weighting factor of 0.045, the second component – 0.09, the third component – 0.08.

The results of calculating the level of development of the components of the social and psychological skills of pharmacy specialists for pharmacies A, B and C (including confidentiality) are given in *Table 1*.

Table 1. Results of the calculation of the level of development of social and psychological components of professionally important SPC pharmacy specialists

Specialist in pharmacy	Psychological skills				Social skills		
	emotional stability	volitional	moral	intellectual	personal attitude	attitude to people	attitude to business
Pharmacy «A»							
A1	0.14	0.21	0.15625	0.1092	0.081	0.171	0.2
A2	0.154	0.175	0.15	0.104	0.09	0.18	0.16
A3	0.147	0.196	0.1625	0.1196	0.0945	0.27	0.168
A4	0.161	0.21	0.15	0.1092	0.1125	0.252	0.176
A5	0.14	0.217	0.15625	0.104	0,09	0.234	0.184
A6	0.14	0.203	0.1875	0.13	0.09	0.27	0.16
A7	0.168	0.224	0.18125	0.1352	0.117	0.279	0.16
A8	0.147	0.21	0.175	0.14248	0.0945	0.288	0.24
A9	0.175	0.21	0.15	0.13	0.108	0.297	0.24
A10	0.175	0.217	0.15625	0.156	0.09	0.27	0.248
Pharmacy «B»							
B1	0.147	0.189	0.13125	0.1144	0.0945	0.225	0.168
B2	0.14	0.182	0.1375	0.1092	0.1035	0.189	0.184
B3	0.182	0.147	0.15625	0.13	0.099	0.234	0.208
B4	0.175	0.217	0.14375	0.1248	0.117	0.243	0.192
B5	0.147	0.21	0.15625	0.1196	0.0945	0.279	0.2
B6	0.14	0.189	0.18125	0.1092	0.1125	0.288	0.184
B7	0.196	0.217	0.16875	0.1456	0.108	0.27	0.168
B8	0.189	0.245	0.1875	0.1404	0.117	0.306	0.16
B9	0.168	0.217	0.19375	0.1248	0.1035	0.288	0.24
B10	0.203	0.224	0.1625	0.1196	0.0945	0.225	0.272
Pharmacy «C»							
C1	0.224	0.224	0.19375	0.1664	0.1395	0.279	0.248
C2	0.224	0.217	0.15625	0.1664	0.135	0.288	0.256
C3	0.2177	0.175	0.14375	0.156	0.144	0.297	0.216
C4	0.21	0.147	0.16875	0.1248	0.1485	0.27	0.168
C5	0.196	0.203	0.15	0.1456	0.117	0.27	0.2
C6	0.203	0.14	0.13125	0.1508	0.108	0.279	0.224
C7	0.21	0.182	0.125	0.156	0.1125	0.225	0.248
C8	0.224	0.147	0.1875	0.156	0.1305	0.234	0.24
C9	0.189	0.189	0.2	0.13	0.1215	0.261	0.152
C10	0.147	0.21	0.2125	0.1248	0.135	0.27	0.256

The integral index of the professionally important SPC of pharmacy specialists (K_{int}^{SPC}) is calculated on the basis of taxonomic analysis using the following model:

$$K_{int}^{SPC} = f(K^{psych\ skills}, K^{social\ skills})$$

$K^{psych\ skills}$: a comprehensive indicator of the psychological component level of professionally important pharmacy specialists' SPC;

$K^{social\ skills}$: a comprehensive indicator of the social component level of professionally important pharmacy specialists' SPC.

The magnitude of the level of development of the SPC experts pharmacy should be divided into certain groups. The analysis of the publications determined that the optimal separation of the zones of qualitative assessment of the integral indicator on the Cheddock scale, namely: group III – from 0 to 0.3 – a low level of development of SPC; Group II – from 0,31 to 0.65 – the average level of development of SPH; Group I – from 0.66 to 1.0 – a high level of SPC development.

The results of the calculation of the integrated and integral indicators of the level of development of professionally important SPC pharmacy specialists A, B and C and their zoning are shown in *Table 2*.

As a result of calculations, for the integral indicator of professionally important SPC specialists in pharmacy are divided as follows: for pharmacy A – pharmacist A3, A6; for pharmacy B – B6, B8, B10; for pharmacy C – C1, C3, C5, C7, C9. The third group includes: for the pharmacy A – A1, A5, A7, A9; for pharmacy B – B1, B4, B7, B9; for pharmacy C – C2, C4, C6, C8, C10.

Based on the division of specialists in pharmacy into groups, the directions of development or improvement of their SPC are determined. As an example of the directions of development of SPF specialists of pharmacy can lead training.

Conclusions

1. The relevance of the study of socio-psychological characteristics necessary for carrying out professional activity at the appropriate level is determined. It is proposed to share professionally important SPC specialists of pharmacy on the social and psychological component.

2. To determine the level of development of socio-psychological characteristics, the feasibility of using integrated and integral indicators has been proved.

3. Complex indicators of the level of psychological and social qualities of the pharmacy specialist were determined using the weighted average of each component.

4. The integral indicator of professionally important socio-psychological characteristics of specialists in pharmacy is calculated using the taxonomic method.

Perspectives of further scientific research. Assessing the level of professionally important characteristics of a pharmacy specialist in the context of implementing European health legislation and implementing the requirements of good pharmacy practice, GPP will create patient-centered space in a pharmaceutical institution, which, in turn, will ensure an appropriate level of pharmaceutical care and support for

Table 2. Calculation results of integral and complex indicators of development of professionally important SPC specialists in pharmacy

Specialist in pharmacy	Comprehensive indicator		Comprehensive indicator of professionally important SPC	Quality assessment area
	Psychological skills	Social skills		
Pharmacy «A»				
A1	0.3345	0.4156	0.3750	III
A2	0.5234	0.4654	0.4444	II
A3	0.6012	0.7348	0.6680	I
A4	0.6145	0.6348	0.6246	II
A5	0.4478	0.4561	0.4519	III
A6	0.6892	0.7613	0.7252	I
A7	0.4026	0.3284	0.3655	III
A8	0.7015	0.5421	0.6218	II
A9	0.3123	0.3157	0.3640	III
A10	0.6987	0.6358	0.6672	II
Pharmacy «B»				
B1	0.3987	0.3547	0.3267	III
B2	0.6248	0.6821	0.6534	II
B3	0.6871	0.5064	0.5967	II
B4	0.3547	0.4237	0.3392	III
B5	0.6235	0.6034	0.6134	II
B6	0.7025	0.7891	0.7458	I
B7	0.4712	0.4184	0.4648	III
B8	0.7231	0.6590	0.6910	I
B9	0.3357	0.3704	0.3530	III
B10	0.6488	0.6999	0.6743	I
Pharmacy «C»				
C1	0.8405	0.6547	0.7476	I
C2	0.3321	0.3982	0.3651	III
C3	0.8964	0.7258	0.8111	I
C4	0.3013	0.4648	0.4330	III
C5	0.7821	0.8256	0.8038	I
C6	0.4736	0.4961	0.4848	III
C7	0.7089	0.9011	0.8050	I
C8	0.5789	0.3003	0.4396	III
C9	0.7254	0.8945	0.8099	I
C10	0.4935	0.5865	0.4900	III

the institution's competitiveness. Based on the assessed level of professionally important characteristics, it is proposed to develop appropriate training programs in relation to raising the level of the studied characteristics or preventing professional deformation of pharmacy specialists.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Harkusha M. I., Aspirant of the Department of Processes and Apparatuses of Chemical and Pharmaceutical Industries, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1266-4587

Тихонов О. І., Laureate of the State Prize of Ukraine in the field of science and technology, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Academician of the Ukrainian Academy of Sciences, Dr.hab., Professor of the Department of Technology of Perfumes and Cosmetics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 000-0001-8895-1385

Sahaidak-Nikitjuk R. V., Dr.hab., Head of the Department of Processes and Apparatuses of Chemical and Pharmaceutical Industries, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9337-7741

Demchenko N. V., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Administration, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5915-0087

Shpychak O. S., Dr.hab., Professor of the Drug Technology Department named after D.P. Salo, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3015-8584

Відомості про авторів:

Гаркуша М. І., аспірант каф. процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Тихонов О. І., Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений діяч науки і техніки України, академік Української АН, д-р фарм. наук, професор каф. косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сагайдак-Нікітюк Р. В., д-р фарм. наук, зав. каф. процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Демченко Н. В., канд. економ. наук, доцент каф. менеджменту і адміністрування, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, професор каф. аптечної технології ліків імені Д. П. Сала, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Гаркуша М. И., аспирант каф. процессов и аппаратов химико-фармацевтических производств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Тихонов О. И., Лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники, заслуженный деятель науки и техники Украины, академик Украинской АН, д-р фарм. наук, профессор каф. косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Сагайдак-Никитюк Р. В., д-р фарм. наук, зав. каф. процессов и аппаратов химико-фармацевтических производств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Демченко Н. В., канд. эконом. наук, доцент каф. менеджмента и администрирования, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Шпичак О. С., д-р фарм. наук, профессор каф. аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

References

- [1] GPP Nalezlna aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh: spilna nastanova MFF/VOOZzNAP [GPP Good Pharmacy Practice: Quality Standards for Pharmacy] (n.d.). Retrieved from http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/897_009 [in Ukrainian].
- [2] Dajob.com – Looking for jobs in Japan? Want to work in Japan? Retrieved from <https://www.dajob.com>
- [3] Job search on jobs.ch, the leading online job portal on the Swiss market. Retrieved from <http://www.jobs.ch/en/vacancies>
- [4] Denmark. Retrieved from <http://denmark.dk>
- [5] Indeed official website. Retrieved from <http://de.indeed.com>
- [6] Jobsite official website. Retrieved from <http://www.jobsite.co.uk>
- [7] Job active. Powered by Job Search. Australian Government. Retrieved from <https://jobsearch.gov.au/job>
- [8] Rabota v Litve [Work in Lithuania official website]. Retrieved from <http://www.cvonline.lt/darbo-skelbimai/sveikatos-apsauga-socialine-rupyba#JobAds>
- [9] Rabota v Latvii [Work in Latvia official website]. Retrieved from <http://eurabota.com/in/latvia/>
- [10] Rabota v Estonii [Work in Estonia official website]. Retrieved from <https://esn.org/>
- [11] Sajt poiska raboty №1 v Ukraine [Site of job search №1 in Ukraine]. Retrieved from <https://www.work.ua/> [in Ukrainian].
- [12] Sajt poiska raboty v Ukraine [Site search job in Ukraine]. Retrieved from <https://www.rabota.ua> [in Ukrainian].
- [13] Sajt poiska raboty v Ukraine [Site search job in Ukraine]. Retrieved from <https://www.ua.trud.com/> [in Ukrainian].
- [14] Sajt poiska raboty v Ukraine [Site of job search in Ukraine]. Retrieved from <https://www.job.i.ua> [in Ukrainian].
- [15] Sait doslidnytskoho tsentru Mizhnarodnoho kadrovoho portalu hh.ua [Site of the research center of the International Staff Portal]. Retrieved from <https://www.hh.ua/> [in Ukrainian].
- [16] Altunina, I. R., & Nemova, R. S. (2011). *Social'na psikhologiya [Social psychology]*. Moscow. [in Russian].
- [17] Orban-Lembryk, L. E. (2004). *Sotsialna psykholohiia [Social psychology]*. Kyiv: Lybid [in Ukrainian].
- [18] Solov'ev, S. V. (2012). *Kadrovye tekhnologii [Personnel technologies]*. Kyiv: Multimediynoe izdatel'stvo Strel'bickogo [in Ukrainian].
- [19] Zeer, E. F. (2003). *Psikhologiya professij [Psychology of the professions]*. Moscow: Akademicheskij Proekt; Ekaterinburg: Delovaya kniga. [in Russian].
- [20] Bodrov, V. A. (2001). *Psikhologiya professional'noj prigodnosti [Psychology of professional fitness]*. Moscow. [in Russian].



Розроблення методики оцінювання професіоналізму молодих фахівців-провізорів як основної складової їхньої соціально відповідальної поведінки

Н. О. Ткаченко*¹, Б. П. Громолик², Л. Н. Сергєєва¹

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Мета роботи – опрацювати методику оцінювання професіоналізму сучасного молодого провізора як основної складової його соціально відповідальної поведінки, а також здійснити перевірку надійності та валідності.

Матеріали та методи. У роботі використали методи зведення та групування, порівняння, статистичного аналізу, анкетного опитування, експертного оцінювання. Матеріали дослідження – результати експертного оцінювання професійних знань, умінь та особистих якостей молодих провізорів, яку здійснили 453 спеціалісти роздрібного сегмента фармацевтичного ринку з 16 областей чотирьох регіонів України.

Результати. Запропонована методика «Оцінка СВП провізора (молодого фахівця)», алгоритм якої реалізується на 7 етапах: формування оціночних позицій → групування їх в однорідні блоки параметрів → стандартизація шкали оцінювання → опрацювання анкети → проведення експертного опитування → статистичне опрацювання результатів оцінювання → перевірка їх на показники надійності. Експериментальна версія методу містила 57 позицій, що згруповані у 3 блоки параметрів оцінювання: знання (фахівець має необхідні професійні знання) – 16 параметрів, вміння (фахівець вміє здійснювати або має професійні компетентності) – 21 параметр, якості (фахівець має професійно-особистісні компетентності) – 20 параметрів.

Результати опрацювали статистично, використовуючи методи непараметричного аналізу, перевірили на показники надійності – відповідності нормальному розподілу, розраховали медіану, нижній і верхній квартилі, показники кореляції, показник внутрішньої узгодженості (альфа Кронбаха). Також розраховали показник альфа Кронбаха при видаленні пункту за кожною позицією всіх блоків параметрів. Статистика цього показника для 3 блоків свідчить, що жодна позиція не може бути видалена.

Висновки. Опрацювали 7-етапну методику оцінювання професіоналізму сучасного молодого провізора як основної складової його соціально відповідальної поведінки. Розраховали показники надійності цієї методики (альфа Кронбаха, стандартизована альфа Кронбаха, міжпозиційні коваріація та кореляція), результати якого свідчать про нормальний розподіл усіх шкал, відмінну надійність і позитивні зв'язки між позиціями всіх блоків параметрів.

Разработка методики оценки профессионализма молодых специалистов-провизоров как основной составляющей их социально ответственного поведения

Н. А. Ткаченко, Б. П. Громолик, Л. Н. Сергеева

Цель работы – разработать методику оценки профессионализма современного молодого провизора как основной составляющей его социально ответственного поведения, а также осуществить проверку надежности и валидности.

Материалы и методы. Использованы методы сведения и группировки, сравнения и статистического анализа, анкетного опроса и экспертной оценки. Материалы исследования – результаты экспертной оценки профессиональных знаний, умений и личных качеств молодых провизоров, которую осуществили 453 специалиста розничного сегмента фармацевтического рынка из 16 областей четырех регионов Украины.

Результаты. Предложенная методика «Оценка СОП провизора (молодого специалиста)», алгоритм которой реализуется на 7 этапах: формирование оценочных позиций → группировка их в однородные блоки параметров → стандартизация шкалы оценивания → обработка анкеты → проведение экспертного опроса → статистическая обработка результатов оценки → проверка на показатели надежности. Экспериментальная версия метода содержала 57 позиций, сгруппированных в 3 блока параметров оценки: знания (специалист обладает необходимыми профессиональными знаниями) – 16 параметров; умения (специалист умеет осуществлять или обладает профессиональными компетенциями) – 21 параметр; качества (специалист обладает профессионально-личностными компетенциями) – 20 параметров.

Результаты подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа и проверены на показатели надежности: соответствия нормальному распределению, рассчитана медиана, нижний и верхний квартили, показа-

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159149>

УДК: 615.15-057.4-047.22:316.3.086]-044.3
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159149

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 84–90

Ключові слова: соціальна відповідальність, фармацевтичний фахівець, методика оцінювання.

E-mail: tkachenkonat2@gmail.com

Надійшла до редакції: 14.01.2019 // Після доопрацювання: 25.01.2019 // Прийнято до друку: 28.01.2019

тели кореляції, показателю внутрішньої согласованності (альфа Кронбаха). Також розраховано показателю альфа Кронбаха при удаленні пункту по кожній позиції всіх блоків параметрів. Статистика вказаного показателя для 3 блоків свідчить, що ні одна позиція не може бути удалена.

Висновки. Проработана 7-етапна методика оцінки професіоналізму сучасного молодого провизора як основної складової його соціально відповідального поведіння. Здійснено розрахунок надійності показателю цієї методики (альфа Кронбаха, стандартизована альфа Кронбаха, міжпозиційні коваріація і кореляція), результату якого свідчать про нормальне розподіленні всіх шкал, відмінної надійності і позитивних зв'язках між позиціями всіх блоків параметрів.

Ключові слова: соціальна відповідальність, фармацевтичний спеціаліст, методика оцінювання.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 84–90

Development of the technique of evaluating the professionalism of young pharmacists as a basic component of their social responsible behavior

N. O. Tkachenko, B. P. Hromovyyk, L. N. Serhieieva

The aim of the work is to develop a methodology for assessing the professionalism of the modern young pharmacist as the main component of his socially responsible behavior, as well as to verify the reliability and validity.

Materials and research methods. Information and grouping methods, comparison and statistical analysis, questionnaire survey and expert evaluation methods were used at this work. The materials of the study were the results of the expert assessment of the professional knowledge, skills and personal qualities of young pharmacists, carried out by 453 specialists in the retail segment of the pharmaceutical market from 16 regions of four areas of Ukraine.

Statement of the main provisions. The proposed method "Estimation of SRB of a pharmacist (young specialist)", the algorithm of which is implemented during seven stages: formation of assessment positions → grouping them into homogeneous blocks of parameters → standardization of an assessment scale → processing a questionnaire → conducting an expert survey → statistical processing of assessment results → checking for indicators reliability.

The experimental version of the method contained 57 items, grouped into three blocks of assessment parameters: knowledge (the specialist has the necessary professional knowledge) – 16 parameters; skills (a specialist knows how to exercise or has professional competencies) – 21 parameters; qualities (the specialist has professional and personal competences) – 20 parameters.

The results were subjected to statistical processing using non-parametric analysis methods and tested for reliability indicators: compliance with normal distribution, calculated median, lower and upper quarters, correlation indicators, indicator of internal consistency (Cronbach's alpha). Also, the calculation of the indicators of "Alpha Cronbach when deleting a point" for each position of all blocks of parameters was made. The statistics of this indicator for the three blocks indicates that no position can be deleted.

Conclusions. A seven-step methodology for assessing the professionalism of a modern young pharmacist as the main component of his socially responsible behavior has been worked out. The reliability of the indicators of this methodology was calculated (Cronbach's alpha, Cronbach's standardized alpha, interpositional covariance and correlation), the results of which indicate the normal distribution of all scales, excellent reliability and positive relationships between the positions of all the parameter blocks.

Key words: social responsibility, pharmacists, estimation method.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 84–90

Явище соціальної відповідальності (СВ) – багатогранний і складний конструкт, який стосується різних сфер діяльності та має певні особливості прояву не тільки на організаційному, галузевому, державному рівнях, але й на особистісному. Зміна векторів у фармацевтичній допомозі з клієнтоорієнтованості на пацієнтофокусованість, із домінування комерційної функції в діяльності фармацевтичних фахівців (ФФ) до дуальності, тобто забезпечення насамперед добробуту пацієнта, яке не виключає важливості економічного чинника, актуалізує дослідження щодо підвищення СВ ФФ і питання розробки універсальних підходів і методів оцінювання такої поведінки з боку фармацевтичної організації (ФО).

Вивченням феномена СВ займалися як іноземні (П. Друкер, Р. Фрімен, М. Мескон, А. Керолл), так і вітчизняні (О. Ф. Новікова, А. М. Колот, Ю. С. Братішко, О. В. Посилкіна та інші) науковці. Так, у роботах фармацевтичного спрямування проаналізовано регуляторну базу управління СВ фармацевтичних підприємств [1],

досліджено сучасні тенденції в управлінні СВ підприємств [2], запропоновано галузеву методику оцінювання системи СВ фармацевтичного бізнесу [3], вивчено сучасний стан СВ найбільших аптечних мереж м. Харкова [4], визначено поля соціальних ролей аптечних фахівців [5], проаналізовано стан університетської фармацевтичної освіти в контексті СВ [6]. Однак залишаються недостатньо опрацьованими методичні аспекти підходів до оцінювання соціально відповідальної поведінки (СВП) ФФ і розроблення інструментарію для її діагностики.

У попередніх публікаціях висвітлено методичні підходи до комплексного оцінювання СВП ФФ і визначено набір якостей, які притаманні відповідальному ФФ і, на думку експертів, обов'язково мають бути оцінені під час визначення рівня особистої СВ ФФ. «Професіоналізм» як беззастережний показник відповідальної поведінки, що відзначений усіма експертами [7,8].

