

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ № 5-6
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ВЕРЕСЕНЬ-ГРУДЕНЬ

2018 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

ПОДІЇ, ФАКТИ

До 90-річчя науково-практичного видання «Фармацевтичний журнал»..... 5

До 50 річчя професора Лесика Романа Богдановича..... 7

Привітання з присвоєнням почесного звання «Заслужений працівник
фармації України» професору, доктору фармацевтичних наук
Коритнюк Раїсі Сергіївні 9

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Макаренко О. В., Карімова М. М., Машейко А. М. Клініко-економічний аналіз
лікарських призначень дітям та підліткам, хворим на *Helicobacter pylori*-асоційовану
гастродуоденальну патологію 11

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

*Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Радченко А. П., Федорова Л. О.,
Буднікова Т. М., Квітницька О. Ю.* Ретроспективний аналіз та сучасний стан
підвищення кваліфікації провізорів із питань якості лікарських засобів у НМАПО
імені П. Л. Шупика 24

Гриньків Я. О., Заліська О. М., Січкоріз О. Є. Досвід і перспективи дистанційного
навчання провізорів-інтернів у системі безперервної освіти 37

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип
антикарієсних агентів..... 48

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ковалевська І. В. Вибір інтенсивного підсолжувача у
складі лікувальної жувальної гумки, що розробляється 70

Давтян Л. Л., Шматенко О. П., Тарасенко В. О., Власенко О. М., Осьодло Г. В., Орлова Н. М. Дослідження мікробіологічної чистоти крему з мірамістином, анестезином і СО₂ екстрактом ромашки для застосування у хірургічній практиці 80

ФАРМАКОЛОГІЯ

Головенко М. Я., Ларіонов В. Б., Редер А. С., Валіводзь І. П. Гальмування судом, спричинених 4-амінопіридином у мишей, новим 3-заміщеним 1,4-бензодіазепіном ... 90

КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ

Соловійов С. О., Дзюблик І. В., Трохимчук В. В. Біоінформаційний аналіз ефективності ротавірусних вакцин 97

CONTENT

EVENTS, FACTS

To the 90th anniversary of the scientific and practical journal «Farmatsevtychnyi zhurnal» 5

To the 50th anniversary of Professor Lesyk Roman Bogdanovich 7

Congratulations with conferment of the honorary title «Honored Worker of Pharmacy of Ukraine» to Professor Korytniuk R. S. 9

PHARMACOECONOMICS

Makarenko O. V., Karimova M. M., Masheiko A. M. Clinical and economic analysis of medicinal prescriptions for children and adolescents with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathology 11

PHARMACEUTICAL EDUCATION

Ubohov S. H., Pilipchuk L. B., Todorova V. I. Radchenko A. P., Fedorova L. O., Budnikova T. M., Kvitnytska O. Yu. Retrospective analysis and current state of the improving qualification of pharmacists on quality questions of medicines in Shupyk NMAPE 24

Gryniv Ya. O., Zaliska O. M., Sichkoriz O. E. Experience and perspectives of distance learning of pharmacists-interns in the system of continuous education 37

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Ammonium hexafluorosilicates: a new type of anti-caries agents 48

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Maslii Yu. S., Ruban O. A., Kovalevska I. V. The choice of intense sweetener in the composition of medicated chewing gum under development 70

Davtian L. L., Shmatenko O. P., Tarasenko V. A., Vlasenko O. M., Osedlo G. V., Orlova N. M. Study of microbiological purity with myramistin, anesthazine and CO₂ extract of chamomile for use in surgical practice 80

PHARMACOLOGY

Golovenko N. Ya., Larionov V. B., Reder A. S., Valivodz' I. P. Inhibition of 4-aminopyridine-induced seizures in mice by a novel 3-substituted 1,4-benzodiazepine 90

CLINICAL PHARMACOLOGY

Soloviov S. O., Dziublyk I. V., Trokhymchutk V. V. Bioinformation analysis of rotavirus vaccine efficiency 97

Засновники журналу: *Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

Журнал зареєстровано 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

Мова видання: статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

Електронну версію наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних бази даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (Додаток 9 до Наказу Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1442).

Рекомендовано до друку Науково-експертною радою Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» 27. 12. 2018 р., протокол № 23; також Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 21. 12. 2018 р., протокол № 15.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 5–6, вересень–грудень, 2018. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор Л. Л. Давтян.

Заступник головного редактора В. В. Трохимчук

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 27. 12. 2018 р. Підписано до друку 29. 01. 2019 р.

Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 16527

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>

2018 рік – це ювілейна дата для флагмана наукових видань фармацевтичної України – **всеукраїнського науково-практичного журналу «Фармацевтичний журнал»**. Заснований у 1928 році у м. Харкові як орган Народного Комісаріату охорони здоров'я УРСР, а пізніше засновниками журналу стали Національний фармацевтичний університет, ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», видається у м. Києві. Журнал упродовж всієї своєї діяльності відображав професійну проблематику, теоретичні та аналітичні дослідження, стан та перспективи розвитку системи аптечних закладів, підготовки кадрів. У скрутні воєнні та післявоєнні роки 1941–1958 рр. журнал не видавався.

Видання широко висвітлює практичну діяльність підприємств фармацевтичної галузі України, основні проблеми організації та координації фундаментальних і прикладних наукових медичних, фармацевтичних і біологічних досліджень, актуальні питання розвитку науки та інноваційної діяльності, сучасний стан та перспективи досліджень із найважливіших напрямів медичної і фармацевтичної науки як в Україні, так і в світі, повідомляє про досягнення наукових колективів та окремих учених.

Цільовою аудиторією періодичного видання є широке коло науковців, провізорів і лікарів, магістрів і бакалаврів медицини і фармацевтичної організації системи охорони здоров'я, керівників і фахівців підприємств практичної фармацевтичної організації оптової й роздрібною реалізації лікарських препаратів), викладачів, аспірантів і докторантів медичних та фармацевтичних навчальних закладів. Авторами статей є не тільки вітчизняні науковці, які представляють всі регіони України, але й вчені іноземних країн. «Фармацевтичний журнал» є площадкою для публікації досліджень молодих науковців.

Журнал перереєстровано в МОН України щодо включення до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б»), в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата (доктора філософії) і доктора наук за трьома спеціальностями: 091 «Біологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармацевтика».

Завдання журналу реалізуються відповідно до наукових розділів: організація і управління фармацевтичною технологією; клінічна фармакологія; фармакологія; гомеопатична фармацевтика; синтез та аналіз біологічно активних сполук; фармакогносичні, фітохімічні дослідження; виробництво, контроль якості, стандартизація ліків; судова фармацевтика; фармакоеконіміка; фармацевтична освіта; актуальні питання та дискусії.

Головними редакторами «Фармацевтичного журналу» були провідні вчені: перший ректор Харківського фармацевтичного інституту і завідувач кафедри фармацевтичної хімії й фармакогнозії професор Валяшко М. О. (1928–1931 рр.), Пельц С. І. (1931–1935 рр.), міністр охорони здоров'я УРСР академік Медвєдь Л. І. (1936 р.), Виниченко І. П. (1936–1939 рр.), Шевельова А. Е. (1940–1941 рр.), начальник Головного аптечного управління МОЗ України доцент Губський І. М. (1959–1968 рр.), начальник Київського аптечного управління канд. хім. наук Шевчук-Абрамова О. І. (1968–1996 рр.) і завідувач лабораторії з контролю якості лікарських препаратів ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» професор Цуркан О. О. (1999–2014 рр.).

Колектив редакції «Фармацевтичного журналу», а саме редактор доцент Власенко І. О., технічний редактор Тромса Т. А. та коректор Бабенко Л. П. під керівництвом головного редактора професора Трохимчука В. В. здійснює значну роботу щодо відповідності науково-практичного видання сучасним вимогам до періодичних наукових видань. Створено сайт журналу (<https://pharmj.org.ua>) українською та англійською мовами. Сьогодні «Фармацевтичний журнал» є рецензованим науково-практичним журналом, який публікує оригінальні статті та огляди, події і факти, які відображають передовий досвід і результати наукових досліджень, обмін досвідом у медичній і фармацевтичній галузі. Кожній статті, що друкується у «Фармацевтичному журналі», присвоюється DOI (digital object identifier) – ідентифікатор цифрового об'єкту. Редакція виконує велику роботу щодо організації випуску електронного видання журналу, уже отримано eISSN 2617-9628.