Враховуючи, що професіоналізм – це передусім прагнення особистості запропонувати світу своє «Я» через

«ділове поле» тієї чи іншої діяльності, зафіксуватися в її результатах [9], професіоналізм ФФ передбачає певну модель поведінки, котра базується на сукупності досягнутих ним теоретичних знань, практичного досвіду і професійних навичок при свідомому виконанні, використанні й дотриманні соціальних норм, етичних кодексів, чинного законодавства та міжнародних стандартів професійної поведінки [10]. Тобто професіоналізм ФФ є головною складовою його СВП, а професійні компетентності ФФ поряд із певними особистісними якостями можуть бути оцінені.

Розв'язання порушеної проблеми почато шляхом розробки методу оцінювання СВП на прикладі провізорів аптеки. Відзначимо, що на практиці залежно від мети оцінювання, посади ФФ, соціальної ролі, яку виконує ФФ, стадії розвитку професійної діяльності ФО може сама обирати параметри оцінювання та їхню кількість, а також суб'єктів процедури та джерела інформації [8].

Мета роботи

Опрацювати методіку оцінювання професіоналізму сучасного молодого провізора як основної складової його соціально відповідальної поведінки, а також здійснити перевірку надійності та валідності.

Матеріали і методи дослідження

Використали методи зведення та групування, порівняння та статистичного аналізу, анкетного опитування

та експертного оцінювання. Матеріали дослідження – результати експертного оцінювання професійних знань, умінь й особистих якостей молодих провізорів, яку здійснили 453 спеціалісти роздрібного сегмента фармацевтичного ринку з 16 областей України. Для зручності виконання аналізу здійснили групування експертів за регіонами: Західний (Івано-Франківська, Львівська, Тернопільська, Хмельницька області), Південний (Миколаївська, Одеська, Херсонська області), Східний (Дніпропетровська, Запорізька, Харківська області) та Центральний (Вінницька, Житомирська, Київська, Кіровоградська, Полтавська, Черкаська області). Характеристика експертів за різними критеріями наведена у таблиці 1.

Накопичення, коригування, систематизацію вихідної інформації та візуалізацію результатів здійснювали в електронних таблицях Microsoft Office Excel. Статистичний аналіз виконали, використовуючи програму Statistica.13, ліцензія № JРZ8041382130ARC10-J.

Серед експертів переважали представники управлінської ланки, адже саме вони беруть на себе роль наставників молодих ФФ. Більшість респондентів працювали в аптеках приватної форми власності, незначна кількість – колективної та комунальної (або державної). Третина анкетованих – молоді люди віком до 30 років зі стажем роботи на посаді до 5 років, що свідчить про «омолодження» управлінського рівня аптечної мережі.

Таблиця 1. Загальна характеристика експертів

Критерії сегментації загалом		Кількість (частка, %) експертів				
		загалом	у т.ч. за регіонами			
			Західний	Південний	Східний	Центральний
Посада	Управлінська ланка (завідувач аптеки, заступник завідувача аптеки, менеджер щодо роботи з кадрами)	287 (63,4)	28 (6,2)	89 (19,6)	104 (22,9)	66 (14,7)
	Провізор	166 (36,6)	28 (6,2)	38 (8,4)	73 (16,1)	27 (5,9)
Форма власності підприємства, де працює	Приватна	282 (62,3)	45 (10)	77 (17)	105 (23,2)	55 (12,1)
	Комунальна (державна)	83 (18,3)	3 (0,7)	42 (9,3)	30 (6,6)	8 (1,7)
	Колективна	88 (19,4)	8 (1,8)	8 (1,8)	42 (9,2)	30 (6,6)
Стаж роботи	До 5 років	123 (27,1)	20 (4,4)	18 (4)	49 (10,8)	36 (7,9)
	5–10 років	90 (19,9)	6 (1,3)	35 (7,7)	34 (7,6)	15 (3,3)
	11–15 років	80 (17,7)	18 (4)	18 (4)	29 (6,4)	15 (3,3)
	16–20 років	38 (8,4)	5 (1,1)	9 (1,9)	12 (2,7)	12 (2,7)
	> 20 років	122 (26,9)	7 (1,5)	47 (10,4)	53 (11,7)	15 (3,3)
Віковий показний	20–30 років	147 (32,5)	20 (4,4)	30 (6,6)	56 (12,4)	41 (9,1)
	31–40 років	131 (28,9)	20 (4,4)	36 (7,9)	41 (9,1)	34 (7,5)
	41–50 років	90 (19,9)	12 (2,7)	25 (5,5)	46 (10,2)	7 (1,5)
	> 50 років	85 (18,7)	4 (0,9)	36 (7,9)	34 (7,5)	11 (2,4)
Загалом		453 (100)	56 (12,4)	127 (28)	177 (39,1)	93 (20,5)

Результати

Алгоритм запропонованої методики «Оцінка СВП провізора (молодого фахівця)» реалізується на 7 етапах: формування оціночних позицій → групування їх в однорідні блоки параметрів → стандартизація шкали оцінювання → опрацювання анкети → проведення експертного опитування → статистичне опрацювання результатів оцінювання → перевірка їх на показники надійності.

Експериментальна версія методики містила 57 оціночних позицій, що згруповані в 3 блоки параметрів: знання (ФФ має необхідні професійні знання), вміння (ФФ вміє здійснювати або має професійні компетентності), якості (ФФ має професійно-особистісні компетентності). За цими параметрами наставник молодого фахівця оцінював професіоналізм свого підопічного за шкалою: «5» – високий рівень, «4» – достатній, «3» – задовільний, «2» – низький, «1» – незадовільний рівень. Кінцевий результат оцінювання – середнє значення оцінки та сума балів за кожним із трьох блоків і загалом.

У першому блоці «Знання» оцінювали 16 позицій: з1 – правила зберігання та відпуску лікарських засобів (ЛЗ); з2 – права, обов'язки та відповідальність провізора; з3 – етика ділового спілкування; основи соціології, психології та мотивації роботи; з4 – сучасна література за фахом, методи її аналізу із застосуванням сучасних технічних засобів; з5 – фармакотерапевтичні властивості ЛЗ; з6 – принципи та засади доказової медицини, протоколи фармацевтичної опіки; з7 – маркетинг ЛЗ і методи дослідження ринку фармацевтичних товарів; з8 – організація фармацевтичної служби; чинне законодавство у фармацевтичній галузі; з9 – облік і фінансова звітність в аптечних закладах; з10 – правила оформлення документації та принципи діловодства; з11 – методи ціноутворення, особливості ціноутворення на вітчизняні та імпортовані ЛЗ; з12 – технологія виготовлення ЛЗ; з13 – безпечні методи утилізації відходів ЛЗ; з14 – організація підприємницької діяльності; з15 – економічний аналіз діяльності аптек; з16 – міжнародні правила оформлення та здійснення експортно-імпортованих операцій із забезпечення фармацевтичними товарами.

У другому блоці «Вміння» 21 позиція:

в1 – проведення товарознавчої експертизи ЛЗ і лікарської рослинної сировини; в2 – визначення кількісних характеристик фармацевтичного ринку та потреби в ЛЗ; в3 – прийом рецептів від населення та здійснення відпуску виготовлених лікарських форм і готових ЛЗ, враховуючи терапевтичні, соціальні, економічні та правові аспекти; в4 – виготовлення лікарських форм аптечного виробництва і здійснення поетапного контролю технологічного процесу; в5 – здійснення якісного та кількісного хімічного контролю; в6 – консультування з питань фармакотерапії та забезпечення раціонального застосування ЛЗ; в7 – дотримання санітарних норм; в8 – проведення інформаційної роботи; в9 – проведення безпечної утилізації відходів ЛЗ у закладах охорони здоров'я, зокрема в аптеці; в10 – надання першої долікар-

ської допомоги; в11 – проведення розрахунків, що пов'язані з діяльністю аптечних закладів; в12 – організація діяльності аптек і структурних підрозділів підприємств фармацевтичної галузі; в13 – організація та контроль касових операцій і безготівкових розрахунків; в14 – організація фармацевтичного забезпечення населення при надзвичайних ситуаціях; в15 – професійне спілкування з лікарями, хворими та колегами; в16 – ухвалення та реалізація управлінських рішень; в17 – управління персоналом (колективом, організацією); в18 – аналіз правової ситуації, враховуючи юридичні процедури та передбачаючи правові наслідки ухвалених рішень; в19 – готовність та вміння будувати контакти з людьми; в20 – здатність ефективно працювати з інформацією у всіх формах її представлення; в21 – застосування сучасних засобів інформаційних і комп'ютерних технологій до роботи з інформацією та розв'язання різноманітних завдань.

У третьому блоці «Якості» 20 позицій:

я1 – орієнтація на пацієнта та міжособистісне розуміння; я2 – здатність впливати; я3 – безперервний розвиток фармацевтичної експертизи; я4 – самоконтроль; я5 – турбота про порядок, якість та акуратність; я6 – аналітичне мислення; я7 – командна робота та співпраця; я8 – готовність виконувати понаднормову роботу або функції, що не наведені у посадовій інструкції; я9 – ініціативність; я10 – готовність нести відповідальність за свої дії та ухвалені рішення; я11 – здатність враховувати наслідки рішень і дій із позиції СВ; я12 – креативність і творчий підхід в ухваленні рішення щодо проблемного питання; я13 – здатність адаптуватися до стресової ситуації; я14 – здатність мати активну громадську позицію; я15 – вміння логічно, правильно, аргументовано та ясно формувати усне та письмове мовлення; я16 – володіння цілісним науковим світоглядом; я17 – готовність спиратися на знання базових цінностей світової культури в особистому та загальнокультурному розвитку; я18 – вміння мотивувати себе та інших до професійної діяльності; я19 – володіння навичками активного слухання; я20 – практичний професійний досвід.

Для стандартизації шкали використовували проценти: оцінка 5 – 100 %; 4 – 80 %; 3 – 60 %; 2 – 40 %; 1 – 20 %. Відповідно діапазон оцінок від 1,0 до 2,0 – незадовільний рівень; від 2,1 до 3,0 – низький рівень; від 3,1 до 4,0 – середній; від 4,1 до 5,0 – високий. За загальною сумою балів шкала оцінок мала такий вигляд: незадовільний рівень – діапазон 57–114, низький – 115–171, середній – 172–228, високий – 229–285.

З погляду психометрики до характеристик, яким повинні відповідати всі методики та тести для психологічних вимірювань, належать надійність, дискримінативність, валідність, достовірність і репрезентативність [11].

Отримані результати (матеріали дослідження) статистично опрацювали, використовуючи методи непараметричного аналізу, та перевірили на показники надійності – відповідності нормальному розподілу, розраховували медіану, нижній і верхній квартилі, показники кореляції, показник внутрішньої узгодженості (альфа Кронбаха).

Нормальність розподілу перевірили за методикою Колмогорова–Смирнова. Встановили, що жоден із розподілів значущо не відхиляється від нормального ($p > 0,05$).

Результати статистичного аналізу сумарного бала за 3 блоками оцінювання та загалом виглядають так (медіана (нижній і верхній квартилі)):

- блок «Знання» – 55 (48;63),
- блок «Уміння» – 75 (64; 84),
- блок «Якості» – 74 (63; 82),
- загальний сумарний бал – 204 (175; 228).

Розраховані коефіцієнти кореляції Спірмена (r_s) і Тау Кенделла (r_k) (при $p < 0,05$) свідчать про наявність тісного зв'язку між параметрами оціночних блоків (рис. 1). Значення коефіцієнта кореляції r інтерпретували відповідно до шкали Чеддока (0,50–0,70 – помітний зв'язок; 0,70–0,90 – тісний; 0,90–0,99 – дуже тісний).

Для визначення внутрішньої узгодженості результатів оцінювання за пропонуваним методом використовували коефіцієнт альфа Кронбаха, що розраховується за формулою:

$$\alpha = \frac{N}{N - 1} \left(\frac{\sigma_y^2 - \sum_{i=1}^N \sigma_{y_i}^2}{\sigma_y^2} \right),$$

- N**: кількість оцінюваних об'єктів,
- σ_y^2 : дисперсія сумарних балів, виставлених експертами,
- $\sigma_{y_i}^2$: дисперсія балів, виставлених і-му об'єкту.

Таблиця 2. Показники надійності пропонуваної методики

Назва блоку параметрів	Показники надійності			
	альфа Кронбаха	стандартизована альфа Кронбаха	міжпозиційна коваріація, min-max	міжпозиційна кореляція, min-max
Знання	0,9510	0,9514	0,334–0,670	0,388–0,787
Вміння	0,9642	0,9643	0,283–0,909	0,393–0,835
Якості	0,9707	0,9709	0,412–0,675	0,517–0,760
Загальна	0,9558	0,986	0,282–0,909	0,340–835

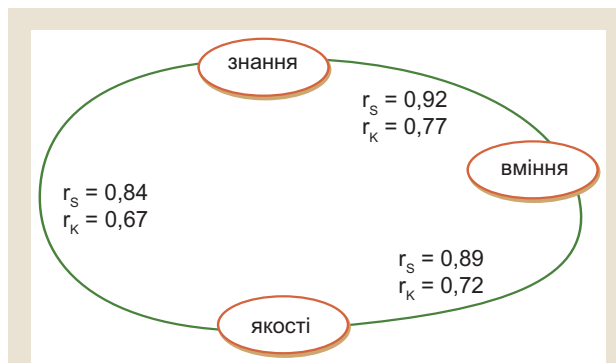


Рис. 1. Схема кореляційних зв'язків між блоками оціночних параметрів.

rS: коефіцієнт кореляції Спірмена; **rK**: коефіцієнт кореляції Тау Кенделла.

(Джерело: власна розробка)

Результати аналізу внутрішньої узгодженості за трьома блоками параметрів методу наведені в таблиці 2 і на рис. 2–4.

З діаграми (рис. 2) видно, що медіани оцінки на рівні 4 балів характерні для параметрів (з3), (з7), (з8), (з9), (з15) та (з16). За іншими позиціями медіани оцінок дорівнюють 3.

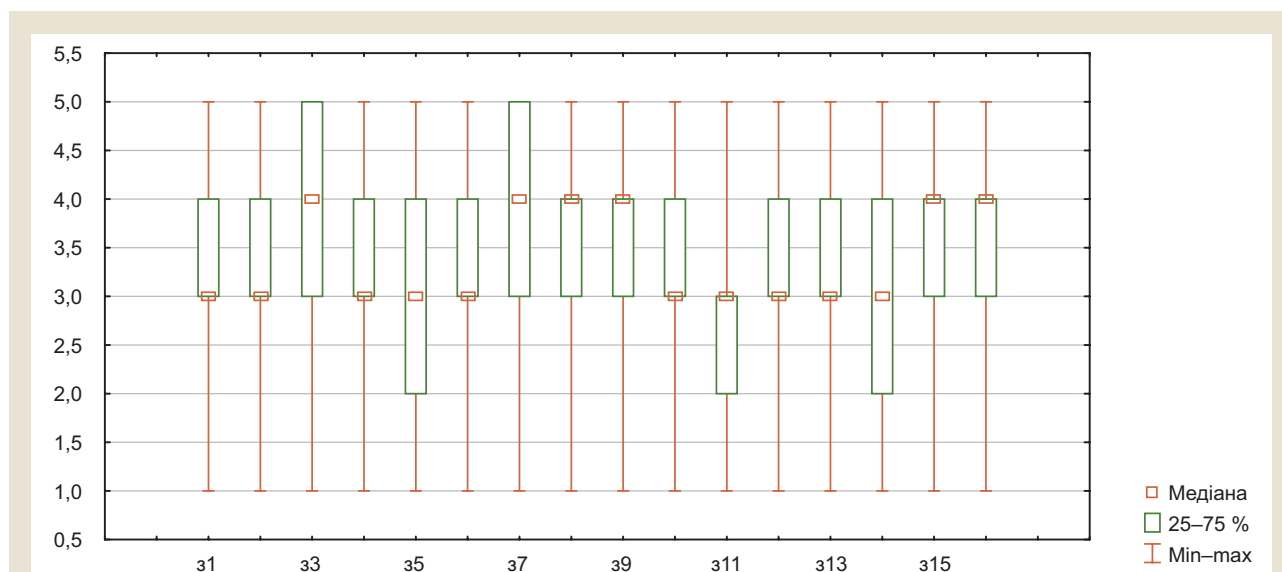


Рис. 2. Діаграма розмаху оцінки позицій у блоці «Знання» (з1–з16).

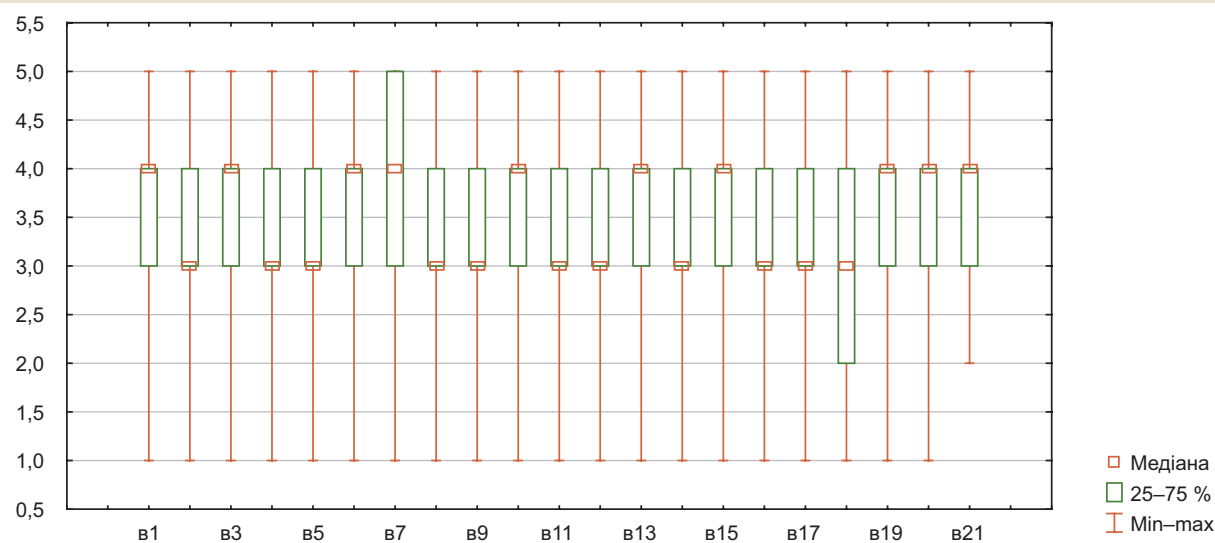


Рис. 3. Діаграма розмаху оцінки позицій у блоці «Вміння» (v1–v21).

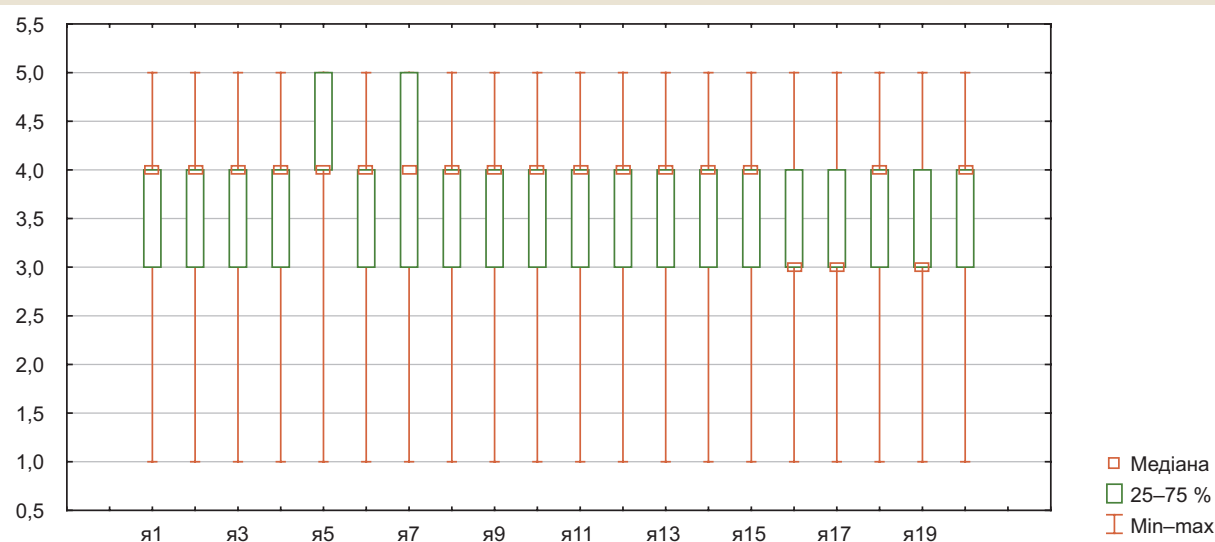


Рис. 4. Діаграма розмаху оцінки позицій у блоці «Якості» (y1–y20).