Електронну версію наведено на сайті журналу (<https://pharmj.org.ua>) та сайті НБУ ім. В. І. Вернадського. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України». Видання «Farmatsevychnyi zhurnal» включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.). Видання індексується: web-платформою реєстраційної агенції Crossref (видавничий префікс: 10.32352); загальнодержавним репозитарієм Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського; пошуковою системою академічних текстів Google Scholar; Library catalog OCLC WorldCat; науковою електронною бібліотекою Elibrary; Index medicus, Medline, Pubmed NLM Catalog (із 1965 по 1980 pp.); ICI Word of Journals (з 2018 р.).

«Фармацевтичний журнал» дотримується політики відкритого доступу (open access). Всі статті розміщуються безстроково і безкоштовно відразу після виходу номера. Повнотекстовий доступ в режимі реального часу до наукових статей журналу представлений на офіційному сайті журналу. Журнал практикує політику негайного відкритого доступу до опублікованого матеріалу, підтримуючи принципи вільного поширення наукової інформації та глобального обміну знаннями задля загального суспільного прогресу. Редакцією журналу було вжито заходів для забезпечення високих етичних та професійних стандартів, заснованих на Принципах прозорості і кращої практики наукових публікацій.

Публікації «Фармацевтичного журналу» є об'єктом наукових досліджень вітчизняних науковців. Професор Б. Л. Парновський з колегами у своїй роботі «Формування нових напрямів фармацевтичної науки та освіти на основі публікацій у «Фармацевтичному журналі»» (2015 р.) узагальнили роль і значення наукових публікацій у «Фармацевтичному журналі» як системного фактора формування напрямів науки та освіти у фармації, впровадження нових навчальних дисциплін, зокрема фармацевтичної інформації (інформатики), фармакоелектроніки у вищу фармацевтичну школу України та прийшли до висновку, що «Фармацевтичний журнал» є провідним виданням у фармацевтичній науці та освіті, він відображає нові перспективні методи досліджень, аналітичні, інформаційні, фармакоелектронічні підходи, що сприяє формуванню нових навчальних дисциплін для підготовки фахівців фармації і медицини.

Колектив «Фармацевтичного журналу» ставить на перспективу амбітні плани щодо участі у відомих міжнародних наукових платформах Scopus та WoS, чому сприятиме співпраця з вітчизняними та іноземними науковцями.

Колектив «Фармацевтичного журналу» вітає всіх читачів, авторів статей, редакційну колегію та шанувальників видання з ювілеєм та сподівається на плідну співпрацю!

ДО 50-РІЧЧЯ ПРОФЕСОРА ЛЕСИКА РОМАНА БОГДАНОВИЧА



20 жовтня 2018 року виповнилось 50 років з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора Лесика Романа Богдановича. Лесик Роман Богданович – відомий український вчений у галузі фармації і органічної хімії, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, професор, доктор фармацевтичних наук. Був деканом фармацевтичного факультету (2004–2014 рр.) та проректором із міжнародних зв'язків (2014–2015 рр.).

Основним напрямом наукової діяльності Р. Б. Лесика є спрямований синтез потенційних протиракових, протизапальних, антиконвульсантних, антимікробних, противірусних та протитуберкульозних лікарських засобів. Під керівництвом проф. Лесика Р. Б. вирішено низку наукових проблем. Зокрема, опрацьовано нові методи синтезу та регіо- і стереоселективних перетворень 4-тіазолідинонів, які дали змогу одержати понад 7 000 нових потенційних біологічно активних похідних, в тому числі 200 сполук із протираковим ефектом, 40 сполук із суттєвою протитуберкульозною, 30 – з високою противірусною та 50 похідних з протитрипаносомною активністю. Із протиракової тематики 8 сполук проходять поглиблені дослідження *in vivo* на основі висновку фахівців Біологічного Комітету Національного інституту раку США. Вперше ідентифіковано груповий ефект 4-тіазолідинонів щодо вірусів *HBV*, *HCV*, *Flu A&B*.

Р. Б. Лесик є автором понад 700 наукових і навчально-методичних праць, серед них 1 підручник, 50 патентів (в т. ч. 1 закордонний). У наукометричній базі Scopus кількість статей Р. Б. Лесика становить 114, кількість цитувань – 2075, h-індекс – 24. Сумарний імпаکت-фактор видань, в яких опубліковано роботи науковця, становить 160. Лесик Р. Б. є членом редакційних рад і редколегій фахових наукових журналів, серед яких низка міжнародних видань, включених у наукометричні бази «Scopus» та «Web of Science»: «Chemistry and Chemical Technology» (Україна), «Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences» (Польща), «Biopolymers and Cell» (Україна), «Scientia Pharmaceutica» (Австрія), «Sci» (Швейцарія), «Mini-reviews in Organic Chemistry» та «Current Bioactive Compounds» (Bentham Science, Нідерланди). Неодноразово був ключовим доповідачем міжнародних конференцій у Єгипті, Польщі, Чехії, Хорватії та Угорщині. Підготував 13 кандидатів фармацевтичних наук, є керівником ще 3 кандидатських дисертаційних робіт.

Лесик Р. Б. проводить активну міжнародну академічну діяльність. Він координує наукові дослідження у рамках міжнародних наукових програм: раціональний дизайн біомолекул із протираковою активністю – програма Developmental Therapeutics Program (DTP) Національного інституту раку США, пошук протитуберкульозних та противірусних агентів – Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility

(ТААCF) та Preclinical Antiviral Testing Program Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб США. Протягом 2007–2018 рр. проф. Р. Б. Лесик був співкерівником міжнародних проектів із науковими установами та університетами Індії, Румунії, Угорщини, Франції та Австрії, які одержали грантове фінансування МОН України та відповідних урядових установ зазначених країн. Неодноразово на запрошення закордонних академічних установ (в т. ч. Польщі, Грузії, Австрії і Нідерландів) проводив семінари та лекції як «запрошений професор/visiting professor». За вклад у розвиток міжнародної наукової співпраці двічі нагороджений академічною медаллю ректора Познанського медичного університету «За заслуги для університету» (2006 р., 2010 р.).

Лесик Р. Б. має активну громадську позицію, є керівником ГО «Старосамбірщина-3000» і Почесним амбасадором м. Львова.

Колективи фармацевтичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького, редакційної колегії «Фармацевтичного журналу», друзі і колеги щиро вітають Романа Богдановича з його ювілеєм і бажають досягнути нові горизонти в його професійній діяльності.

ПРИВІТАННЯ З ПРИСВОЄННЯМ ПОЧЕСНОГО ЗВАННЯ «ЗАСЛУЖЕНИЙ ПРАЦІВНИК ФАРМАЦІЇ УКРАЇНИ» ПРОФЕСОРУ, ДОКТОРУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ НАУК КОРИТНЮК РАЇСИ СЕРГІЇВНИ



Указом Президента України від 31 жовтня 2018 р. за № 350/2018 Коритнюк Раїси Сергіївни присвоєно почесне звання «Заслужений працівник фармації України».

Коритнюк Раїса Сергіївна – професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, яку очолювала з 1994 по 2009 рр. Вона закінчила Запорізький фармацевтичний інститут у 1962 р. за спеціальністю фармація. З 1998 р. вона є дійсним членом Міжнародної академії інформатизації.

Коритнюк Раїса Сергіївна – висококваліфікований провізор, відомий в Україні фахівець у галузі фармації, технології ліків, створення інфузійних розчинів і розчинів для перитонеального діалізу, а також спеціаліст у сфері підготовки та підвищення кваліфікації фармацевтичних, медичних та науково-педагогічних кадрів із фармації і медицини. Вона підготувала двох докторів наук, 11 кандидатів наук та 6 магістрів фармації та передає знання практичним провізорам і лікарям.

Професор Коритнюк Р. С. разом із своїми учнями працює над створенням багатокомпонентних інфузійних розчинів, які впроваджуються у фармацевтичну промисловість України, а також у практику роботи аптек як науково обґрунтовані новітні технології по виготовленню екстемпоральних ліків. Професор Коритнюк Р. С. із своїми учнями вперше в Україні здійснює наукові дослідження по створенню в Україні розчинів для перитонеального діалізу, які вкрай необхідні для хворих із нирковою недостатністю. Вона є автором 11 підручників, навчальних посібників, монографій і більше 350 публікацій. Пріоритетність її авторських технологічних розробок, впроваджених в практику охорони здоров'я, підтверджена 18 патентами України на винахід та корисну модель, багатьма раціоналізаторськими пропозиціями. П'ять прописів кровозамінних розчинів випускає фармацевтична промисловість України, що має народно-господарське значення і дає значний економічний ефект. Розчини для перитонеального діалізу пройшли промислову апробацію.