Як бачимо з діаграми, що наведена на рис. 3, кількість медіан оцінок на рівні 4 збільшилась порівняно з параметрами блоку «Знання».

З діаграми, яка наведена на рис. 4, видно, що відсоток медіан оцінок на рівні 3 балів зменшився порівняно з медіанами оцінок параметрів блоків «Знання» та «Вміння».

Також розраховали показник альфа Кронбаха при видаленні пункту за кожною позицією усіх блоків параметрів. Статистика цього показника для 3 блоків свідчить, що жодна позиція не може бути видалена, адже видалення конкретної позиції в усіх випадках призведе до зниження альфа Кронбаха:

- блок «Знання» – в середньому до 0,948;
- блок «Вміння» – в середньому до 0,963;
- блок «Якості» – в середньому до 0,969.

У дослідженні з перевірки конструктивної валідності

взяли участь практичні фахівці аптечного сегмента фармацевції – 453 особи (n).

Висновки

1. Опрацьована 7-етапна методика оцінювання професіоналізму сучасного молодого провізора як основної складової його соціально відповідальної поведінки.

2. Розраховали показники надійності цієї методики (альфа Кронбаха, стандартизована альфа Кронбаха, міжпозиційні коваріація та кореляція), результати свідчать про нормальний розподіл усіх шкал, відмінну надійність і позитивні зв'язки між позиціями усіх блоків параметрів.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні роботи з інтеграції опрацьованої методики «Оцінка СВП провізора (молодого фахівця)» в практичну площину ФО.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ткаченко Н. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармацевції, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8566-5938

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармацевції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

ORCID ID: 0000-0002-6459-6021

Сергеева Л. Н., д-р економ. наук, професор, зав. каф. медичної фізики, біофізики та вищої математики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3207-0698

Сведения об авторах:

Ткаченко Н. А., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Громовик Б. П., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. организации и экономики фармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Сергеева Л.Н., д-р эконом. наук, профессор, зав. каф. медицинской физики, биофизики и высшей математики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Tkachenko N. O., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hromovyk B. P., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Serhieieva L. N., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Medical Physics, Biophysics and Higher Mathematics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Посилкіна О.В. Аналіз регуляторної бази управління соціальною відповідальністю фармацевтичних підприємств / О.В. Посилкіна, Ю.С. Братішко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2018. – №1(53). – С. 28–34.
- [2] Посилкіна О.В. Аналіз сучасних тенденцій в управлінні соціальною відповідальністю фармацевтичних підприємств / О.В. Посилкіна, Ю.С. Братішко // Соціальна фармацевція в охороні здоров'я. – 2016. – Т. 2. – №3. – С. 5–17.
- [3] Братішко Ю.С. Використання методів економіко-математичного моделювання для оцінки системи соціальної відповідальності фармацевтичних підприємств / Ю.С. Братішко // Молодий вчений. – 2015. – №4(3). – С. 140–143.
- [4] Черкашина А.В. Дослідження сучасного стану соціальної відповідальності найбільших аптечних мереж міста Харкова / А.В. Черкашина, А.А. Котвіцька // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2014. – №2(34). – С. 36–41.
- [5] Громовик Б.П. Ролі аптечних фахівців з погляду соціальної фармацевції / Б.П. Громовик, Л.М. Унгурян // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №3(13). – С. 126–128.
- [6] Tkachenko N.O. Modern Professional Pharmaceutical Education of Ukraine in The Context of Social Responsibility / N.O. Tkachenko, B.P. Hromovyk // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2018. – Vol. 9. – Issue 4. – P. 778–783.
- [7] Tkachenko N.O. Study of the personal social responsibility constituents of pharmacists / N.O. Tkachenko, N.M. Chervonenko, V.O. Demchenko // Research Journal of Pharmaceutical,

Biological and Chemical Sciences. – 2018. – Vol. 9. – Issue 6. – P. 831–839.

- [8] Ткаченко Н.О. Моделювання місця і ролі соціальної відповідальності у професійній діяльності фармацевтичних фахівців / Н.О. Ткаченко, Б.П. Громовик // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2019. – №1(57). – С. 1–9.
- [9] Болотнікова І.В. Професіоналізм та професійна компетентність як складові психічної зрілості особистості [Електронний ресурс] / І.В. Болотнікова. – Режим доступу: http://www.rusnauka.com/7_NND_2009/Psihologia/42691.doc.htm
- [10] Довідник кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 Охорона здоров'я: наказ МОЗ від 29.03.2002 р. №117 (з останніми змінами від 12.07.2018 р.). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va117282-02>
- [11] Психология труда, инженерная психология и эргономика: учебник для академического бакалавриата / под ред. Е.А. Климова, О.Г. Носковой, Г.Н. Солнцева. – М.: Издательство Юрайт, 2015. – 618 с.

References

- [1] Posylkina, O. V., & Bratishko, Yu. S. (2018). Analiz rehuliatornoji bazy upravlinnia sotsialnoji vidpovidalnistiu farmatsevtichnykh pidpryemstv [Regulatory base analysis of managing the pharmaceutical companies social responsibility]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 1(53), 28–34. [in Ukrainian]. doi : 10.24959/uekj.18.8
- [2] Posylkina, O. V., & Bratishko, Yu. S. (2016). Analiz suchasnykh tendentsii v upravlinni sotsialnoji vidpovidalnistiu farmatsevtichnykh pidpryemstv [The analysis of current trends in management of social responsibility of pharmaceutical enterprises]. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 2(3), 5–17. [in Ukrainian].
- [3] Bratishko, Yu. S. (2015). Vykorystannia metodiv ekonomiko-matematichnoho modeliuвання dlia otsinky systemy sotsialnoji vidpovidalnosti farmatsevtichnykh pidpryemstv [Application of methods of economic-mathematical modelling for the assessment of system of social responsibility of pharmaceutical enterprises]. *Molodyi vchenyi*, 4(3), 140–143. [in Ukrainian].
- [4] Cherkashyna, A. V., & Kotvitska, A. A. (2014). Doslidzhennia suchasnoho stanu sotsialnoi vidpovidalnosti naibilshykh aptechnykh merezh mista Kharkova [Research of the current state of social responsibility of large pharmacies networks of Kharkiv city]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 2(34), 36–41. [in Ukrainian].
- [5] Gromovyk, B. P., & Unguryan, L. M. (2013). Roli aptechnykh fakhivtsiv z pohliadu sotsialnoi farmatsii [The role of pharmacy professionals in the social aspect of pharmacy]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(13), 126–128. [in Ukrainian].
- [6] Tkachenko, N. O., & Hromovyk, B. P. (2018). Modern Professional Pharmaceutical Education of Ukraine in The Context of Social Responsibility. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9(4), 778–783.
- [7] Tkachenko, N. O., Chervonenko, N. M., & Demchenko, V. O. (2018). Study of the personal social responsibility constituents of pharmacy specialists. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9(6), 831–839.
- [8] Tkachenko, N. O., & Hromovyk, B. P. (2019). Modeliuвання mistsia i roli sotsialnoi vidpovidalnosti u profesiinii diialnosti farmatsevtichnykh fakhivtsiv [Modeling the place and role of social responsibility in the professional work of pharmacy specialists]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 1(57), 1–9. [in Ukrainian].
- [9] Bolotnikova, I. V. (2009). Profesionalizm ta profesiina kompetentnist yak skladovi psykhičnoi zrilosti osobystosti [Professionalism and professional competence as components of mental maturity of the individual]. Retrieved from http://www.rusnauka.com/7_NND_2009/Psihologia/42691.doc.htm
- [10] Ministry of Health of Ukraine. (2002). *Dovidnyk kvalifikatsiinykh kharakterystyk [Directory of qualifying characteristics]*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va117282-02>. [in Ukrainian].
- [11] Klimov, E. A., Noskova, O. G., & Solnceva, G. N. (Eds) (2015). *Psikhologiya truda, inzhenernaya psikhologiya i ergonomika* [Labor psychology, engineering psychology and ergonomics]. Moscow. [in Russian].



Маркетингові дослідження та фармакоеконімічні аспекти лікарських косметичних засобів, що містять азелаїнову кислоту

О. П. Кілеєва

Медичний коледж Запорізького державного медичного університету, Україна

Мета роботи – аналіз вітчизняного ринку лікарських косметичних засобів (ЛКЗ), що містять азелаїнову кислоту та зареєстровані на фармацевтичному ринку України; визначення показників стійкості асортименту препаратів цієї групи, їхньої конкуренто- та платоспроможності для вивчення надалі доступності цього переліку препаратів і можливості задоволення потреб населення в лікуванні названої патології.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження стала нормативно-правова база: накази МОЗ України, Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугри (затверджено наказом МОЗ України 08.05.2009 № 312 зі змінами № 670 від 04.08.2016), Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (акне). Методи дослідження: статистичний, графічний, маркетинговий, фармакоеконімічний, контент-аналіз офіційних джерел інформації.

Результати. Відповідно до уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД), акне – це захворювання шкіри, має шифр МКХ-10: L70 відповідно до Міжнародної статистичної класифікації захворювань, пов'язані порушення стану здоров'я (10-е видання) – вульгарні вугри. У виникненні вугрів розрізняють чотири принципові механізми: підвищена продукція шкірного сала сальними залозами; підвищене зроговіння клітин епідермісу та накопичення зроговілих клітин у протоках сальних залоз (фолікулярна гіперкератинізація); розмноження пропіонісових бактерій (*Propionibacterium asnes* – мікроорганізм, який у нормі живе у шкірному салі без доступу кисню); запалення. У проаналізованих джерелах фахової літератури відзначено: лікування вугрової хвороби повинне мати комплексний характер і крім медикаментозної терапії передбачає такі компоненти, як бесіда з пацієнтом та його психологічна підтримка, фізіотерапія, щоденний догляд за шкірою, місцеве та системне медикаментозне лікування.

Висновки. Здійснили оцінювання стійкості асортименту. Встановили, що асортимент ЛКЗ, що містять азелаїнову кислоту, для профілактики та лікування акне є стійким (в аптеках Запоріжжя, Дніпра, Миколаєва, Кривого Рогу, Черкас) і дорівнює 0,87. Розраховали коефіцієнт конкурентоспроможності. Встановили, що найбільш конкурентоспроможним є крем Акнестоп (Україна). Розраховано коефіцієнт ліквідності ціни. Розраховані значення $K_{\text{лq}}$ свідчать: максимальний коефіцієнт ліквідності на ЛЗ Азогель ПРАТ (гель) ($K_{\text{лq}} = 0,49$), а мінімальний – на ЛЗ Скинорен (крем) ($K_{\text{лq}} = 0,05$) і є доступніший на ринку серед аналогів. Розраховано коефіцієнт адекватності платоспроможності. За даними розрахунків, найвищий показник $C_{\text{ас}}$ має Скинорен (гель, крем) – 5,7 %, найнижчий – Азогель ПРАТ ($C_{\text{ас}} = 1,2$ %).

Маркетинговые исследования и фармакоэкономические аспекты лекарственных косметических средств, содержащих азелаиновую кислоту

О. П. Килеева

Цель работы – анализ отечественного рынка лекарственных косметических средств (ЛКС), содержащих азелаиновую кислоту и зарегистрированных на фармацевтическом рынке Украины; определение показателей устойчивости ассортимента препаратов данной группы, их конкурентоспособности и платежеспособности для дальнейшего изучения доступности этого перечня препаратов и возможности удовлетворения потребностей населения в лечении названной патологии.

Материалы и методы. Материалы исследования – нормативно-правовая база: приказы МОЗ Украины, Протокол оказания медицинской помощи больным вульгарными угрями (утвержден приказом МОЗ Украины 08.05.2009 № 312 с изменениями № 670 от 04.08.2016), Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи (акне). Методы исследования: статистический, графический, маркетинговый, фармакоэкономический, контент-анализ официальных источников информации.

Результаты. Согласно унифицированным клиническим протоколам первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи (УКПМД), акне – это заболевание кожи, имеет шифр МКБ-10: L70 в соответствии с Международной статистической классификации болезней, связанные нарушения состояния здоровья (10-е издание) – вульгарные угри. В возникновении угрей выделяют четыре принципиальных механизма: повышенная продукция кожного сала сальными желе-

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159164>

УДК: 615.26'461.8.036:338.5]-047.44
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159164

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 91–96

Ключові слова: лікарські косметичні засоби, азелаїнова кислота, вугрова хвороба.

E-mail: kileeva.op@zsmu.zp.ua

Надійшла до редакції: 29.10.2018 // Після доопрацювання: 06.11.2018 // Прийнято до друку: 19.11.2018

зами; підвищене ороговення кліток епідермиса і накоплення ороговілих кліток в протоках сальних залоз (фолікулярна гіперкератинізація); розмноження пропионових бактерій (*Propionibacterium acnes* – мікроорганізм, який в нормі живе в кожній сальній залозі без доступу кисню); запалення. В проаналізованих джерелах спеціалізованої літератури вказано, що лікування угревої хвороби повинно мати комплексний характер і крім медикаментозної терапії включати такі компоненти, як бесіда з пацієнтом і його психологічна підтримка, фізіотерапія, щоденний догляд за шкірою, місцеве і системне медикаментозне лікування.

Висновки. Проведено оцінку стійкості асортименту. Встановлено, що асортимент ЛКС, що містить азелаїнову кислоту, для профілактики і лікування акне стійкий (в аптеках Запоріжжя, Дніпра, Николаєва, Кривого Рога, Черкаси) і дорівнює 0,87. Розраховано коефіцієнт конкурентоспроможності. Встановлено, що найбільш конкурентоспроможним є крем АкнеСтоп (Україна). Розраховано коефіцієнт ліквідності ціни. Розраховані значення K_{liq} свідчать, що максимальний коефіцієнт ліквідності на ЛС Азогель ЧАО (гель) ($K_{liq} = 0,49$), а мінімальний – на ЛС Скінорен (крем) ($K_{liq} = 0,05$) і більш доступний на ринку серед аналогів. Розраховано коефіцієнт адекватності платієздатності. По даним розрахунків видно, що найвищий показник C_{as} має Скінорен (гель, крем) – 5,7 %, найнижчий – Азогель ЧАО ($C_{as} = 1,2$ %).

Ключові слова: лікарські косметичні засоби, азелаїнова кислота, угрева хвороба.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 91–96

Marketing research and pharmacoeconomic aspects of medicinal cosmetic products containing azelaic acid

O. P. Kiliieva

Goal. Analysis of the domestic market of pharmaceutical cosmetics containing azelaic acid, registered on the pharmaceutical market of Ukraine; determination of stability indicators of the range of drugs of this group, their competitiveness of solvency for further study of the availability of this list of drugs and the possibility of meeting the needs of the population in the treatment of the specified pathology.

Materials and methods. The materials of the study became the legal basis: the orders of the Ministry of Health of Ukraine, the Protocol on the provision of medical care to patients with vulgar acne (Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of May 08, 2009, No. 312, with amendments № 670 dated 04.08.2016). Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care (acne).

Methods of research – statistical, graphic, marketing, pharmacoeconomic, content analysis of official sources of information.

Results. According to the unified clinical protocols of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care (ACMD) about acne – this skin disease has the ICD-10 code: L70 in accordance with the International Statistical Classification of Diseases and Related Disorders of Health (Tenth Edition) – vulgar acne. In the occurrence of acne, four principal mechanisms are distinguished: increased production of sebum by sebaceous glands; increased keratinization of epidermis cells and the accumulation of horny cells in the ducts of the sebaceous glands (follicular hyperkeratinization); propionic acid bacteria (*Propionibacterium acnes* – microorganism, which normally lives in sebum without oxygen availability); inflammation. In analyzed literary sources, it is generally indicated that acne treatment should be of a complex nature. Except drug therapy should include such components as conversation with the patient and his psychological support, physiotherapy, daily skin care, local and systemic medical treatment.

Conclusions. The assurance of the assortment's stability is carried out. It has been established that the assortment of azelaic acid-containing LCAs for the prevention and treatment of acne is stable (in pharmacies of Zaporizhzhia, Dnipro, Mykolaiv, Kryvyi Rih, Cherkasy) and is equal to 0.87. The coefficient of competitiveness is calculated. It has been established that the most competitive is AcneStop (Ukraine). The rate of liquidity of the price is calculated. Calculated values of K_{liq} indicate that the maximum ratio of liquidity to the drug is Azogel PRAT (gel) ($K_{liq} = 0.49$), and the minimum – on the LS Skinoren (cream) ($K_{liq} = 0.05$) and is more available on the market among analogues. Solvency adequacy ratio is calculated. According to the calculations it is clear that the highest index of C_{as} is Skinoren (gel, cream) – 5.7 %, lowest – Azogel PRAT ($C_{as} = 1.2$ %).

Key words: cosmeceuticals, azelaic acid, acne.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 91–96

Майже 80 % людства хоча б один раз у житті мають проблему вугрової хвороби. Вугри (або акне, від латинської *Acne vulgaris*, синоніми: прості вугри, вугрова хвороба) – найбільш поширене захворювання апарату сальних залоз шкіри людини, одна з найчастіших причин звернення за допомогою до дерматолога або косметолога. Вугри можуть суттєво впливати на зовнішність людини, а отже бути причиною психологічного дискомфорту, депресії, невротів і впливати на якість життя.

В Україні захворювання шкіри, як-от вугрова хвороба – одна з актуальних проблем медицини. Майже у 80 % населення виявляють це захворювання, що характеризується стабільно високою поширеністю в усіх

вікових категорій населення передусім у віковий період 12–28 років.

Стабільність і рецидивний характер цього запального процесу потребує не тільки постійних гігієнічних заходів, але й відповідної обґрунтованої терапії, що спрямована на лікування зі стійким позитивним ефектом [1].

Серед науковців, які працюють у цьому напрямі дослідження, треба відзначити таких, як Я. Ф. Кутасевич, І. О. Олійник (ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»), А. М. Біловола (Харківський національний медичний університет, кафедра дерматології та венерології), О. І. Саріан (канд. мед. наук, доцент кафедри дерматовенерології Харківської медичної

академії післядипломної освіти), Т. О. Брюханова (канд. біол. наук, начальник клінічного відділу НФаУ), К. С. Шмелькова (канд. мед. наук, лікар-дерматовенеролог вищої категорії, доцент кафедри КіА НФаУ), О. В. Моспанова (канд. фарм. наук, доцент кафедри промислової фармації КНУТД), В. І. Степаненко (Національний медичний університет імені О. О. Богомольця) та ін. Іноземні науковці – О. Braun Falco, G. Plewig, H. Wolff (Berlin).

У працях вітчизняних науковців показано: акне – це захворювання, яке має багато причин, що чинять комплексний вплив на виникнення патології. Залежно від причин і механізмів розвитку вугрів розрізняють:

1. вугри, що пов'язані з гормональними порушеннями;
2. вугри, що пов'язані з прийманням певних лікарських засобів;
3. вугри, що пов'язані зі зміною клімату (наприклад, тропічні вугри);
4. вугри, що виникають при застосуванні косметичних засобів, котрі зумовлюють закупорювання усть волосяних фолікулів;
5. вугри, що виникають при мікробному ураженні шкіри (наприклад, вугрі, які виникають блискавично і пов'язані з певним видом бактерій);
6. вугри, що пов'язані з механічним впливом на шкіру – розчісуванням, тиском тощо.

Мета роботи

Аналіз вітчизняного ринку лікарських косметичних засобів, що містять азелаїнову кислоту та зареєстровані на фармацевтичному ринку України; визначення показників стійкості асортименту препаратів цієї групи, їхньої конкуренто- та платоспроможності для вивчення надалі доступності цього переліку препаратів і можливості задоволення потреб населення в лікуванні названої патології.

Матеріали і методи дослідження

Матеріалами дослідження стала нормативно-правова база: накази МОЗ України, Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугри (затверджено наказом МОЗ України 08.05.2009 № 312 зі змінами № 670 від 04.08.2016), Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (акне).

Методи дослідження: статистичний, графічний, маркетинговий, фармакоекономічний, контент-аналіз офіційних джерел інформації.

Результати

Відповідно до уніфікованих клінічних протоколів первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД), акне – це захворювання шкіри, що має шифр МКХ-10: L70 відповідно до Міжнародної статистичної класифіка-

ції захворювань, та пов'язані порушення стану здоров'я (10-е видання) – вульгарні вугри [2].

У виникненні вугрів розрізняють чотири принципові механізми:

1. Підвищена продукція шкірного сала сальними залозами;
2. Підвищене зроговіння клітин епідермісу та накопичення зроговілих клітин в протоках сальних залоз (фолікулярна гіперкератинізація);
3. Розмноження пропіоновокислих бактерій (*Propionibacterium acnes* – мікроорганізм, який у нормі живе у шкірному салі без доступу кисню);
4. Запалення.

У проаналізованих джерелах фахової літератури відзначено: лікування вугрової хвороби повинно мати комплексний характер і крім медикаментозної терапії передбачає такі компоненти, як бесіда з пацієнтом і його психологічна підтримка, фізіотерапія, щоденний догляд за шкірою, місцеве та системне медикаментозне лікування (ЛП) для лікування акне, що містять азелаїнову кислоту (табл. 1) [3].