Професор Коритнюк Р. С. є автором вперше створених в Україні багатокомпонентних розчинів, а також інфузійних розчинів «Йоноглюк-5», «Йоноацетомалат з глюкозою», «Каглютамагол», стоматологічних лікарських засобів – «Віруплан», «Трикален», «РОТУЛИ ВІТЕ», п'яти прописів розчинів для перитонеального діалізу та ін.

Професор Коритнюк Р. С. є активним учасником розроблення і обговорення нормативних актів по фармації. Вона входить у колектив авторів по створенню Державної фармакопеї України та Фармацевтичної енциклопедії.

Вона є членом 2-х спеціалізованих рад по захисту дисертацій, членом редколегій

3-х профільних наукових журналів, членом низки атестаційних комісій, протягом 15 років була членом фармацевтичної комісії Фармакологічного центру при МОЗ України.

За внесок у розвиток фармацевтичної галузі професор Коритнюк Р. С. була нагороджена медалью «В пам'ять 1 500-летия Києва» (1983 р.), значком «Отличник здравоохранения» (1984 р.), медаллю «Ветеран труда» (1990 р.), нагрудним знаком «Знак пошани» (2005 р.), Почесними грамотами МОЗ України (2001 и 2007 рр.), Почесною грамотою Фармацевтичної асоціації України (2001 р.), Почесними грамотами за підготовку науково-педагогічних кадрів для інших вищих навчальних закладів України (1984 р.), пам'ятним знаком «Відзнака НМАПО імені П. Л. Шупика» (2010 р.). Користується великою повагою науковців, колег, співробітників, учнів, слухачів та практичних фахівців фармацевтичної галузі.

Раїса Сергіївна разом із чоловіком Ярославом Васильовичом (1939–2009 рр.) виховала двох дітей – дочку і сина, а також має трьох онуків.

*Колективи кафедри фармацевтичної технології і біофармації
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
редакційної колегії «Фармацевтичного журналу»,
друзі, колеги, учні
щиро вітають Раїсу Сергіївну з присвоєнням почесного звання
«Заслужений працівник фармації України»
і бажають довгих років творчої плідної праці.*

О. В. МАКАРЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>), д-р мед. наук, доцент,

М. М. КАРИМОВА (<https://orcid.org/0000-0001-5961-403X>),

А. М. МАШЕЙКО (<https://orcid.org/0000-0001-7960-6061>), канд. фарм. наук

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРИЗНАЧЕНЬ ДІТЯМ ТА ПІДЛІТКАМ, ХВОРИМ НА *HELICOBACTER PYLORI*-АСОЦІЙОВАНУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНУ ПАТОЛОГІЮ

Ключові слова: частотний аналіз, ABC-аналіз, VEN-аналіз, лікування в умовах стаціонару, хронічний гастрит та/або дуоденіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, *Helicobacter pylori*, фармакоекономічний аналіз

O. V. MAKARENKO (<https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>),

M. M. KARIMOVA (<https://orcid.org/0000-0001-5961-403X>),

A. M. MASHEIKO (<https://orcid.org/0000-0001-7960-6061>)

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF MEDICINAL PRESCRIPTIONS FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Key words: frequency analysis, ABC-analysis, VEN-analysis, hospital-based treatment, chronic gastritis and/or duodenitis, gastro-esophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, pharmaco-economic analysis

Хвороби органів травлення (K00-K93 за МКХ-10) займають друге місце за поширеністю в структурі хвороб серед дитячого та підліткового населення України. Серед захворювань органів травної системи найрозповсюдженішими є гастрит та дуоденіт (K 29) [1, 2].

Хронічний гастродуоденіт – рецидивуюче захворювання запального характеру, що супроводжується структурною перебудовою слизової оболонки та залозистого апарату шлунка та дванадцятипалої кишки, розладом їхньої секреторної, моторної та інкреторної функції. Серед хронічного гастродуоденіту переважають асоційовані з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) форми [3].

Встановлено, що *H. pylori*, окрім хронічного гастриту та/або дуоденіту, індукує пептичну виразку шлунка та/або дванадцятипалої кишки, дистальну аденокарциному шлунка, В-клітинну лімфому маргінальної зони (MALT-лімфома) та дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому шлунка (DLBCL) [4], що зумовлює важливість ефективної ерадикаційної антихелікобактерної терапії [5].

Відповідно до протоколу лікування, затвердженого МОЗ України, у разі сприятливого перебігу хронічного гастродуоденіту лікування здійснюють в амбулаторних умовах. За несприятливого перебігу захворювання хворих госпіталізують у стаціонар. Тривалість стаціонарного лікування становить 15–18 днів, при ерозивному гастродуоденіті – 21–25 днів [3].

Основним критерієм ефективності лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. Pylori*, є ерадикація *Hp*-інфекції (контролюється через 4 тижні після завершення лікування) та зменшення або зникнення симптомів захворювання. Приблизно у 80% хворих ерадикація *Hp*-інфекції сприяє повному одужанню від хронічного гастриту та/або дуоденіту [6].

«Золотим стандартом» лікування *Hp*-інфекції у дітей є «потрійна» терапія, що включає препарати групи інгібіторів протонної помпи (далі – ПП), кларитроміцин, амоксицилін або метронідазол (у разі гіперчутливості до пеніцилінів); при відсутності ерадикації *H. pylori* застосовують квадротерапію (терапію посилення 2-ї ланки) [7, 8].

Відомо, що амоксицилін не індукує резистентність *H. pylori*, тому може застосовуватися повторно. Вірогідність виникнення резистентності до кларитроміцину та метронідазолу після невдалої попередньої терапії становить більше 50%, тому перед початком нової терапії необхідно здійснити контроль чутливості. За даними наукових досліджень встановлено наявність досить високої резистентності до метронідазолу (22%), тому як ерадикаційну терапію першої лінії недоцільно використовувати схему з метронідазолом. Резистентність до кларитроміцину сягає 6,7%, тому як терапія першої лінії доцільне призначення трикомпонентної схеми – ПП+амоксицилін+кларитроміцин, а терапія другої лінії – чотирьохкомпонентної схеми, яка складається з ПП, препаратів вісмуту, метронідазолу і тетрацикліну. Антибіотиками резерву є хінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) та рифабутін [4].

Оцінювання стану лікарського забезпечення стаціонарних хворих є невід’ємною частиною оцінювання ефективності роботи системи охорони здоров’я. Загальноприйнятим методом для вивчення доцільності використання медичних ресурсів в умовах реальної клінічної практики є частотний/ABC/VEN-аналіз.

Дослідження з оптимізації лікарського забезпечення дітей, хворих на гастрит і дуоденіт, уже виконували в Україні проф. В. В. Трохимчук та канд. фарм. наук І. В. Вишницька. Зокрема, було проведено порівняльний аналіз регулюючих переліків лікарських засобів для лікування дітей, хворих на гастрит і дуоденіт [11], та за допомогою контент- та ABC/VEN-аналізу листів лікарських призначень лікувально-профілактичних закладів Одеської, Миколаївської та Херсонської областей було сформовано оптимальний асортимент лікарських засобів для лікування зазначеної нозології в умовах спеціалізованого стаціонару [12].

На відміну від раніше проведених наукових досліджень, **мета** нашої роботи полягала у вивченні доцільності фінансових витрат на лікарські засоби, що були призначені дітям та підліткам, хворим на хронічний гастрит та/або дуоденіт, асоційований з *H. pylori*, та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, на підставі ретроспективного клініко-економічного аналізу історій хвороб стаціонарних хворих у м. Дніпро.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом для дослідження слугували листи лікарських призначень (форма № 003-4/о) 92 дітей та підлітків 5–17 років, хворих на хронічний гастрит та/або дуоденіт, асоційований з *H. pylori*, та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (далі – ГЕРХ), що проходили стаціонарне лікування у КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 6» ДОР за період 2012–2017 рр.

Аналіз частоти призначень, їх ранжування за ціновим показником та ступенем важливості для лікування досліджуваних нозологій здійснювали за допомогою фармакоеконімічних методів: ABC-, VEN-, частотного аналізу та інтегрованого частотного/ABC/VEN-аналізу [9].