За даними, що наведені в таблиці 1, на ринку України зареєстровано 5 торговельних назв ЛП, які містять азелаїнову кислоту та застосовуються для профілактики й лікування вугрової хвороби. Із них вітчизняні ЛП – 60 %, препарати закордонного виробництва – 40 % [3].

У сучася [1,2].

Нині на фармацевтичному ринку України зареєстровані лікарські препарати в умовах функціонування аптеки одним із головних принципів формування асортиментної політики є забезпечення показника стійкості асортименту.

Під час розрахунку цього коефіцієнта ($K_{с.а.}$) використовували формулу:

$$K_{с.а.} = 1 - \frac{Q_1 + Q_2 + \dots + Q_n}{n \times a} \quad (1),$$

$Q_1(2 \dots n)$ – кількість відсутніх препаратів на момент дослідження наявності їх у продажу; n – кількість перевірок; a – кількість асортиментних позицій [4].

Чим $K_{с.а.}$ ближче до 1, тим стійкіший асортимент.

Враховуючи результати підрахунків, встановили: асортимент ЛП, що містять азелаїнову кислоту, для профілактики й лікування акне є стійким (в аптеках Запоріжжя, Дніпра, Миколаєва, Кривого Рогу, Черкас) і дорівнює 0,87.

Крім того, провели опитування за розробленим опитувальником для фармацевтичних фахівців (провізорів, фармацевтів) Запоріжжя, Дніпра, Миколаєва, Кривого Рогу, Черкас. На підставі опрацювання анкет визначили коло ЛП, які мають найбільший попит серед споживачів і найчастіше рекомендовані фармацевтичними фахівцями для застосування. Саме ці препарати стали об'єктом аналізу для визначення показника конкурентоспроможності.

Конкурентоспроможністю фармацевтичного товару є інтегральна характеристика товару, яка показує його відмінність від товару-конкурента та визначає його

Таблиця 1. Лікарські препарати для лікування акне, що містять азелаїнову кислоту (згідно з наказом МОЗУ від 02.04.2018 № 599 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів»)

№ з/п	МНН	Торгова назва	Виробник	ЛФ	Форма випуску	Ціна, грн
1	Azelaic acid	АЗОГЕЛЬ	ПАТ «Фітофарм», Україна	Гель	Гель 15 % по 15 г або по 30 г у тубах	98,44–109,95
2	Azelaic acid	АЗОГЕЛЬ	ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна	Гель	Гель 15 % по 15 г або по 30 г у тубах	58,11–86,42
3	Azelaic acid	СКІНОРЕН®	Schering S.p.A) підрозділ компанії «Schering AG»; «Intendis Manufacturing S.p.A.» підрозділ компанії «Schering AG» для «Intendis GmbH Berlin», Італія/ФРН	Гель	Гель 15 % для зовнішнього застосування по 5 г, або 30 г, або 50 г у тубах	322,12–342,70
4	Azelaic acid	СКІНОРЕН®	Schering S.p.A) підрозділ компанії «Schering AG»; «Intendis Manufacturing S.p.A.» підрозділ компанії «Schering AG» для «Intendis GmbH Berlin», Італія/Німеччина	Крем	крем 20 % по 30 г у тубі; по 1 тубі в картонній коробці	322,80–339,52
5	Azelaic acid	АКНЕСТОП	ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна	Крем	Крем 20 % по 20 г у тубах	140,54–162,08

привабливість в очах споживача. Конкурентоспроможність охоплює, з одного боку, суто якісні характеристики товару, а з іншого – всі значні та досить вагомні для споживача умови придбання та майбутнього використання товару [5].

Наступний етап роботи – визначення показника конкурентоспроможності названого кола лікарських косметичних засобів (ЛКЗ) для лікування та профілактики акне, який розраховували за формулою:

$$K_k = \frac{V}{\sum_v + q} \quad (2),$$

K_k – коефіцієнт конкурентоспроможності; V – обсяг реалізації розрахункового ЛКЗ; \sum_v – сума обсягів реалізації препаратів конкурентів; q – кількість препаратів-конкурентів [4].

Препарат-лідер за показником K_k – той, в якого розрахований коефіцієнт найвищий (понад 1).

Для розрахунку показника конкурентоспроможності проаналізували надходження та реалізацію ЛП для профілактики, лікування акне, які містять азелаїнову

кислоту, в Запоріжжі, Дніпрі, Миколаєві, Кривому Розі, Черкасах (рис. 1).

За даними розрахунків, найвищий коефіцієнт конкурентоспроможності має Акнестоп (ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна) – 6,27–9,16; Азогель (ПАТ «Фітофарм», Україна) – у межах 3,37–5,57; Азогель (ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна) – 3,41–4,07; Скінорен гель («Schering S.P.A) підрозділ компанії «Schering AG», Італія/ФРН) – 1,59–4,07; Скінорен крем («Schering S.P.A) підрозділ компанії «Schering AG, Італія/ФРН) – у межах 0,39–0,92.

Далі визначили коефіцієнт ліквідності ціни та коефіцієнт адекватності платоспроможності.

Коефіцієнт ліквідності ціни визначає ступінь конкуренції лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку та характеризує ступінь доступності препарату [6].

Для визначення цього коефіцієнта використали формулу:

$$K_{liq} = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{min}} \quad (3),$$

K_{liq} – коефіцієнт ліквідності; C_{max} – ціна максимальна на певний препарат; C_{min} – ціна мінімальна на певний препарат.

Чим менше K_{liq} , тим більш доступний ЛЗ.

Для розрахунку показника використали дані м. Запоріжжя (рис. 2).

Розраховані значення K_{liq} свідчать, що максимальний коефіцієнт ліквідності спостерігали на ЛП Азогель ПРАТ (гель) ($K_{liq} = 0,49$), мінімальний – на ЛП Скінорен (крем) ($K_{liq} = 0,05$) і є доступнішим на ринку серед препаратів-аналогів.

Надалі визначили коефіцієнт адекватності платоспроможності. Показник цього коефіцієнта дасть змогу визначити рівень доступності ЛП з азелаїновою кислотою, враховуючи прибутки населення на певний час.

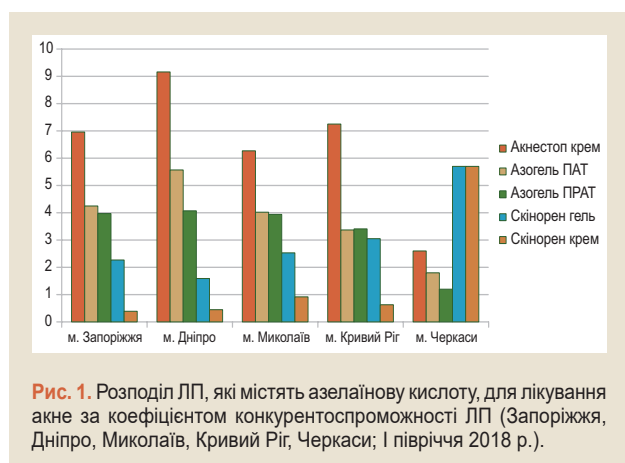


Рис. 1. Розподіл ЛП, які містять азелаїнову кислоту, для лікування акне за коефіцієнтом конкурентоспроможності ЛП (Запоріжжя, Дніпро, Миколаїв, Кривий Ріг, Черкаси; I півріччя 2018 р.).

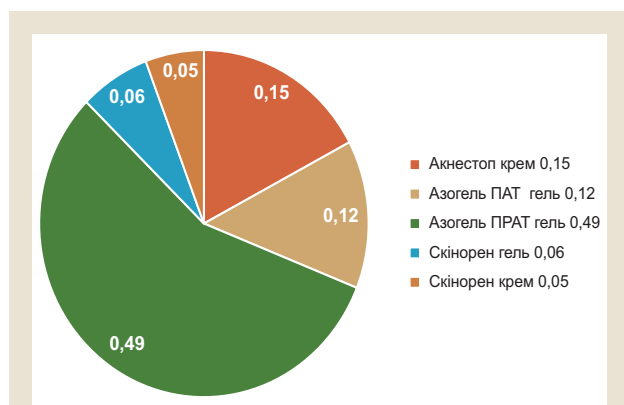


Рис. 2. Показники ліквідності цін на ЛП для профілактики, лікування акне, які містять азелаїнову кислоту (м. Запоріжжя, I півріччя 2018 р.).

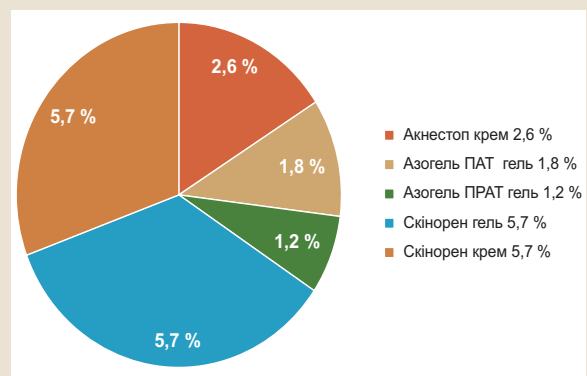


Рис. 3. Показники адекватності платоспроможності населення на ЛП, що містять азелаїнову кислоту, для лікування, профілактики акне (м. Запоріжжя, I півріччя 2018 р.).

Розрахунки коефіцієнта адекватності платоспроможності виконують за формулою:

$$C_{a.s.} = \frac{P}{W_{a.w.}} \times 100 \% \quad (4),$$

$C_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності; P – середня ціна ЛП на певний час (рік, квартал, місяць, декада); $W_{a.w.}$ – середня зарплатня на певний час (у I півріччі 2018 р. становила 7479 грн) [4,7].

Коефіцієнти адекватності платоспроможності наведені на рис. 3.

За даними розрахунків, найвищий показник $C_{a.s.}$ має Скінорен (гель, крем) – 5,7 %, найнижчий – Азогель ПРАТ ($C_{a.s.} = 1,2 \%$).

Отримані під час розрахунків результати свідчать: платоспроможність населення на I півріччя 2018 р. дає змогу придбати Азогель ПРАТ (Україна) – він є доступнішим.

Результати можуть бути використані фармацевтичними підприємствами, аптечними закладами для формування оптимальної асортиментної політики та лікарями-дерматологами для призначення та ефективного комплексного лікування вугрової хвороби.

Висновки

1. Здійснили оцінювання стійкості асортименту. Встановили, що асортимент ЛКЗ, які містять азелаїнову кислоту, для профілактики та лікування акне є стійким (в аптеках Запоріжжя, Дніпра, Миколаєва, Кривого Рогу, Черкас) і дорівнює 0,87.

2. Розраховано коефіцієнт конкурентоспроможності. Встановлено, що найбільш конкурентоспроможним є крем Акнестоп (Україна).

3. Розраховано коефіцієнт ліквідності ціни. Розраховані значення K_{liq} свідчать, що максимальний коефіцієнт ліквідності на ЛЗ Азогель ПРАТ (гель) ($K_{liq} = 0,49$), а мінімальний – на ЛЗ Скінорен (крем) ($K_{liq} = 0,05$) і є доступнішими на ринку серед аналогів.

4. Розраховано коефіцієнт адекватності платоспроможності. За даними розрахунків, найбільший показник $C_{a.s.}$ має Скінорен (гель, крем) – 5,7 %, найнижчий – Азогель ПРАТ ($C_{a.s.} = 1,2 \%$).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Кілеєва О. П., викладач вищої кваліфікаційної категорії, заступник директора з НР Медичного коледжу Запорізького державного медичного університету, Україна.

Сведения об авторе:

Килеева О. П., преподаватель высшей квалификационной категории, заместитель директора по УР Медицинского колледжа Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

Information about author:

Kilieieva O. P., Teacher of the Higher Qualification Category, Deputy Director of the Medical College of the Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі: затверджено наказом МОЗ України від 08.05.2009 р. №312 зі змінами від 04.08.16 р. №670.
- [2] Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (акне).
- [3] Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.04.2018 р. №599 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів»
- [4] Мнушко З.М. Методики оцінки рівня конкурентоспроможності лікарських препаратів : методичні рекомендації / З.М. Мнушко, Ю.В. Попова. – Х. : НФаУ, 2007. – 26 с.
- [5] 5. Середня заробітна плата (по регіонах України в 2017 р.) / Мінфін [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/2017>
- [6] 6. Конкурентоспроможність товару // Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/3654/konkurentospromozhnist>
- [7] 7. Середня заробітна плата (по регіонах України в 2018 р.) / Мінфін [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://index.minfin.com.ua/labour/salary/average/>

References

- [1] (2016) Protokol nadannia medychnoi dopomohy khvorym na vulgarni vuhri : zatverdzheno nakazom MOZ Ukrainy vid 08.05.2009 r. №312 zi zminamy vid 04.08.16 r. №670 [Protocol on the provision of medical care to patients with vulgar acne : approved by the Order of the

- Ministry of Health of Ukraine from May 08, 2009 №312 as amended from 04.08.16 №670]. [in Ukrainian].
- [2] Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (akne) [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical aid (acne)]. [in Ukrainian].
- [3] Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 02.04.2018 r. №599 «Pro zatverdzhennia Pereliku likarskykh zasobiv, dozvolenykh do zastosuvannia v Ukraini, yaki vidpuskaiutsia bez receptiv z aptek ta yikh strukturnykh pidrozdiliv» [Order of the Ministry of Health of Ukraine from April 2, 2018, №599 «On Approval of the List of Medicinal Products Permitted for Use in Ukraine, Dispensed Without Prescription from Pharmacies and their Departments»]. [in Ukrainian].
- [4] Mnushko, Z. M., & Popova, Yu. V. (2007) *Metodyky otsinky rivnia konkurentospromozhnosti likarskykh preparativ [Methods of assessing the level of competitiveness of medicinal products]*. Kharkiv: NFAU. [in Ukrainian].
- [5] Ministerstvo finansiv (2017) Serednia zarobitna plata (po rehionakh Ukrainy v 2017 r.) Retrieved from <https://index.minfin.com.ua/ua/labour/salary/average/2017>
- [6] Konkurentospromozhnist tovaru. *Farmatsevychna entsyklopediia* Retrieved from <https://www.pharmacyclopedia.com.ua/article/3654/konkurentospromozhnist>
- [7] Ministerstvo finansiv (2018) Serednia zarobitna plata (po rehionakh Ukrainy v 2018 r.) Retrieved from <https://index.minfin.com.ua/labour/salary/average/>



Контент-аналіз науково-практичних напрямів дослідження у сфері соціальної фармації

А. А. Котвіцька*, І. О. Сурікова, І. В. Кубарева

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

У багатьох країнах світу соціальна фармація як науковий напрям досліджень доволі розвинута, що забезпечує міжнародну та міждисциплінарну взаємодію в контексті обговорення та поширення знань, пов'язаних зі здоров'ям. Враховуючи євроінтеграційні процеси реформування вітчизняного фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я, актуальним є вивчення міжнародного досвіду формування соціальної фармації як напряму наукових досліджень.

Мета роботи – аналіз науково-практичних напрямів дослідження у сфері соціальної фармації.

Матеріали та методи. За допомогою контент-аналізу здійснили дослідження наукових публікацій міжнародного журналу «Research in Social and Administrative Pharmacy» за 2012–2018 рр.

Результати. Найбільш авторитетним науковим виданням, що охоплює усі аспекти соціальної фармації, є науковий журнал «Research in Social and Administrative Pharmacy», до редакційної колегії якого входять науковці США, Австралії, Великої Британії, Канади, Португалії, Єгипту, Бразилії, Північної Ірландії, Фінляндії, Республіки Косово, Нової Зеландії, Естонії. Встановлено, що здебільшого публікуються результати оригінальних наукових досліджень (67,7 % від усіх публікацій). Крім того, у виданні містяться оглядові статті, короткі описи досліджень, пропонуються нові методики. Найбільш поширеними категоріями у сфері соціальної фармації є аптека, фармацевтичний працівник, фармацевтична послуга, прихильність пацієнтів до призначеної фармакотерапії, комунікації в системі «фармацевтичний працівник – пацієнт – лікар», грамотність у питаннях охорони здоров'я, безпека фармакотерапії, самолікування тощо. Опубліковані матеріали представляють дослідження найбільш соціально значущих захворювань (гіпертонічна хвороба, астма, цукровий діабет, неврологічні захворювання), охоплюючи усі категорії населення (діти, доросле населення та населення похилого віку, вагітні жінки, сільське населення тощо) в переважній більшості країн світу (Північної та Південної Америки, європейські країни, деякі африканські, країни Близького та Далекого Сходу, Австралія та Нова Зеландія).

Висновки. Пріоритетні напрями дослідження у сфері соціальної фармації фокусуються на соціальних, організаційних, економічних, правових, психологічних, комунікаційних аспектах, що впливають на ефективність фармацевтичного забезпечення, допомоги та показники якості життя пацієнта.

Контент-анализ научно-практических направлений исследования в сфере социальной фармации

А. А. Котвицкая, И. А. Сурикова, И. В. Кубарева

Во многих странах мира социальная фармация как научное направление исследований достаточно развита, что обеспечивает международное и междисциплинарное взаимодействие в контексте обсуждения и распространения знаний, связанных со здоровьем. Учитывая евроинтеграционные процессы реформирования отечественного фармацевтического сектора отрасли здравоохранения, актуально изучение международного опыта формирования социальной фармации как направления научных исследований.

Цель работы – анализ научно-практических направлений исследований в сфере социальной фармации.

Материалы и методы. При помощи контент-анализа проведено исследование научных публикаций международного журнала «Research in Social and Administrative Pharmacy» за 2012–2018 гг.

Результаты. Наиболее авторитетным научным изданием, охватывающим все аспекты социальной фармации, является научный журнал «Research in Social and Administrative Pharmacy», в редакционную коллегию которого входят ученые США, Австралии, Великобритании, Канады, Португалии, Египта, Бразилии, Северной Ирландии, Финляндии, Республики Косово, Новой Зеландии, Эстонии. Установлено, что в большинстве случаев публикуются результаты оригинальных научных исследований (67,7 % всех публикаций); кроме того, в издании содержатся обзорные статьи, короткие описания исследований, предлагаются новые методики. Наиболее распространенными категориями в области социальной фармации являются аптека, фармацевтический работник, фармацевтическая услуга, склонность пациентов к назначенной фармакотерапии, коммуникации в системе «фармацевтический работник – пациент – доктор», грамотность в вопросах здравоохранения, безопасность фармакотерапии, самолечение и др. Опубликованные материалы представляют исследования наиболее социально значимых заболеваний (гипертоническая болезнь,

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159165>

УДК: 316.615.1:001.891
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159165

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 97–103

Ключові слова: соціальна медицина, фармацевтичне дослідження, фармація.

*E-mail: socpharm@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції: 10.01.2019 // Після доопрацювання: 15.01.2019 // Прийнято до друку: 25.01.2019

астма, сахарний діабет, неврологічні захворювання), охоплюючи всі категорії населення (діти, доросле і пожиле населення, вагітні жінки, сільське населення і т. п.) в більшості країн світу (Північної і Південної Америки, європейські країни, деякі африканські, країни Близького і Далекого Сходу, Австралія і Нова Зеландія).

Висновки. Пріоритетні напрями дослідження в області соціальної фармації фокусуються на соціальних, організаційних, економічних, правових, психологічних, комунікаційних аспектах, впливаючих на ефективність фармацевтичного забезпечення і допомоги, а також показателі якості життя пацієнта.

Ключові слова: соціальна медицина, фармацевтичні дослідження, фармація.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 97–103

Content-analysis of scientific and practical research areas in social pharmacy

A. A. Kotvitska, I. O. Surikova, I. V. Kubarieva

In many countries, social pharmacy, as a research area, is well developed, providing international and interdisciplinary collaboration in the context of discussing and disseminating health-related knowledge. Taking into account the European integration processes of reforming the domestic pharmaceutical sector of healthcare, it is important to study the international experience of the formation of social pharmacy as the direction of scientific research.

Aim: analysis of scientific and practical areas of social pharmacy research.

Materials and methods. The research of scientific publications of the International Journal "Research in Social and Administrative Pharmacy" for the period of 2012–2018 has been conducted using content analysis

Results. The most authoritative scientific publication that covers all aspects of social pharmacy is the scientific journal "Research in Social and Administrative Pharmacy", the editorial board of which includes scientists from The United States, Australia, The United Kingdom, Canada, Portugal, Egypt, Brazil, Northern Ireland, Finland, Kosovo, New Zealand, Estonia. It is established that, for the most part, the results of original research are published (67.7 % of all publications); in addition, the publication contains review articles, brief research, proposed models. The most widespread categories in the field of social pharmacy are community pharmacy, pharmacist, pharmaceutical service, medication adherence, communication between "pharmacists – patients – physician", health literacy, pharmacotherapy safety, self-medication etc. Published materials cover study of most socially significant diseases (hypertension, asthma, diabetes, neurological diseases) with all categories of the population (children, adults, elderly, pregnant, rural population etc.) in the vast majority of countries of the world (North and South America, European countries, some African countries, Middle and Far East, Australia and New Zealand).