Результати дослідження та обговорення

Для дослідження фармакотерапевтичної раціональності призначуваної терапії було проведено VEN-аналіз. Формальним критерієм включення лікарських засобів до категорії «V» (життєво необхідні) була їх наявність в уніфікованих клінічних про-

токолах «Хронічний гастродуоденіт» та/або «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба» (наказ від 29. 01. 2013 № 59) [3, 10]. До категорії «N» (другорядні) потрапили препарати, які не включено до жодного з вищезазначених нормативно-правових документів. Для оцінювання домінуючих напрямів фармакотерапії досліджуваних нозологій виконано частотний аналіз лікарських призначень.

За результатами формального VEN-аналізу було встановлено, що 56,1% лікарських призначень (340 із 606) належали до життєво необхідних препаратів категорії «V» і 43,9% призначень становлять другорядні засоби категорії «N», що свідчить про нерациональність призначуваної терапії.

Адже, окрім стандартної фармакотерапії, хворим додатково призначали поліферментні препарати (41,3% пацієнтів), дієтичні добавки, що сприяють нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника (34,8% пацієнтів), препарати пробіотиків (27,1%), ентеросорбенти (16,3%), засоби, що застосовують при біліарній патології (12,0%), гастропротектори (даларгін – 4,4% та цитрулін – 1,1% пацієнтів), седативні (30,4%) та ноотропні (8,7%) препарати.

В табл. 1 подано результати частотного та VEN-аналізу лікарських призначень для фармакотерапії хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori* та ГЕРХ.

Т а б л и ц я 1

Частотний та VEN-аналіз лікарських призначень для фармакотерапії хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та ГЕРХ

Фармакотерапевтична група	МНН код АТС	Частота призначень кількість хворих/ % хворих	VEN-аналіз
Інгібітори «протонного насосу»	Омепразол, A02B C01	61/66,3	V ^{1,2}
Пеніциліни широкого спектра дії	Амоксицилін, J01C A04	55/59,8	V ¹
Макроліди	Кларитроміцин, J01F A09	52/56,5	V ¹
Препарати ферментів	Поліферментні препарати (ліпаза, протеаза та ін.) A09A A02	38/41,3	N
Стимулятори перистальтики	Домперидон, A03F A03	36/39,1	V ²
Синтетичні антихолінергічні засоби, четвертинні амонійні сполуки	Прифінію бромід, A03A B18	35/38,0	N
Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника		32/34,8	N
Інші препарати для лікування виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби	Вісмуту субцитрат, A02B X05	29/31,5	V ^{1,2}
Антациди	Комбінації простих солей, A02A D01	27/29,4	V ²
Інші препарати для лікування виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби	Сукральфат, A02B X02	20/21,7	V ²
Антидіарейні мікробні препарати	Лактобактерії, комбінації, A07F A51	19/20,6	N
Стимулятори перистальтики	Мозаприд, A03F A09	18/19,6	N

Фармакотерапевтична група	МНН код АТС	Частота призначень кількість хворих/ % хворих	VEN-аналіз
Папаверин та його похідні	Дротаверин, A03A D02	17/18,5	V ²
Антагоністи H ₂ -рецепторів	Ранітидин, A02B A02	17/18,5	V ^{1,2}
Інші снодійні та седативні препарати	Корінь валеріани N05C M09, інші засоби N05C M50	16/17,4	N
Ентеросорбенти	Кремнію діоксид A07B C10, вугілля медичне A07B A01, діосмектит A07B C05	15/16,3	N
Комбінації пеніцилінів, у тому числі з інгібіторами бета-лактамаз	Амоксицилін и інгібітор бета-лактамаз, J01C R02	14/15,2	N
Інші засоби, що діють на нервову систему	Гліцин, N07X X12	12/13,0	N
Інші препарати, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах	Силікони A03A X13, альверин, комбінації A03A X58, інші засоби A03A X20	11/12,0	N
Засоби, що застосовують при біліарній патології	Різні препарати, включаючи комбінації для лікування біліарної патології, A05A X10	10/10,9	N
Похідні імідазолу	Метронідазол, J01X D01	9/9,8	V ²
Вітамінні	Вітамінні в комбінації з різними речовинами A11D B, A11E A, A11J C, A11E C	9/9,8	V ²
Периферичні вазодилатори	Інші периферичні вазодилатори, C04A X29	8/8,7	N
Осмотичні проносні засоби	Лактулоза, A06A D11	8/8,7	N
Антациди	Алюмінію фосфат, A02A B03	7/7,6	V ²
Макроліди	Азитроміцин, J01F A10	7/7,6	N
Антидіарейні мікробні препарати	Лактобактерії, A07F A01	6/6,5	N
Інші психостимулючі та ноотропні засоби	Фенібут N06B X22, ГАМК та її похідні N06B X23, пірацетам, комбінації N06B X53, пірацетам N06B X03	6/6,5	N
Різні речовини, що впливають на травну систему та метаболізм	Даларгін, A16AX	4/4,4	N
Засоби, що застосовуються при деменції	Листя гінкго, N06D X02	2/2,2	N
Препарати електролітів із вуглеводнями	Сольові складі для пероральної регідрації, A07C A	2/2,2	N
Засоби, що застосовують при біліарній патології	Силімарин, A05B A03	1/1,1	N
Різні речовини, що впливають на травну систему та метаболізм	Цитрулін, A16A A10	1/1,1	N
Похідні нітрофурану	Фуразидін, J01X E03	1/1,1	N
Інгібітори «протонного насосу»	Лансопрозол, A02B C03	1/1,1	V ^{1,2}