Conclusions. Priority areas of social pharmacy research focus on social, organizational, economic, legal, psychological, and communication aspects that affect the effectiveness of pharmaceutical care and indicators of patient's life quality.

Key words: social medicine, pharmaceutical research, pharmacy.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 97–103

Процеси реформування охорони здоров'я (ОЗ) відбуваються шляхом концептуальних змін і впровадження нових форм медичного та фармацевтичного забезпечення. Це зумовило появу нової для України наукової та практично-орієнтованої концепції – соціальної фармації, що потребує постійного розвитку, підтримки та стимулювання [1,2].

У багатьох країнах світу як науковий напрям досліджень соціальна фармація є, хоча й новою, але доволі розвинутою галуззю, про що свідчать видання підручників і публікації у спеціалізованих періодичних і наукових журналах. Наукова діяльність у сфері соціальної фармації забезпечує міжнародну та міждисциплінарну взаємодію, обговорення та поширення знань, котрі пов'язані зі здоров'ям, що є важливим, враховуючи євроінтеграційні процеси реформування вітчизняного фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я. Тому, на нашу думку, важливе вивчення міжнародного досвіду формування соціальної фармації як напрямку наукових досліджень.

Мета роботи

Аналіз науково-практичних напрямів сфери соціальної фармації.

Для реалізації мети визначили завдання:

- вивчення структури міжнародного наукового журналу Research in Social and Administrative Pharmacy;
- аналіз територіального охоплення досліджень у сфері соціальної фармації;
- вивчення основних категорій і напрямів досліджень у сфері соціальної фармації;
- визначення пріоритетних захворювань і категорій населення, які вивчають у сфері соціальної фармації;
- аналіз основних методів наукових досліджень у сфері соціальної фармації;
- визначення пріоритетних напрямів дослідження у сфері соціальної фармації.

Матеріали і методи дослідження

Найбільш авторитетним науковим виданням, що охоплює усі аспекти соціальної фармації, є науковий журнал «Research in Social and Administrative Pharmacy» (RSAP). Тому протягом дослідження за допомогою статистичних методів аналізу та контент-аналізу проаналізували наукові публікації, що представлені у журналі за 2012–2018 рр.

Результати

Перший номер наукового журналу «Research Social and Administrative Pharmacy» вийшов у світ у березні 2005 р. Нині журнал видається 6 разів на рік і включає різні теми, що представляють дослідження науковців у сфері соціальної та адміністративної фармації: питання політики та регулювання галузі охорони здоров'я, результати оцінювання лікарських продуктів, програм і послуг, фармакоепідеміологію, дотримання лікарських призначень, оцінювання освітніх парадигм, які могли б вплинути на практику й/або поведінку пацієнта, та інші теми, пов'язані з громадською охороною здоров'я в контексті фармації або використання лікарських засобів (ЛЗ). Видавництво RSAP здійснюється однією з чотирьох найбільших світових наукових видавництв Elsevier (Нідерланди), а до редакційної колегії входять співробітники університетів США, Австралії, Сполученого Королівства Велика Британія, Канади, Португалії, Єгипту, Бразилії, Північної Ірландії, Фінляндії, Республіки Косово, Нової Зеландії, Естонії, що підтверджує міжнародний авторитет видання [3–5].

Протягом дослідження встановили, що загалом матеріали, представлені в RSAP, розподілені за категоріями [3,6]:

- оригінальні дослідження (Original Research) – описують експериментальні або наглядові дослідження, що використовують формальні методи для збирання та наведення результатів;
- короткі описи дослідження (Research Brief) – наукові статті, в яких результати наукових досліджень представлені в більш короткому форматі: не більше ніж 2000 слів, 4 рисунки (схеми і/або таблиці) та 30 посилань;

- оглядові статті (Review Articles) – наукова описова стаття всеосяжного характеру з великою кількістю посилань за темами досліджень із клінічної практики і/або політики використання ЛЗ або інших явищ, що мають вплив на показники якості життя пацієнта;

- апробація моделі (Proposed Model) – вид наукової статті всеосяжного характеру, що включає пропозиції для наукової дискусії та розвитку нової моделі для керівництва майбутніми дослідженнями або фармацевтичною практикою, а також політики використання ЛЗ;

- звіти (Case Reports) – матеріали, що містять статистичні дані з обмеженої географічної території чи установ, включаючи, але не обмежуючись пілотними даними нових досліджень, можуть розглядатися для первинних чи додаткових статистичних даних;

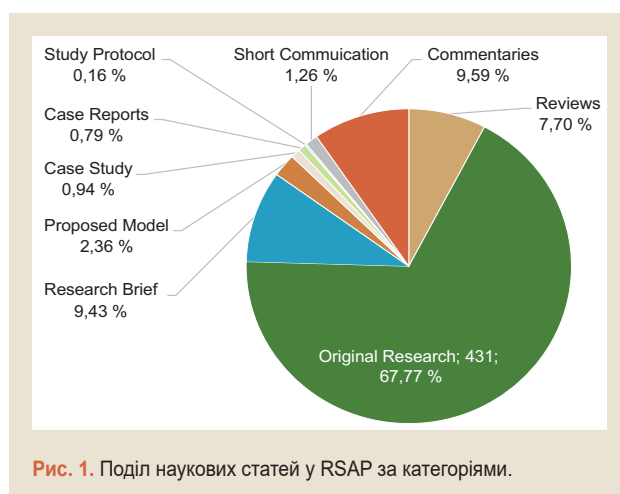


Рис. 1. Поділ наукових статей у RSAP за категоріями.

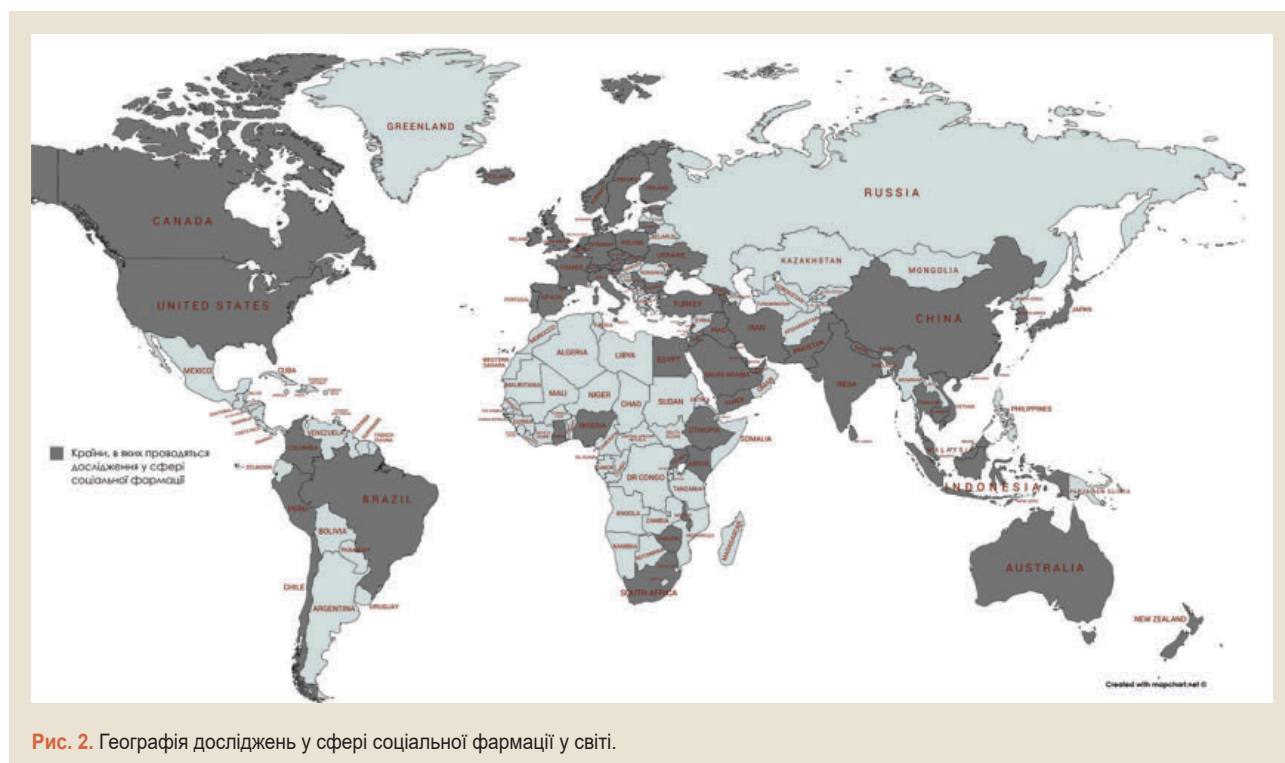


Рис. 2. Географія досліджень у сфері соціальної фармації у світі.

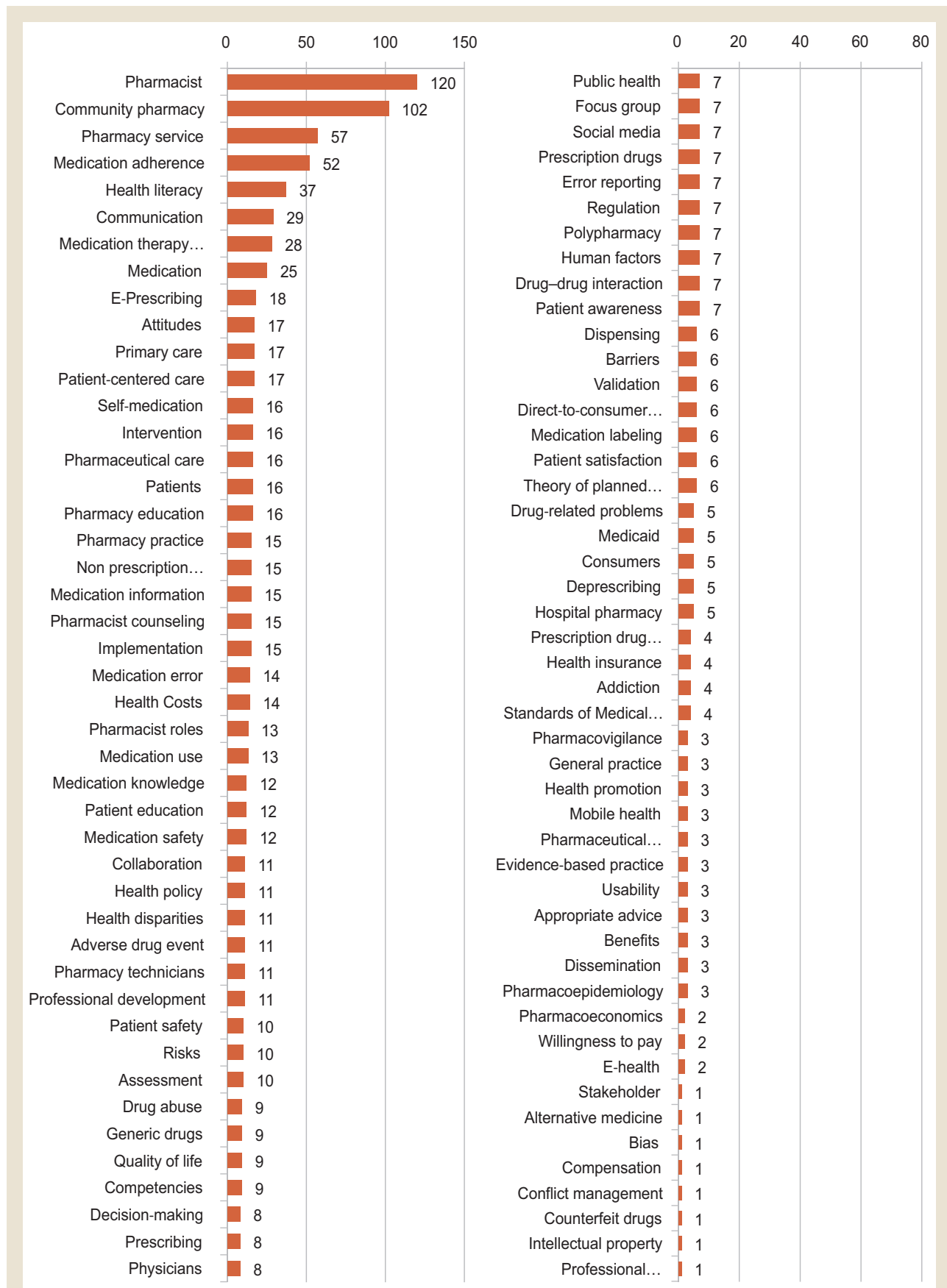


Рис. 3. Аналіз ключових слів, що наведені в наукових публікаціях у RSAP у 2012–2018 рр.



Рис. 4. Основні наукові напрями дослідження у сфері соціальної фармації.

– вивчення конкретної проблематики (Case Study) – дослідження конкретного випадку, наприклад, окремої особи, групи осіб, спільноти чи інших категорій, в якому вивчаються глибинні питання, що стосуються декількох змінних;

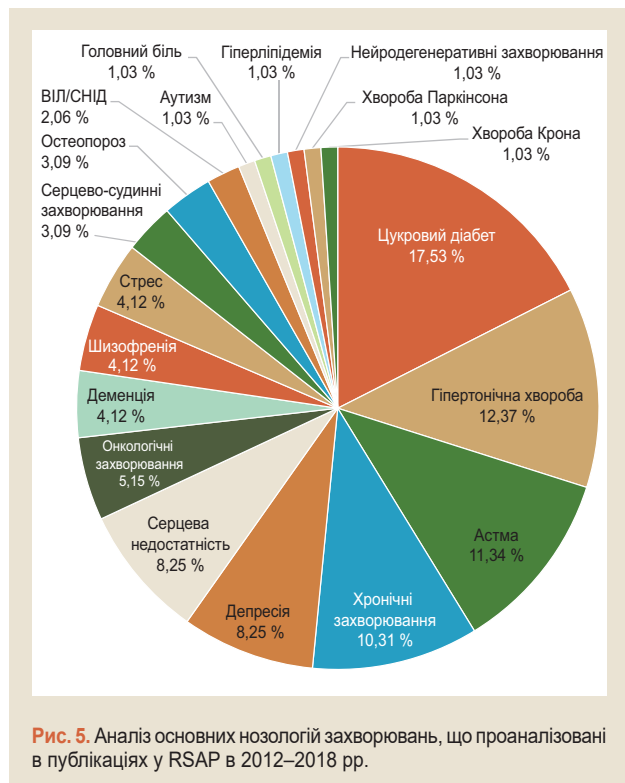
– протокол дослідження (Study Protocol) – стаття-документ, у якому крок за кроком описують та аналізують кожний етап дослідження у хронологічній послідовності;

– коротке повідомлення (Short Communication) – це новий вид матеріалів, що присвячені коротким пові-

домленням, які стосуються нових ідей, суперечливих думок, негативних результатів тощо;

– коментарі (Commentaries) – статті редакційної колегії з філософських аспектів, питань використання ЛЗ, методологічних аргументів чи інших відповідних суб'єктів.

У період із 2012 до 2018 року в RSAP опубліковано 587 оригінальних наукових статей. Також звертає увагу наявність у деяких номерах журналу окремих online-статей, що найчастіше є матеріалами міжнародних науково-практичних конференцій із соціальної фармації та не належать



до жодної із наведених категорій. Поділ опублікованих матеріалів за категоріями наведений на рис. 1.

У результаті аналізу виявили, що дослідження у сфері соціальної фармації здійснюються у більшості країн світу, як-от Північної та Південної Америки (США, Канада, Мексика, Бразилія, Перу), європейських країнах (Бельгія, Португалія, Данія, Фінляндія, Швеція, Велика Британія, Іспанія, Естонія тощо), деяких африканських країнах (Зімбабве, Єгипет, Нігерія), країнах Близького та Далекого Сходу (Йорданія, Саудівська Аравія, Катар, Непал, Ірак, Японія, Південна Корея, Малайзія), Австралії та Новій Зеландії (рис. 2).

Вивчаючи зміст опублікованих у RSAP статей і ключові слова, визначили: найчастіше наукові дослідження присвячені таким фармацевтичним категоріям, як аптека (Community pharmacy), фармацевтичний працівник (Pharmacist), дотримання (прихильність) призначених ЛЗ (Medication adherence), грамотність у питаннях охорони здоров'я (Health literacy), комунікації (Communication), аптечні послуги (Pharmacy service), ліко-пов'язані помилки (Medication error), управління фармакотерапією (Medication therapy management), лікарські засоби (Medication), фармацевтична допомога (Pharmaceutical care), роль фармацевтичного працівника (Pharmacist roles), фармацевтична практика (Pharmacy practice), пацієнт (Patients), громадське здоров'я (Public health), настанови (Attitudes), співпраця з суб'єктами фармацевтичної діяльності (Collaboration), безпека пацієнта (Patient safety), електронне виписування рецептів (E-Prescribing), первинна медична допомога (Primary care), самолікування (Self-medication) тощо (рис. 3).

Відповідно до змісту статей і наведених у них результатів досліджень узагальнили основні, що вивчаються у сфері соціальної фармації (рис. 4).

Найбільш поширеними та соціально значущими нозологіями, на думку дослідників у сфері соціальної фармації, є гіпертонічна хвороба, астма, нейродегенеративні захворювання, депресія, діабет, серцево-судинні захворювання, головний біль, хвороба Паркінсона, онкологічні захворювання тощо (рис. 5). Треба наголосити на спрямованості наукових досліджень на всі категорії населення. Найчастіше увага науковців і представників практичної фармації зосереджується на таких категоріях, як діти, доросле населення, населення похилого віку, вагітні жінки, безпритульні, сільське населення, тютюнозалежні тощо [7].

У результаті дослідження можна стверджувати, що головною метою наукової діяльності з позиції соціальної фармації є удосконалення фармацевтичного забезпечення та системи охорони здоров'я шляхом емпіричних досліджень і теоретичного аналізу. Науковці у сфері соціальної фармації під час досліджень використовують різноманітні методи аналізу: моделювання проблеми з наступним прогнозуванням; метод Дельфі, або експертних оцінок; метод систематичного огляду; Раш-метод аналізу анкет; факторний, ретроспективний аналіз; мета- та контент-аналіз; анкетне опитування певних фокус-груп; метод найменших квадратів тощо [8].

Можна стверджувати, що пріоритетні напрями досліджень у сфері соціальної фармації фокусуються на соціальних, організаційних, економічних, правових, психологічних, комунікаційних аспектах, що впливають на ефективність фармацевтичного забезпечення й допомоги та показники якості життя пацієнта. Відзначимо, що велика кількість наукових досліджень присвячена питанням політики та регулювання сфери охорони здоров'я та фармацевтичного сектора, схильності пацієнта до фармакотерапії, комунікаціям у системі «фармацевтичний працівник – пацієнт – лікар» і ролі фармацевта в наданні фармацевтичної допомоги, безпеці пацієнта в контексті якості наданої фармацевтичної допомоги та помилок фармацевтичного забезпечення, управлінню фармакотерапією, якості фармацевтичної інформації та впровадженню електронного виписування рецептів тощо.

Висновки

1. Здійснили дослідження науково-практичних напрямів сфери соціальної фармації шляхом аналізу наукових публікацій, що представлені в науковому журналі Research in Social and Administrative Pharmacy (2012–2018 рр.).

2. Встановлено, що більшість наукових публікацій журналу (67,8 %) присвячена оригінальним науковим дослідженням у сфері соціальної фармації. Крім того, у виданні публікуються оглядові статті, короткі описи досліджень, пропонуються нові методики, окремою рубрикою є матеріали конференцій.

3. Визначено, що дослідження у сфері соціальної фармації в більшості країн світу та територіально охоплюють майже всі категорії населення.

4. За результатами аналізу, найбільш поширеними категоріями у сфері досліджень із соціальної фармації є аптека та фармацевтичний працівник. Також чимала кількість публікацій присвячена фармацевтичним послугам, прихильності пацієнтів до призначеної фармакотерапії, комунікаціям у системі «фармацевтичний працівник – пацієнт – лікар», грамотності в питаннях охорони здоров'я, безпеці фармакотерапії та самолікуванню.

5. Дослідження у сфері соціальної фармації спрямовані на такі нозології, як гіпертонічна хвороба, астма, цукровий діабет, неврологічні захворювання, що вивчаються з урахуванням різних категорій населення.

6. У результаті вивчення методів аналізу встановлено, що дослідники використовують такі методи аналізу, як моделювання проблеми з наступним прогнозуванням; метод Дельфі, або експертних оцінок; метод систематичного огляду; Раш-метод аналізу анкет; факторний, ретроспективний аналіз; мета- та контент-аналіз; анкетні опитування певних фокус-груп; метод найменших квадратів тощо.

7. Визначили пріоритетні напрями досліджень у сфері соціальної фармації, що фокусуються на соціальних, організаційних, економічних, правових, психологічних, комунікаційних аспектах, що впливають на ефективність фармацевтичного забезпечення, допомоги та показники якості життя пацієнта.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Котвицька А. А., д-р фарм. наук, професор каф. соціальної фармації, ректор, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6650-1583

Сурикова І. О., асистент каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5028-2112

Кубарева І. В., канд. фарм. наук, доцент каф. соціальної фармації, в. о. проректора з науково-педагогічної (виховної роботи), Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6617-2575

Сведения об авторах:

Котвицкая А. А., д-р фарм. наук, профессор каф. социальной фармации, ректор, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Сурикова И. А., ассистент каф. социальной фармации,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Кубарева И. В., канд. фарм. наук, доцент каф. социальной фармации, и. о. проректора по научно-педагогической (воспитательной) работе, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Information about authors:

Kotvitska A. A., Dr.hab., Professor of the Social Pharmacy Department, Rector of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Surikova I. O., Teaching Assistant of the Social Pharmacy Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kubarieva I. V., PhD, Associated Professor of the Social Pharmacy Department, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сучасні аспекти становлення та розвитку соціальної фармації в Україні / А.А. Котвицька, І.В. Кубарева, А.В. Волкова, та ін. // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: наук. симп. у рамках VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (15–16 вересня 2016 р.) / ред. кол.: А.А. Котвицька та ін. – Х.: НФаУ, 2016. – С. 18–23.
- [2] Almarsdottir A.B. Opportunities and challenges in social pharmacy and pharmacy practice research / A.B. Almarsdottir, S. Kaee, J.M. Traulsen // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2014. – Vol. 10(1). – P. 252–255.
- [3] Research in Social and Administrative Pharmacy [Homepage on the Internet]. [Online]. – Retrieved from <http://www.rsap.org/>
- [4] Sorensen E.W. The concept of social pharmacy / E.W. Sorensen, J.K. Mount, S.T. Christensen // *The Chronic Ill.* – 2003. – Vol. 7(Summer). – P. 12–15.
- [5] Kangethe A. U.S. publication trends in social and administrative pharmacy: Implications for promotion and tenure / A. Kangethe, D.M. Franic, M.Y. Huang, et al. // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2012. – Vol. 8(5). – P. 408–419.
- [6] Desselle S.P. The birth of Research in Social & Administrative Pharmacy: a sincere welcome to subscribers, readers, and authors / S.P. Desselle // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2005. – Vol. 1(1). – P. 1–4.
- [7] Котвицька А.А. Вивчення досвіду формування соціальної фармації як наукового напрямку / А.А. Котвицька, І.О. Сурикова // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матер. III Міжн. наук.-практ. інтернет-конференції (25–28 квітня 2017 р.) / ред. кол.: А.А. Котвицька та ін. – Х.: НФаУ, 2017. – С. 102–104.
- [8] Holdford D. Content analysis methods for conducting research in social and administrative pharmacy / D. Holdford // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2008. – Vol 4(2). – P. 173–181.

References

- [1] Kotvitska, A. A., Kubarieva, I. V., Volkova, A. V., Surikov, O. O., Cherkashyna, A. V. (2016) Suchasni aspekty stanovlennia ta rozvytku sotsialnoi farmatsii v Ukraini [Modern aspects of the formation and development of social pharmacy in Ukraine]. *Sotsialna farmatsiia: stan, problemy ta perspektyvy* Proceedings of the Sciences. symp within the VIII National The Congress of Pharmacists of Ukraine, (P. 18–23). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [2] Almarsdottir, A. B., Kaee, S., & Traulsen, J. M. (2014) Opportunities and challenges in social pharmacy and pharmacy practice research. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 10(1), 252–255. doi: 10.1016/j.sapharm.2013.04.002/
- [3] Research in Social and Administrative Pharmacy [Homepage on the Internet]. Retrieved from <http://www.rsap.org/>
- [4] Sorensen, E. W., Mount, J. K., & Christensen, S. T. (2003). The concept of social pharmacy. *The Chronic Ill*, 7(Summer), 12–15.
- [5] Kangethe, A., Franic, D. M., Huang, M. Y., Huston, S., & Williams, C. (2012). U. S. publication trends in social and administrative pharmacy: Implications for promotion and tenure. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 8(5), 408–419. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2011.10.002>
- [6] Desselle, S. P. (2005). The birth of Research in Social & Administrative Pharmacy: a sincere welcome to subscribers, readers, and authors. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 1(1), 1–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2004.12.001>
- [7] Kotvitska, A. A., & Surikova, I. O. (2017) Vyvchennia dosvidu formuvannia sotsialnoi farmatsii yak naukovooho napriamku [Study of the experience of formation of social pharmacy as a scientific direction]. *Sotsialna farmatsiia: stan, problemy ta perspektyvy* Proceedings of the III International Scientific and Practical Internet Conference, (P. 102–104). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [8] Holdford, D. (2008). Content analysis methods for conducting research in social and administrative pharmacy. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 4(2), 173–181. doi: 10.1016/j.sapharm.2007.03.003



Взаємозв'язок вітаміну D, гомоцистеїну та стоматологічних захворювань (огляд літератури)

О. І. Кутельмах

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Мета роботи – виконати аналіз наукових публікацій щодо вивчення взаємозв'язку гіпергомоцистеїнемії та недостатності вітаміну D із хворобами порожнини рота.

Протягом останніх років особливу актуальність має вивчення впливу вітаміну D і гомоцистеїну (ГЦ) на метаболізм і регуляцію багатьох важливих фізіологічних процесів життєдіяльності людського організму. Але дані щодо впливу статусу вітаміну D і рівня ГЦ на розвиток стоматологічних патологій є обмеженими. Названі основні функції вітаміну D і гомоцистеїну (ГЦ) в організмі людини та механізми їхньої дії, підсумовані важливі звіти про вплив вітаміну D і ГЦ на порожнину рота.

Висновки. Недостатність вітаміну D і гіпергомоцистеїнемія викликають в організмі метаболічні відхилення, які є можливою причиною ряду захворювань органів ротової порожнини. Вплив змін у статусі вітаміну D на стоматологічну патологію пояснюється передусім порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, зокрема генетичного походження, а також пригніченням процесів імунітету. Вплив гіпергомоцистеїнемії на патогенез захворювань органів ротової порожнини може бути пов'язаний із дисрегуляцією генетичних процесів, оксидативним стресом, остеопорозом та ендотеліальною дисфункцією, що характерні для цього стану. Значення обох факторів – недостатності вітаміну D та, особливо, гіпергомоцистеїнемії – в патології окремих органів порожнини рота, нозологічних форм і відповідних механізмів висвітлено в фаховій літературі недостатньо. Дані про участь у патогенезі стоматологічних захворювань одночасно обох факторів відсутні. Отже, необхідно вивчати цю проблему надалі, розглядаючи біохімічні, біофізичні, морфологічні, молекулярно-генетичні та клініко-епідеміологічні аспекти. Реалізація таких досліджень сприятиме забезпеченню стоматологічного здоров'я людини.

Взаимосвязь витамина D, гомоцистеина и стоматологических заболеваний (обзор литературы)

О. И. Кутельмах

Цель работы – провести анализ научных публикаций относительно изучения взаимосвязи гипергомоцистеинемии и недостаточности витамина D с болезнями полости рта.

В последние годы особую актуальность имеет изучение влияния витамина D и гомоцистеина (ГЦ) на метаболизм и регуляцию многих важных физиологических процессов жизнедеятельности человеческого организма. Однако данные о влиянии статуса витамина D и уровня ГЦ на развитие стоматологических патологий ограничены. Описаны основные функции витамина D и гомоцистеина в организме человека и механизмы их действия, проведен обзор отчетов о влиянии витамина D и ГЦ на полость рта.

Выводы. Недостаточность витамина D и гипергомоцистеинемия вызывают в организме значительное количество метаболических отклонений, которые являются возможной причиной ряда заболеваний органов полости рта. Влияние изменений в статусе витамина D на стоматологическую патологию объясняется в основном нарушением фосфорно-кальциевого обмена, в том числе генетического происхождения, а также угнетением процессов иммунитета. Влияние гипергомоцистеинемии на патогенез заболеваний органов ротовой полости может быть связан с дисрегуляцией генетических процессов, оксидативным стрессом, остеопорозом и эндотелиальной дисфункцией, характерными для этого состояния. В целом значение обоих факторов – недостаточности витамина D и особенно гипергомоцистеинемии – в патологии отдельных органов полости рта, нозологических форм и соответствующих механизмов освещено в научной литературе недостаточно. Данные об участии в патогенезе стоматологических заболеваний одновременно обоих факторов отсутствуют. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования этой проблемы, включая биохимические, биофизические, морфологические, молекулярно-генетические и клинко-эпидемиологические аспекты. Реализация таких исследований будет способствовать обеспечению стоматологического здоровья человека.

Ключевые слова: витамин D, гомоцистеин, стоматогнатические заболевания.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 104–112

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/159166>

УДК: 616.31:577.161.2:577.112.3
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.159166

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 104–112

Ключові слова: вітамін D, гомоцистеїн, стоматогнатичні захворювання.

E-mail: ahzelo1968vin@i.ua

Надійшла до редакції: 30.10.2018 // Після доопрацювання: 26.12.2018 // Прийнято до друку: 08.01.2019

Interaction of vitamin D, homocystein and dental diseases

O. I. Kutelmakh

Over the past few years, the study of the influence of vitamin D and homocysteine (HC) on the metabolism and regulation of many important physiological processes in the life of the human body is particularly relevant. However, data on the influence of vitamin D and HC levels on the development of dental pathologies are limited. In this article, we discussed the main functions of vitamin D and homocysteine (HC) in the human body and their mechanisms and summarized the important reports on the effects of vitamin D and HC on the oral cavity.

Conclusions. Vitamin D deficiency and hyperhomocysteinemia cause a significant amount of metabolic abnormalities in the body, which is a possible cause of a number of diseases of the oral cavity. Probably the effect of changes in the status of vitamin D on dental pathology is mainly due to a violation of phosphorous-calcium metabolism, including genetic origin, as well as inhibition of immune processes. Influence of hyperhomocysteinemia on the pathogenesis of oral cavity diseases can be related to the dysregulation of genetic processes, oxidative stress, osteoporosis, and endothelial dysfunction characteristic of this condition. In general, the importance of both factors – vitamin D deficiency and especially hyperhomocysteinemia in the pathology of individual organs of the oral cavity, nosological forms and related mechanisms – is insufficiently covered in the literature. There is no data on participation in the pathogenesis of dental diseases at the same time, both of these factors are absent at all. Thus, there is a need for further research in this direction with the use of modern biochemical, biophysical, morphological, molecularly-genetic and clinical-epidemiological studies, the implementation of which will contribute to the provision of dental human health.

Key words: vitamin D, homocysteine, stomatognathic diseases.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 104–112

Захворювання порожнини рота людини набули чималого поширення та є не тільки медичною, але й соціальною проблемою. Ротова порожнина відіграє важливу роль у життєдіяльності організму, тому вивчення стану її структурних одиниць у нормі та при патологічних відхиленнях посідає чільне місце в наукових дослідженнях учених усього світу. Патологічні зміни органів порожнини рота потребують коректного лікувально-профілактичного втручання, передумовою ефективності якого є глибокі пізнання відповідних етіопатогенетичних механізмів.

Визначено багато причин і факторів, що зумовлюють розвиток патологічних процесів у ротовій порожнині, вони можуть бути як самостійні, так і симптоматичні; окремі з них більш суттєво діють в ембріональному періоді життя людини, інші – в ювенільному, пубертатному, зрілому та у старості. До найбільш поширених захворювань органів ротової порожнини належать патологія твердих тканин зубів каріозного, некаріозного походження, ускладнений карієс (патологія ендодонта), патологія тканин пародонта, де особливе місце посідає генералізований пародонтит (ГП), а також самостійні й симптоматичні зміни на слизових оболонках порожнини рота (СОПР). Певний відсоток у цьому переліку становлять генетичні вади.

Протягом багатьох років вивчають фізіологічну роль вітамінів, зокрема вітамінів D і C, важливих для функціонування органів ротової порожнини. Особлива увага прикута до вітаміну D, що пояснюється двома причинами. По-перше, виявлена надзвичайно висока (до 50 % від загальної популяції) поширеність у населення планети явної або прихованої D-вітамінної недостатності [2,39]. По-друге, встановлені нові дані щодо впливу вітаміну D на метаболізм і регуляцію багатьох важливих фізіологічних процесів у різні періоди життєдіяльності людського організму, особливо на мінеральний і кістковий метаболізм. Ще одним актуальним об'єктом сучасних наукових досліджень є гомоцистеїн (ГЦ) як важливий фізіологічний фактор і предиктор багатьох патологічних станів при гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Привертають увагу

зв'язки ГГЦ з остеопорозом, дефектами розвитку структури порожнини рота, оксидативним стресом та іншими процесами, що стосуються стоматологічної патології. Є поодинокі роботи, в яких виявлені порушення обміну вітаміну D при гіпергомоцистеїнемії [3,26,29,32,43,44].

Загалом дані щодо впливу статусу вітаміну D і рівня ГЦ на розвиток спадкових і набутих стоматологічних патологій є обмеженими. Тому є потреба детального аналізу відповідних експериментальних і клінічних робіт, що необхідно для планування наступних досліджень у цьому напрямі.

Мета роботи

Виконати аналіз наукових публікацій щодо вивчення взаємозв'язку гіпергомоцистеїнемії та недостатності вітаміну D із хворобами порожнини рота.

Метаболізм та значення вітаміну D

Будова вітаміну D. Перші відомості про вітамін D, або «вітамін сонячного світла» з'явилися в першій половині ХХ століття.

Цей вітамін в організмі перетворюється в гормональні форми, що мають широкий спектр біологічних властивостей. В умовах дефіциту або надлишку вітаміну D виникає низка порушень.

Вітамін D має кілька форм. Їх називають кальцифероли, та представлені вони переважно у вигляді двох речовин: ергокальциферолу (вітаміну D₂), що надходить з їжею, і холекальциферолу (вітаміну D₃), який синтезується у шкірі під впливом ультрафіолетових променів. За міжнародною класифікацією, до препаратів групи «Вітамін D та аналоги» належать також альфакальцидол, дигідротрахістерол, колекальциферол і парикальцитол. Крім того, є такі аналоги вітаміну D, як доксеркальциферол, максакальцитол і фалекальцитріол.

В організмі людини обидві ці речовини послідовно перетворюються в активні форми: в печінці під дією ферментів відбувається їх перетворення у 25-гідрокси-

кальциферол (кальцидіол) – 25(OH)D, а потім у нирках у більш активний метаболіт – 1,25(OH)₂D. Є багато відомостей про залежність активних форм вітаміну D від функціонального поліморфізму генів VDR (рецептор вітаміну D) і VDBP (транспортний білок вітаміну D). Найбільш точним індикатором забезпечення організму вітаміном D вважають рівень у сироватці крові 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D), а також показники фосфорно-кальцієвого обміну.

Запропоновані анкетні способи визначення забезпеченості організму вітаміном D, що полягають у встановленні якості харчування та тривалості перебування просто неба [15].

Біологічні функції вітаміну D. Регуляція вітаміном D метаболізму кальцію та фосфору в організмі доведена в дослідженнях багатьох науковців. Механізм дії: гормональні форми вітаміну D зв'язуються зі специфічним внутрішньоклітинним рецептором клітин-мішеней, утворений комплекс на генетичному рівні стимулює експресію білків, що зв'язують кальцій і транспортують його з кишечника у кров. Подібно кальційтриол діє в нирках (стимулює реабсорбцію кальцію та фосфатів із первинної сечі), а також у кістках. Як відомо, лише при нормальному вмісті кальцію та фосфатів у крові відбувається ріст і розвиток кісток і зубів у дітей. В умовах недостатності вітаміну D у дітей виникає рахіт, у людей зрілого віку – остеопороз. Добова доза вітаміну D:

- для дорослих – 2,5–5,0 мкг;
- для вагітних жінок – 10,0 мкг;
- для матерів, що годують грудьми, – 10,0 мкг;
- для дітей залежно від віку та статі – 2,5–10,0 мкг (для грудних дітей – 7,5–10,0 мкг).

Виявилося, що функція «вітаміну сонячного світла» не обмежена лише контролем кальцій-фосфорного обміну, він також позитивно впливає на інші фізіологічні процеси в організмі: стимулює імунну систему та кровообіг м'язової тканини, покращує функцію серця, кишечника та нирок [20]. Доведена необхідність вітаміну 1,25(OH)₂D для нормального функціонування ендокринних залоз. Численні наукові праці свідчать про позитивний вплив холекальциферолу на репродуктивну функцію жінок і чоловіків. Вітамін D бере участь у синтезі прогестерону, естрадіолу, естрогену, позитивно впливає на фолікулогенез, підготовку міометрію до імплантації ембріона, стимулює сперматогенез. Доведена роль «сонячного вітаміну» в поліпшенні функцій епідермісу, зокрема в оновленні волосяних фолікулів через рецептори до вітаміну D тощо. Вітамін D важливий для нормального метаболізму глюкози, безпосередньо впливає на інсулін-продукуючі клітини підшлункової залози, на міоцити та жирові клітини. Експериментально доведено, що холекальциферол поліпшує еритропоез і підвищує рівень гемоглобіну, має нейропротекторну дію на тканини головного мозку [29]. Виявлені, але до кінця нез'ясовані протимікробні властивості вітаміну D, пов'язані зі стимуляцією синтезу антибактеріальних пептидів, включаючи катетиліцин (CAMP) і b-дефенсины 2 і 3 [34].

Взаємозв'язок статусу вітаміну D із патологією. Недостатність вітаміну D є глобальним питанням охорони здоров'я. Від дефіциту цього вітаміну страждають понад мільярд дітей і дорослих у світі, тому, за даними ВООЗ, цей дефіцит набув статусу пандемічного [20]. В Україні патології, що пов'язані з порушенням обміну речовин, до яких належить і названа проблема, діагностують у 945 із кожних 10 000 населення [7]. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано тільки в 4,6 %, відносна недостатність – у 13,6 %, дефіцит – у 81,8 % жителів України. Лише у 6,1 % жінок різного віку відзначають нормальний рівень вітаміну D [7]. Негативні прояви дефіциту вітаміну D описані в наукових працях багатьох світових учених. Недостатність вітаміну D викликає порушення мінералізації кісткової тканини, підвищує ризик розвитку остеопорозу й переломів і в людей, і в експериментальних тварин, зумовлює прогресування таких захворювань кісткової системи, як рахіт, остеомаліція. Останні результати генетичних, дієтологічних й епідеміологічних досліджень пов'язують дефіцит вітаміну D в ендокринній системі з такими захворюваннями, як гіпертонія, серцево-судинна недостатність, атеросклероз, гіперпаратиреоз. Низькі рівні сироваткового вітаміну D у дитинстві зумовлюють схильність до цукрового діабету 1 і 2 типів і розсіяного склерозу. Недостатність вітаміну D і його рецепторів завжди виявляють при хворобі Альцгеймера та Паркінсона [29,47]. Описали 16 різних видів злоякісних пухлин, розвиток яких корелює з низькою інсоляцією, а їхня поширеність підвищується при дефіциті вітаміну D [8]. Оскільки рецептори до вітаміну D знаходяться в скелетних м'язах, то дефіцит може призводити до слабкості проксимальних м'язів і виникнення артриту [20]. Вітамін D сприяє послабленню запальних реакцій при аутоімунних хворобах (ентероколітах, ревматоїдних артритах, системному вовчаку, еритематозі та псоріазі), що пояснюється його здатністю знижувати активність прозапальних і підвищувати останню у протизапальних цитокінів. Є повідомлення, що дефіцит вітаміну D є «незвичайною причиною» лихоманки, важкої гемолітичної анемії та тромбоцитопенії [27]. Недостатність вітаміну D пригнічує як вроджений, так і набутий імунітет, спричинюючи грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз. Доведений взаємозв'язок недостатності в організмі холекальциферолу та хронічної ниркової, печінкової недостатності [46].

Встановили вплив дефіциту вітаміну D на перебіг вагітності. Недостатність вітаміну D асоціюється з підвищенням імовірності розвитку гестаційного діабету, преєклампсії, еклампсії, бактеріального вагінозу та інших бактеріальних інфекцій. У вагітних жінок з низьким рівнем 25(OH)D є підвищений ризик передчасних пологів і народження дітей із низькою вагою, а через знижену концентрацію вітаміну D у грудному молоці підвищується частота виникнення рахіту. Відзначимо, що задовільний рівень 25(OH)D у другому триместрі вагітності позитивно впливає на його рівень у материнському молоці під час грудного вигодовування [37].

Експериментальними дослідженнями доведено: при низьких концентраціях кальцитріолу як найбільш активної форми вітаміну D у вагітних мишей зменшується кількість потомства жіночої статі, не впливаючи на кількість чоловічої, але вага новонароджених самців, а також довжина деяких кісток їхнього скелета менша від норми [23].

Останні епідеміологічні та експериментальні дослідження показали: низький рівень вітаміну D тісно пов'язаний із надмірним вживанням кофеїновмісних та алкогольних напоїв, недостатньо мінералізованої столової води, курінням, гіподинамією, а можливо й підвищеним рівнем загальної смертності [20]. Експериментально доведено, що статичне магнітне поле індукує гіповітаміноз вітаміну D [23]. У надмірних концентраціях вітамін D (375 мкг/добу) проявляє токсичну дію, що призводить до гіперкальціємії, гіперкальціурії, нефрокальцинозу та кальцифілаксії.

Зв'язок вітаміну D зі стоматологічними захворюваннями. Виникнення стоматологічних патологій, як відомо, тісно пов'язане з багатьма відхиленнями, що відбуваються в окремих органах, тканинах і системах організму. Але фактор кореляційного впливу вітаміну D на різноманітні стоматологічні захворювання ще не достатньо висвітлений у світовій науковій літературі.

Метаболізм кальцію та фосфору має важливий вплив на розвиток і функціонування органів ротової порожнини, найбільше зубів, в яких знаходиться більша частка кальцію. У результаті аліментарного дефіциту кальцію або недостатнього його засвоєння відбувається зниження рівня цього мінералу у крові. Відповідно, компенсаторно активуються системи, що «вимивають» кальцій із кісткової тканини, а також із твердих тканин зубів. Тому залежно від періодів життя в ротовій порожнині можуть відбуватися певні порушення процесів мінералізації зубів тимчасового та постійного прикусу, періоду та послідовності їх прорізування, формування емалі й дентину, що призводить до некаріозної патології чи раннього ураження зубів каріозним процесом.

Дослідження, що здійснені в різних країнах, довели ефективність застосування вітаміну D для зменшення поширеності карієсу [22,24,37]. Окремі публікації свідчать, що рівні вітаміну D у матерів і карієс раннього дитинства в дітей можуть бути взаємопов'язані [30,37,39]. На взаємозв'язок між карієсом і рівнем вітаміну D, можливо, впливає расова генетична приналежність. Зокрема, генетичні дослідження взаємозв'язку рецептора гена вітаміну D – VDR і поширеності карієсу, що здійснені в різних країнах (Чехія та США) не підтверджують цей взаємозв'язок, а науковці Канади, Туреччини і КНР стверджують протилежне [14,18,21,37].

Відомо про здатність вітаміну D знижувати рівень загального холестерину, котрий, як свідчать експериментальні дослідження, негативно впливає на структуру емалі зачатків зубів в ембріонів мишей [24]. Опубліковані результати досліджень показали зв'язок між зниженою щільністю альвеолярної кісткової тканини, остеопоро-

зом, втратою зубів і дефіцитом вітаміну D, який може впливати на ризик розвитку запально-деструктивних захворювань пародонта через вплив на мінеральну щільність кісток або через імуномодулювальні ефекти, а також зумовлювати частіше виникнення остеонекрозів альвеолярних кісток. Це підтверджено й результатами експериментів, що проведені на мавпах і щурах [19,25].

Доведений взаємозв'язок генералізованого пародонтиту та гена вітаміну D –VDR, але китайські вчені стверджують: поліморфізм цього гена не пов'язаний з ризиком виникнення ГП у людей монголоїдної раси [25]. Опубліковано доповіді про можливий вплив вітаміну D на зміни в СОПР з особливим акцентом на аутоімунні захворювання: хронічний рецидивний афтозний стоматит, системний червоний вовчак, анемія Адісона–Бірмера, синдроми Бехчета та Шегрена [39]. Дослідження Спіндера і Ескоти (2014) показали, що дефіцит вітаміну D у ВІЛ-позитивних пацієнтів підвищує ризик перорального кандидозу [16]. Недостатність і дефіцит «сонячного вітаміну» виявили в пацієнтів зі злоякісними пухлинами ротової порожнини, а фізіологічні концентрації вітаміну D відіграють певну роль у процесі їх лікування [8]. Останні наукові праці в галузі зубної імплантології довели вплив вітаміну D, іmobilізованого на титанових імплантатах, на індуковане формування кістки навколо останніх [30,36]. Позитивний вплив «сонячного вітаміну» вивчали і з погляду ендодонтії. Експериментально дослідження свідчать про стимуляцію репаративного дентину після застосування комбінованого засобу, що містив вітамін D, на вічка кореневих каналів молярів у щурів [28].

Гіпергомоцистеїнемія як предиктор патологічних змін в організмі людини

Біологічні аспекти гомоцистеїну. Гомоцистеїн – сірковмісна, непротеїногенна амінокислота, яка надходить із їжею в незначних кількостях, а в основному утворюється в організмі внаслідок деметилювання незамінної амінокислоти метіоніну. У плазмі крові найбільше (70–80 %) ГЦ знаходиться у білковозв'язаній формі, дещо менша кількість (20–30 %) циркулює у вигляді гомоцистину та дисульфиду гомоцистеїн-цистеїну, близько 1 % перебуває у вільній формі, а найменше (0,3 %) – у формі тіолактону ГЦ.

У нормі вміст ГЦ у крові людей протягом життя різний. До періоду статевого дозрівання рівні гомоцистеїну в різностатевих осіб приблизно однакові (майже 5 мкмоль/л). У період статевого дозрівання рівень ГЦ підвищується до 6–7 мкмоль/л, у жіночому організмі це підвищення менш виражене, ніж у чоловічому. У дорослих людей рівень ГЦ становить 10–11 мкмоль/л, у чоловіків цей показник зазвичай вищий, ніж у жінок. Фізіологічно надалі відбувається поступове підвищення рівня ГЦ, і в чоловіків швидкість цього наростання менша, ніж у жінок. На коливання рівня ГЦ із віком впливає зниження екскреторної функції нирок, і вищі рівні ГЦ у чоловіків пояснюються більшою м'язовою масою тіла [32].

Останніми роками увагу медичної спільноти привертає синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) – підвищення

вмісту в плазмі крові загального ГЦ, що асоціюється з серцево-судинною патологією та нирковою недостатністю. ГГЦ – доволі поширене явище серед населення всіх країн світу. До ГГЦ призводить точкова мутація гена метилентетрагідрофолатредуктази – ферменту, залежного від вітаміну B_{12} , та інші генетичні вади [1,5]. Часто причиною ГГЦ є вітамінодефіцитні стани, що викликані харчовою або функціональною недостатністю фолієвої кислоти (вітаміну B_9), вітамінів B_6 , B_{12} та B_2 , коферментні форми яких беруть безпосередню участь у метаболізмі ГЦ. Останні дослідження свідчать, що підвищену схильність до ГГЦ мають курці [10]. Рівень ГЦ збільшується при гіподинамічному способі життя, надмірному вживанні напоїв із високим вмістом кофеїну, що пов'язано зі зміною видільної функції нирок, чи алкоголю [17]. Споживання невеликих кількостей спиртного чи пива може знижувати рівень ГЦ [31]. Застосування деяких медикаментозних препаратів (циклоспорин, сульфасалазин, метотрексат, теофілін, нікотинова кислота) за різними механізмами також спричиняє ГГЦ. Обмін ГЦ вивчають під час генетичних досліджень (наприклад, наявності дефектних генів, що відповідають за обмін ГЦ), прямим визначенням рівня загального ГЦ у плазмі крові або в слині, анкетним методом. Останній метод описаний у роботі японських дослідників і полягає в дослідженні харчування та виявленні недостатності в раціоні продуктів, багатих вітамінами B_6 , B_9 та B_{12} [15].

Слід відзначити специфічну реакцію організму на метаболізм ГЦ під час вагітності. Зниження рівня ГЦ в організмі жінки відбувається зазвичай на межі першого й другого триместрів вагітності, що сприяє плацентарному кровообігу. Надалі концентрація ГЦ залишається відносно стабільно низькою. Після пологів рівень ГЦ нормалізується протягом кількох днів. Загалом ГЦ у фізіологічних концентраціях є важливим фактором функціонування живого організму.

Взаємозв'язок ГГЦ із патологічними станами. Біохімічною основою патогенетичної дії ГГЦ є порушення процесів метилювання та інших обмінів. Так, гіпометилювання призводить до порушення синтезу адреналіну, креатину, холіну, фосфоліпідів, дезінтоксикаційної функції печінки, дисрегуляції функції білків, нуклеїнових кислот тощо. Крім того, для ГГЦ характерні інші відхилення: активація оксидативного стресу (в результаті аутооксидатції ГЦ), ендотеліальна дисфункція, стимуляція розвитку атеросклерозу, процесів тромбогенезу, порушення обміну сірководню тощо.

Найбільша кількість робіт присвячена зв'язку ГГЦ із серцево-судинною патологією, зокрема атеросклерозом та його ускладненнями: ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, інсультом, ураженням судин оклюзивного характеру. Сформульовані «гомоцистеїнові парадокси»: якщо у клінічних умовах не завжди простежується зв'язок між ГГЦ і серцево-судинними захворюваннями, то в умовах експерименту висновки однозначні – ГГЦ негативно впливає на функціонування серцево-судинної системи. Досі не з'ясована причина

виникнення ГГЦ при серцево-судинній патології та нирковій недостатності.

Численні наукові дослідження вітчизняних і закордонних учених показали, що ГГЦ асоційована з низкою інших захворювань: цукровим діабетом, псоріазом, остеопорозом, гепатитами, хворобами Альцгеймера і Паркінсона [29] тощо, і кількість таких хвороб постійно збільшується. Патогенетичний механізм виникнення окремих захворювань, як-от цукрового діабету, панкреатиту, гіпертонії, атеросклерозу реалізується через взаємозв'язок ГЦ і сірководню (H_2S). H_2S – це молекула, що існує не довго, але є надзвичайно активним газовим трансмітером. Основними джерелами ендogenous H_2S у тканинах є L-цистеїн і L-гомоцистеїн. Експериментально встановлено, що підвищення рівня ГЦ у плазмі крові обернено корелює з концентраціями ендogenous H_2S , який бере участь у процесі розширення судин і передачі нервових імпульсів. Є експериментальні підтвердження особливості метаболізму H_2S у тварин різної статі з різною насиченістю організму статевими гормонами, а також гендерний вплив ендogenous сірководню на ендотеліальну дисфункцію [33]. Експериментально та клінічно доведено, що підвищення вмісту ГЦ у сироватці крові негативно впливає на мінеральну щільність кісткової тканини (в основному на кальцієво-фосфорний обмін), що призводить до формування локального чи системного сенильного остеопорозу або остеопенічного синдрому кісток тільки опорно-рухового апарату. При таких патологіях визначили взаємозв'язок між ГЦ і інтерлейкінами: підвищені рівні прозапальних цитокінів і гомоцистеїну обернено корелюють з рівнями протизапальних регуляторів. За даними деяких науковців, остеопороз «молодшає», його діагностують навіть у молодих людей обох статей віком 40–45 років [26]. Слід зауважити, що такі зміни відсутні у структурі кісток черепної коробки [32].

Досконалість органістичної та системної структури індивідуума та їх функціонування надалі залежить від стабільності фізіологічних процесів у період внутрішньоутробного розвитку. Тому розуміння процесів метаболізму, зокрема ГЦ пренатального і, безумовно, раннього постнатального періоду є важливою передумовою загального здоров'я людини. ГГЦ – один із маркерів негативного прогнозу перебігу вагітності як для матері, так і для дитини. Під час вагітності підвищені рівні ГЦ зумовлюють виникнення ендотеліальної дисфункції, результатом якої є зниження релаксуючої функції гладких м'язових клітин артеріальних судин, що спричиняє патологічну вазоконстрикцію і, як наслідок, порушення плацентарного кровообігу. Порушення функції плаценти може бути причиною спонтанних абортів, передчасних пологів, народження немовлят із затримкою росту та зі зниженою масою тіла, коли стандартне відхилення ваги новонароджених становить 15–16 % від загальної середньостатистичної норми, та мертвонароджених, дефектів розвитку плода, інші патології вагітних, про які свідчать численні наукові праці в акушерсько-гінекологічній галузі. Поодинокі повідомлення свідчать про

здатність ГЦ впливати на генетичний хромосомний код, що призводить до народження немовлят із синдромом Дауна [39] та іншими спадковими вадами.

Взаємозв'язок гіпергомоцистеїнемії та патологічних процесів ротової порожнини. Значенню ГЦ у розвитку конкретних видів патології ротової порожнини присвячена незначна кількість публікацій.

Дуже важливими, але кількісно обмеженими є результати досліджень про генетичний ракурс гіпергомоцистеїнемії. Вивчені поліморфізми в генах MTRR, що кодує фермент метіонін синтазу редуктази і MTR (кодує метіонін синтазу) [23], які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну та відіграють важливу роль в обміні фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂. Так, алельні зміни в гені MTRR тісно асоціюються з виникненням гострого початкового карієсу тимчасових зубів, а зміни в гені MTR мають сумнівний взаємозв'язок із каріозним процесом [9].

Ще одне генетичне дослідження, що присвячене вивченню карієсу зубів у дітей віком від 3 до 12 років, вивчало кілька нових генів, серед них ACTN2, MPPED2, EDARADD, ERHA7 і ZMPSTE24. Відомо, що поліморфізм гена ACTN2 пов'язаний із серцево-судинними патологіями, що викликані гіпергомоцистеїнемією, а поліморфізм гена MPPED2 порушує зв'язування з іонами деяких металів, зокрема кальцію, також асоційований із ГГЦ. Результати цих досліджень підтверджують функціональну роль змін у геномах ACTN2 і MPPED2 в організації амелобластів під час амелогенезу як тимчасових, так і постійних зубів, першому належить пріоритет.

Не доводять, але і не відкидають факт впливу на розвиток карієсу геномних порушень в алелях генів EDARADD, ERHA7, ZMPSTE24 [40]. З поліморфізмом гена EDARADD тісно пов'язана ектодермальна дисплазія – порушення у внутрішньоутробному періоді тканинних похідних шкірної ектодерми, в тому числі зубів і СОПР, а гени ERHA7 і ZMPSTE24 теж відіграють важливу роль у процесах ембріонального розвитку. Але даних про асоціації останніх із гіпергомоцистеїнемією немає.

Відомо, що в пацієнтів із запально-деструктивними захворюваннями пародонта визначають підвищений вміст ГЦ як у плазмі крові, так і у слині [11,39], особливо в осіб похилого й старечого віку (збільшений у понад 2 рази від норми), що агресивно діє на тканини, знижуючи захисні властивості порожнини рота, й ускладнює перебіг хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) [2,4,6,11,25,39,41,48,49].

На прямий зв'язок ГГЦ із хронічним пародонтитом вказують дослідження інших авторів, які стверджують, що консервативна терапія ХГП, зменшуючи запальний процес у пародонті, супутньо призводить до зниження рівня гомоцистеїну у плазмі крові, слині чи в ротовій рідині. Високі рівні ГЦ у плазмі, сечі та вторинній слині, що викликає гіперсалівацію, наявні у хворих на рецидивний афтозний стоматит і симптоматичний атрофічний глосит, а також при синдромі палаючого рота (один із синонімів глосодинії) [42–45].

Слід зауважити, що сполуки екзогенного сірководню в м'якому зубному нальоті й ендогенного H₂S з іонами металів призводять до виникнення виразок на яснах при хронічних інтоксикаціях солями ртуті, свинцю чи вісмуту. Сульфід вуглецю є однією із переважних летючих сполук сірки, що вироблені оральними бактеріями. У дослідженнях Йошіди і співавт. (2009, 2010) розроблена та оцінена система виявлення продукування сірководню оральними бактеріями з L-цистеїну за допомогою трихлористого вісмуту, визначено пріоритетну роль у біосинтезі великої кількості токсичного метаболіту H₂S у ротовій порожнині *Fusobacterium nucleatum* [48,49].

На зв'язок метаболізму ГЦ і функціональних особливостей СОПР вказують дані, що наведені в дослідженнях А. К. Сіберта і співавт. (2017). Дослідники показали, що вітамін B12, доданий у зубну пасту, потрапляє в кровообіг і зменшує рівень гомоцистеїну у плазмі крові [38]. Відомо, що у хворих на плоску форму лейкоплакії рівень гомоцистеїну у крові перевищує норму, а введення в комплексну терапію фолатів ефективно впливає на регенеративний процес у слизовій оболонці ротової порожнини [1].

Наявні відомості про можливу роль ГГЦ у виникненні вроджених краніофасціальних дефектів (розщілин верхньої губи і твердого піднебіння) [12]. При системному червоному вовчаку та хворобі Бехчета, як відомо, виникають патологічні зміни на СОПР, реєструють також гіпергомоцистеїнемію [13,35,39]. Обсерваційні дослідження показують, що гіпергомоцистеїнемія є сильним фактором ризику розвитку остеопорозного руйнування кісток загалом, але не вивчено біологічний механізм впливу гомоцистеїну на кісткову тканину, зокрема щелепи та зуби, що свідчить про необхідність уваги до цих фактів з боку стоматологів.

Висновки

1. Недостатність вітаміну D і гіпергомоцистеїнемія викликають в організмі чималу кількість метаболічних відхилень, які є можливою причиною низки захворювань органів ротової порожнини.

2. Імовірно, вплив змін у статусі вітаміну D на стоматологічну патологію пояснюється передусім порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, в тому числі генетичного генезу, а також пригніченням процесів імунітету.

3. Вплив гіпергомоцистеїнемії на патогенез захворювань органів ротової порожнини може бути пов'язаний з дисрегуляцією генетичних процесів, оксидативним стресом, остеопорозом та ендотеліальною дисфункцією, що характерні для цього стану.

4. Загалом значення обох факторів – недостатності вітаміну D і гіпергомоцистеїнемії – в патології окремих органів порожнини рота, нозологічних форм і відповідних механізмів висвітлено в фаховій літературі недостатньо. Дані про участь у патогенезі стоматологічних захворювань одночасно обох факторів взагалі відсутні.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно вивчати цю проблему надалі, розглядаючи біохімічні, біофізичні, морфологічні, молекулярно-генетичні та клініко-епідеміологічні аспекти. Реалізація таких досліджень сприятиме забезпеченню стоматологічного здоров'я людини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Кутельмах О. І., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторе:

Кутельмах О. И., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about author:

Kutelmakh O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

[1] Дементьева Е.А. Эффективность применения фолатов в комплексном лечении больных с плоской формой лейкоплакии слизистой оболочки рта : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. 14.00.21 / Е.А. Дементьева. – Омск, 2009. – 34 с.

[2] Витамин D и его роль в развитии стоматологических заболеваний (обзорная статья) / И.В. Фирсова, Е.А. Мокрова, Б.В. Заводовский, Ю.А. Македонова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С. 34–39.

[3] Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis / O.S. Nykonenko, K.O. Chmul, A.O. Nykonenko, et al. // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 31–35.

[4] Малевич М.С. Состояние гуморальных защитных систем при хроническом генерализованном пародонтите у людей пожилого возраста : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / М.С. Малевич. – Чита, 2013. – 41 с.

[5] Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології / О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, І.І. Андрушко та ін. // Український біохімічний журнал. – 2003. – №75(1). – С. 5–17.

[6] Пинелис Ю.И. Патогенетические механизмы хронического генерализованного пародонтита у больных пожилого и старческого возраста : автореф. дис. на соискание ученой степени д.мед.на. / Ю.И. Пинелис. – Чита, 2013. – 41 с.

[7] Дефіцит та недостатність вітаміну D в жителів України / В. Поворознюк, Н. Балацька, В. Муц, О.А. Вдовіна // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – №4(04). – С. 16–23.

[8] Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment / A. Anand, S. Singh, A. Sonkar, et al. // Contemp. Oncol. – 2017. – Vol. 21. – №2. – P. 145–151.

[9] A polymorphism in the MTRR gene is associated with early childhood caries and underweight / L. Antunes, C. Machado, A. Couto, et al. // Caries Res. – 2017. – Vol. 51. – Issue 2. – P. 102–108.

[10] Comparison between homocysteine, fibrinogen, PT, PTT, INR and CRP in male smokers with/without addiction to opium / N. Azdaki, M. Zardast, G. Anani-Sarab, et al. // Addict Health. – 2017. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 17–23.

[11] Bhardwaj S. Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis / S. Bhardwaj, M. Prabhuj, B. Karthikeyan // J. Clin. Periodontol. – 2015. – Vol. 42. – Issue 3. – P. 221–227.

[12] Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis / R. Blanco, A. Colombo, R. Pardo, et al. // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2016. – Vol. 45. – Issue 11. –

P. 1323–1332

[13] Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in behçet disease / N. Butta, I. Fernández-Bello, J. López-Longo, V.Z. Jiménez-Yuste // Semin. Thromb. Hemost. – 2015. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 621–628.

[14] The Role of Vitamin D receptor polymorphisms on dental caries / D. Cogulu, H. Onay, Y. Ozdemir, et al. // Clin. Pediatr. Dent. – 2016. – Vol. 40. – Issue 3. – P. 211–214.

[15] Dietary folate and vitamin b6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases study / R. Cui, H. Iso, C. Date, et al. // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 1285–1289.

[16] Escota G. Vitamin D and calcium abnormalities in the HIV-infected population / G. Escota, S. Cross, W. Powderly // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2014. – Vol. 43. – Issue 3. – P. 743–767.

[17] Gokcen B. Coffee consumption and disease correlations / B. Gökçen, N. Şanlıer // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. – 2017. – 30 August. – P. 1–13.

[18] Association of vitamin D and dental caries in children: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 / K. Herzog, J. Scott, P. Hujoel, et al. // Am. Dent. Assoc. – 2016. – Vol. 147. – Issue 6. – P. 413–420.

[19] Equilibrium-dependent bisphosphonate interaction with crystalline bone mineral explains anti-resorptive pharmacokinetics and prevalence of osteonecrosis of the jaw in rats / A. Hokugo, S. Sun, S. Park, et al. // Bone. – 2013. – Vol. 53. – Issue 1. – P. 59–68.

[20] Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis / M. Holick, S. Spindel, R. Hamill // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2017. – Vol. 18. – Issue 2. – P. 153–165.

[21] Vitamin D receptor taqi gene polymorphism and dental caries in Czech children / L. Izakovicova Holla, P. Borilova Linhartova, J. Kastovsky, et al. // Caries. Res. – 2017. – Vol. 51. – Issue 1. – P. 7–11.

[22] Hujoel P.P. Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis / P.P. Hujoel // Nutrition reviews. – 2013. – Vol. 71. – Issue 2. – P. 88–97.

[23] Kriebitzsch C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine β-synthase / C. Kriebitzsch, L. Verlinden, G. Eelen // Bone Miner. Res. – 2011. – Vol. 26. – Issue 12. – P. 2991–3000.

[24] Elevated serum 25(OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization / J. Kühnisch, E. Thiering, J. Kratzsch, et al. // Dent. Res. – 2015. – Vol. 94. – Issue 2. – P. 381–387.

[25] Vitamin D-binding protein expression in healthy tooth and in periodontium: an experimental study both in monkeys in vivo and in humans in vitro / W. Li, W. Zhu, J. Hou, H. Meng // Periodontol. Res. – 2017. – Vol. 52. – Issue 4. – P. 755–760.

[26] Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women / R. McLean, P. Jacques, J. Selhub, et al. // Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – Issue 6. – P. 2206–2212.

[27] Mishra V. Vitamin B12 and vitamin D deficiencies: an unusual cause of Fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia / V. Mishra, R. Harbada, A. Sharma // Family Med. Prim. Care. – 2015. – Vol. 4. – Issue 1. – P. 145–148.

[28] A histological comparison of a new pulp capping material and mineral trioxide aggregate in rat molars / F. Moazzami, Y. Ghahramani, A. Tamaddon, et al. // Iran. Endodon. – 2014. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 50–55.

[29] Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia / R. Moretti, P. Caruso, M. Dal, et al. // Front. Aging. Neurosci. – 2017. – Vol. 9. – P. 169.

[30] Regulation of Osteoblast Differentiation by Acid-Etched and/or Grit-Blasted Titanium Substrate Topography is Enhanced by 1,25(OH)2D3 in a Sex-Dependent Manner / R. Olivares-Navarrete, S. Hyzy, B. Boyan, Z. Schwartz // Biomed. Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 365014.

[31] Benefits of moderate beer consumption at different stages of life of women / T. Pérez Medina, N. de Argila Fernández-Durán, A. Pereira Sánchez, L. Serrano González // Nutr. Hosp. – 2015. – Vol. 32. – Suppl 1. – P. 32–34.

[32] The effect of serum 25-hydroxyvitamin D on elevated homocysteine concentrations in participants of a preventive health program / T. Pham, J. Ekwari, S. Mastroeni, et al. // Plos. One. – 2016. – Vol. 11. – Issue 8. – e0161368.

[33] Selenium inhibits homocysteine-induced endothelial dysfunction and apoptosis via activation of AKT / H. Ren, J. Mu, J. Ma, et al. // Cell.

- Physiol. Biochem. – 2016. – Vol. 38. – Issue 3. – P. 871–882.
- [34] Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS / R.F. Chun, N.Q. Liu, T. Lee, et al. // *Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 148. – P. 290–297.
- [35] Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus / J. Sabio, J. Vargas-Hitos, J. Martínez-Bordonado, et al. // *Lupus.* – 2015. – Vol. 24. – Issue 2. – P. 155–163.
- [36] Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II / O. Salomó-Col, J. Maté-Sánchez de Val, M. Ramírez-Fernandez, et al. // *Clin. Oral. Implants. Res.* – 2016. – Vol. 27. – Issue 7. – P. 896–903.
- [37] Prenatal vitamin D and dental caries in infants / R. Schroth, C. Lavelle, R. Tate, et al. // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 133. – Issue 5. – e1277–84.
- [38] Vitamin B-12-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study / A. Siebert, R. Obeid, S. Weder, et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 105. – Issue 3. – P. 618–625.
- [39] Słebioda Z. Vitamin D and its relevance in the etiopathogenesis of oral cavity / Z. Słebioda, E. Szponar, B. Dorocka-Bobkowska // *Diseases Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2016. – Vol. 64. – Issue 5. – P. 385–97.
- [40] Genetic association of MPPED2 and ACTN2 with dental caries / B. Stanley, E. Feingold, M. Cooper, et al. // *Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93. – №7. – P. 626–632.
- [41] Stein S. Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium / S. Stein, D. Tipton, R. Livada // *Periodontal. Res.* – 2014. – Vol. 49. – Issue 5. – P. 545–553.
- [42] Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients / A. Sun, Y.P. Wang, H.P. Lin, et al. // *Oral Dis.* – 2013. – Vol. 19. – Issue 5. – P. 519–524.
- [43] Significant reduction of serum homocysteine level and oral symptoms after different vitamin-supplement treatments in patients with burning mouth syndrome / A. Sun, H. Lin, Y. Wang, et al. // *J. Oral Pathol. Med.* – 2013. – Vol. 42. – Issue 6. – P. 474–479.
- [44] Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis / A. Sun, H.P. Lin, Y.P. Wang, C.P. Chiang // *Journal of Oral Pathology & Medicine.* – 2012. – Vol. 41. – Issue 6. – P. 500–504.
- [45] Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients / A. Sun, H. Lin, Y. Wang, et al. // *Oral Dis.* – 2013. – Vol. 19. – Issue 5. – P. 519–524.
- [46] Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease: bi-directional Mendelian randomization analysis / N. Wang, C. Chen, L. Zhao, et al. // *EBioMedicine.* – 2018. – Vol. 28. – P. 187–193.
- [47] Vitamin D deficiency and its relationship with endothelial dysfunction in patients with early Parkinson's disease / J. Yoon, D. Park, S. Yong, et al. // *Neural. Transm.* – 2015. – Vol. 122. – Issue 12. – P. 1685–1691.
- [48] Hydrogen sulfide production from cysteine and homocysteine by periodontal and oral bacteria / A. Yoshida, M. Yoshimura, N. Ohara, et al. // *Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. – Issue 11. – P. 1845–1851.
- [49] Production of hydrogen sulfide by two enzymes associated with biosynthesis of homocysteine and lanthionine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586 / Y. Yoshida, S. Ito, M. Kamo, et al. // *Microbiology.* – 2010. – Vol. 156. – Issue 7. – P. 2260–2269.
- References**
- [1] Dement'yeva, E. A. (2009). *E'fektivnost' primeneniya folatov v kompleksnom lechenii bol'nykh s ploskoj formoj lejkoplakii slizistoj obolochki rta* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Efficiency of application of folates in the complex treatment of patients with flatform of leukoplakia of the mucous membrane of the mouth]. (Extended abstract of candidate's thesis). Omsk. [in Russian].
- [2] Firsova, I. V., Mokrova, E. A., Zavadovsky, B. V., & Makedonova, Y. A. (2014). Vitamin D i ego rol' v razvitiu stomatologicheskikh zabolovanij (obzornaya stat'ya) [Vitamin D and its role in the development of dental diseases (review article)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [in Russian].
- [3] Nykonenko, O. S., Chmul, K. O., Nykonenko, A. O., Osaulenko, V. V., & Efimenko, N. F. (2018). Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. *Zaporozhye medical journal*, 1 doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.121880 [in Russian].
- [4] Malezhik, M. S. (2013). *Sostoyaniye gumoral'nykh zaschitnykh sistem pri khronicheskom generalisovanom parodontite v ludej pozhylogo vozrasta* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [The state of humoral defense systems in chronic generalized periodontitis in elderly people]. (Extended abstract of candidate's thesis). Chita. [in Russian].
- [5] Pentiuik, O. O., Lutsiuk, M. B., Andrushko, I. I., & Postovitenko, K. P. (2003). *Metabolizm homotsysteinu ta yoho rol u patolohii* [Metabolism of homocysteine and its role in pathology]. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal*, 75(1), 5–17. [in Ukrainian].
- [6] Pinelis, Yu. I. (2013). *Patogeneticheskie mekhanizmy khronicheskogo generalisovanogo parodontita u bol'nykh pozhylogo i starcheskogo vozrasta* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Pathogenetic mechanisms of chronic generalized periodontitis in elderly and senile patients Dr. med. sci. diss.]. Chita. [in Russian].
- [7] Povorozniuk, V. V., Balatska, N. I., Muz, V. Y., & Vdovina, O. A. (2011). Defitsyt ta nedostatnist vitamina D v zhyteliv Ukrainy [Deficiency and vitamin D deficiency in Ukraine]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*, 4(04), 16–23. [in Ukrainian].
- [8] Anand, A., Singh, S., Sonkar, A., Husain, N., Singh, K., Singh, S., & Kushwaha, K. (2017). Expression of vitamin D receptor and vitamin D status in patients with oral neoplasms and effect of vitamin D supplementation on quality of life in advanced cancer treatment. *Contemporary Oncology*, 21(2), 145–151. doi: 10.5114/wo.2017.68623
- [9] Antunes, L. A., Machado, C. M., Couto, A. C., Lopes, L. B., Sena, F. C., Abreu, F. V., et al. (2017). A polymorphism in the MTRR gene is associated with early childhood caries and underweight. *Caries Res*, 51(2), 102–108. doi: 10.1159/000451037.
- [10] Azdaki, N., Zardast, M., Anani-Sarab, G., Abdorrazaghaejad, H., Ghasemian, M. R., & Saburi A. (2017). Comparison between Homocysteine, Fibrinogen, PT, PTT, INR and CRP in Male Smokers with/without Addiction to Opium. *Addict Health*, 9(1), 17–23.
- [11] Bhardwaj, S., Prabhuji, M., & Karthikeyan, V. (2015). Effect of non-surgical periodontal therapy on plasma homocysteine levels in Indian population with chronic periodontitis: a pilot study. *Journal of clinical periodontology*, 42(3), 221–227. doi: 10.1111/jcpe.12374
- [12] Blanco, R., Colombo, A., Pardo, R., & Suazo, J. (2016). Maternal biomarkers of methylation status and non-syndromic orofacial cleft risk: a meta-analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(11), 1323–1332. doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.011
- [13] Butta, N. V., Fernández-Bello, I. S., López-Longo, F. J., & Jiménez-Yuste, V. Z. (2015). Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in Behçet disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 41(06), 621–628. doi: 10.1055/s-0035-155672.
- [14] Cogulu, D., Onay, H., Ozdemir, Y., Aslan, G., Ozkinay, F., & Eronat, C. (2016). The role of vitamin D receptor polymorphisms on dental caries. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 40(3), 211–214. doi: 10.17796/1053-4628-40.3.211
- [15] Cui, R., Iso, H., Date, C., Kikuchi, S., & Tamakoshi, A. (2010). Dietary folate and vitamin B6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. *Stroke*, 41(6), 1285–1289. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.578906
- [16] Escota, G. V., Cross, S. D., & Powderly, W. G. (2014). Vitamin D and calcium abnormalities in the HIV-infected population. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 43(3), 743–767. doi: 10.1016/j.ecl.2014.05.005
- [17] Gökçen, B. B., & Şanlıer, N. E. (2017). Coffee consumption and disease correlations. *Critical reviews in food science and nutrition*, 1–13. doi: 10.1080/10408398.2017.1369391
- [18] Herzog, K., Scott, J. M., Huijoe, P. G., & Seminario, A. L. (2016). Association of vitamin D and dental caries in children: findings from the National Health and nutrition examination survey, 2005–2006. *The Journal of the American Dental Association*, 147(6), 413–420. doi: 10.1016/j.adaj.2015.12.013
- [19] Hokugo, A., Sun, S., Park, S., McKenna, C. E., & Nishimura, I. (2013). Equilibrium-dependent bisphosphonate interaction with crystalline bone mineral explains anti-resorptive pharmacokinetics and prevalence of osteonecrosis of the jaw in rats. *Bone*, 53(1), 59–68. doi: 10.1016/j.bone.2012.11.030
- [20] Holick M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
- [21] Izakovicova Holla, L., Borilova Linhartova, P., Kastovsky, J., Bartosova, M., Musilova, K., Kukla, L., & Kukletova, M. (2017). Vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and dental caries in Czech children.

- Caries research*, 51(1), 7–11. doi: 10.1159/000452635
- [22] Hujoel, P. P. (2013). Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutrition reviews*, 71(2), 88–97. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00544.x
- [23] Kriebitzsch, C., Verlinden, L., Eelen, G., van Schoor, N., Swart, K., Lips, P., et al. (2011). 1,25-dihydroxyvitamin D₃ influences cellular homocysteine levels in murine preosteoblastic MC3T3-E1 cells by direct regulation of cystathionine β-synthase. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(12), 2991–3000. doi: 10.1002/jbmr.493
- [24] Kühnisch, J., Thiering, E., Kratzsch, J., Heinrich-Weltzien, R., Hickel, R., Heinrich, J., et al. (2015). Elevated serum 25 (OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *Journal of dental research*, 94(2), 381–387. doi: 10.1177/0022034514561657
- [25] Li, W., Zhu, W., Hou, J., & Meng, H. (2017). Vitamin D-binding protein expression in healthy tooth and periodontium: an experimental study both in monkeys in vivo and in humans in vitro. *Journal of periodontal research*, 52(4), 755–760. doi: 10.1111/jre.12445
- [26] McLean, R. R., Jacques, P. F., Selhub, J. F., Fredman, L. F., Tucker, K. L., Samelson, E. J., et al. (2008). Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2206–12. doi: 10.1210/jc.2007-2710
- [27] Mishra, V. A., Harbada, R. E., & Sharma, A. S. (2015). Vitamin B12 and vitamin d deficiencies: an unusual cause of Fever, severe hemolytic anemia and thrombocytopenia. *Journal of family medicine and primary care*, 4(1), 145–148. doi: 10.4103/2249-4863.152276
- [28] Moazzami, F., Ghahramani, Y., Tamaddon, A., Nazhavani, A., & Adl, A. (2014). A histological comparison of a new pulp capping material and mineral trioxide aggregate in rat molars. *Iranian endodontic journal*, 9(1), 50–5.
- [29] Moretti, R., Caruso, P., Dal Ben, M., Conti, C., Gazzin, S., & Tiri-belli, C. (2017). Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 169. doi: 10.3389/fnagi.2017.00169
- [30] Olivares-Navarrete, R., Hyzy, S. L., Boyan, B. D., & Schwartz, Z. (2015). Regulation of osteoblast differentiation by acid-etched and/or grit-blasted titanium substrate topography is enhanced by 1,25 (oh) 2d3 in a sex-dependent manner. *BioMed research international*, 2015, 365014. doi: 10.1155/2015/365014
- [31] Pérez Medina, T., de Argila Fernández-Durán, N., Pereira Sánchez, A., & Serrano González, L. (2015). Benefits of moderate beer consumption at different stages of life of women. *Nutricion hospitalaria*, 32(1), 32–34. doi: 10.3305/nh.2015.32.sup1.9476
- [32] Pham, T. M., Ekwaru, J. P., Mastroeni, S. S., Mastroeni, M. F., Loehr, S. A., & Veugelers, P. J. (2016). The Effect of Serum 25-Hydroxyvitamin D on Elevated Homocysteine Concentrations in Participants of a Preventive Health Program. *PloS One*, 11(8), e0161368. doi: 10.1371/journal.pone.0161368
- [33] Ren, H., Mu, J., Ma, J., Gong, J., Li, J., Wang, J., et al. (2016). Selenium inhibits homocysteine-induced endothelial dysfunction and apoptosis via activation of AKT. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(3), 871–882. doi: 10.1159/000443041
- [34] Chun, R. F., Liu, N. Q., Lee, T., Schall, J. I., Denburg, M. R., Rutstein, R. M., et al. (2015). Vitamin D supplementation and anti-bacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 148, 290–7. doi: 10.1016/j.jsmb.2014.07.013
- [35] Sabio, J. M., Vargas-Hitos, J. A., Martínez-Bordonado, J., Navarrete-Navarrete, N. V., Díaz-Chamorro, A. A., Olvera-Porcel, C. A., et al. (2015). Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(2), 155–63. doi: 10.1177/0961203314551811
- [36] Salomé-Coll, O. A., Maté-Sánchez de Val, J. E., Ramírez-Fernandez, M. P., Hernández-Alfaro, F. Q., Gargallo-Albiol, J. D., & Calvo-Guirado, J. L. (2016). Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II. *Clinical oral implants research*, 27(7), 896–903. doi: 10.1111/clr.12707
- [37] Schroth, R. J., Lavelle, C., Tate, R., Bruce, S., Billings, R. J., & Mof-fatt, M. E. (2014). Prenatal vitamin D and dental caries in infants. *Pediatrics*, 133(5), e1277–84. doi: 10.1542/peds.2013-2215
- [38] Siebert, A. K., Obeid, R., Weder, S., Awwad, H., Sputtek, A., Geisel, J., & Keller, M. (2017). Vitamin B₁₂-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.*, 105(3), 618–625. doi: 10.3945/ajcn.116.141978
- [39] Ślebioda, Z., Szponar, E., & Dorocka-Bobkowska, B. (2016). Vitamin D and its relevance in the etiopathogenesis of oral cavity diseases. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 64(5), 385–97. doi: 10.1007/s00005-016-0384-z
- [40] Stanley, B. O., Feingold, E. C., Cooper, M. G., Vanyukov, M. M., Maher, B. S., Slayton, R. L., et al. (2014). Genetic association of MPPED2 and ACTN2 with dental caries. *Journal of dental research*, 93(7), 626–632. doi: 10.1177/0022034514534688
- [41] Stein, S. H., Livada, R. R., & Tipton, D. A. (2014). Re-evaluating the role of vitamin D in the periodontium. *Journal of periodontal research*, 49(5), 545–553. doi: 10.1111/jre.12149
- [42] Sun, A., Wang, Y. P., Lin, H. P., Chen, H. M., Cheng, S. J., & Chi-ang, C. P. (2013). Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients. *Oral Dis.*, 19(5), 519–24. doi: 10.1111/odi.12035
- [43] Sun, A. T., Lin, H. P., Wang, Y. P., Chen, H. M., Cheng, S. J., & Chi-ang, C. P. (2013). Significant reduction of serum homocysteine level and oral symptoms after different vitamin-supplement treatments in patients with burning mouth syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(6), 474–9. doi: 10.1111/jop.12043
- [44] Sun, A., Lin, H. P., Wang, Y. P., & Chiang, C. P. (2012). Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(6), 500–504. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01122.x
- [45] Sun, A., Wang, Y. P., Lin, H. P., Chen, H. M., Cheng, S. J., & Chi-ang, C. P. (2013). Significant reduction of homocysteine level with multiple B vitamins in atrophic glossitis patients. *Oral diseases*, 19(5), 519–524. doi: 10.1111/odi.12035
- [46] Wang, N., Chen, C., Zhao, L., Chen, Y., Han, B., Xia, F., et al. (2018). Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease: bi-directional Mendelian randomization analysis. *EBioMedicine*, 28, 187–193. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.027
- [47] Yoon, J. H., Park, D. K., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Vitamin D deficiency and its relationship with endothelial dysfunction in patients with early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 122(12), 1685–1691. doi: 10.1007/s00702-015-1452-y
- [48] Yoshida, A., Yoshimura, M., Ohara, N., Yoshimura, S., Nagashi-ma, S., Takehara, T., & Nakayama, K. (2009). Hydrogen sulfide production from cysteine and homocysteine by periodontal and oral bacteria. *Journal of periodontology*, 80(11), 1845–1851. doi: 10.1902/jop.2009.090012
- [49] Yoshida, Y., Ito, S., Kamo, M., Kezuka, Y., Tamura, H., Kunimatsu, K., & Kato, H. (2010). Production of hydrogen sulfide by two enzymes associated with biosynthesis of homocysteine and lanthionine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586. *Microbiology*, 156(7), 2260–2269. doi: 10.1099/mic.0.039180-0