Примітки: V¹ – ЛЗ, що включено до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із хронічним гастро-дуоденітом (наказ МОЗ України від 29. 01. 2013 № 59); V² – ЛЗ, що включено до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги дітям із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (наказ МОЗ України від 29. 01. 2013 № 59).

За результатами частотного аналізу встановлено, що 66,3% хворим було призначено омепразол, 59,8% – амоксицилін, 56,2% – кларитроміцин, 9,8% – метронідазол та 1,1% – лансопразол, що належать до «золотого стандарту» лікування *Hp*-інфекції. Зважаючи, що ерадикаційна терапія потребує одночасного застосування зазначених препаратів, для об'єктивного оцінювання призначуваного лікування було проведено комплексний частотний аналіз схем, що застосовували для фармакотерапії хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, у дітей (табл. 2).

Так, було встановлено, що 26,1% (24 із 92) пацієнтам було призначено стандартну схему лікування, яка складалася з ІПП, амоксициліну та кларитроміцину; 13,0% (12 із 92) пацієнтам окрім вищезазначених препаратів було додатково призначено вісмуту субцитрат; 4,3% (4 із 92) пацієнтам у складі фармакотерапії замість амоксициліну або кларитроміцину призначали метронідазол. У 12,0% (11 із 92) хворих для зменшення секреції соляної кислоти замість ІПП було призначено антагоніст H_2 -рецепторів ранітидин.

У 4,3% (4 із 92) хворих було застосовано антихелікобактерну квадротерапію (терапію посилення 2-ї ланки), що включала ІПП, кларитроміцин, метронідазол та вісмуту субцитрат.

Також було встановлено, що 20% (19 із 92) пацієнтам було призначено некоректну схему лікування, яка складалася лише з ІПП (5,4% хворих); ранітидину (2,2% хворих); ІПП+кларитроміцин (4,3%); ІПП+вісмуту субцитрат (4,3%); ранітидину+вісмуту субцитрат (1,1%); ІПП+амоксицилін або кларитроміцин+вісмуту субцитрат (по 1,1%).

Слід зазначити, що 16,3% (15 із 92) хворим не було призначено жодного препарату, що входять до «золотого стандарту» лікування *Hp*-інфекції. Фармакотерапію таких пацієнтів проводили антацидами та другорядними препаратами категорії «N».

Т а б л и ц я 2

Частотний аналіз призначуваних схем лікування *Hp*-інфекції у дітей та підлітків

Призначувані схеми лікування						Кількість хворих	% Хворих
Ранітидин	ІПП	Амоксицилін	Кларитроміцин	Метронідазол	Вісмуту субцитрат		
						24	26,1
						15	16,3
						12	13,0
						11	12,0
						5	5,4
						4	4,3
						4	4,3
						4	4,3
						3	3,3
						2	2,2
						1	1,1
						1	1,1
						1	1,1
						1	1,1
						1	1,1
						1	1,1
						1	1,1
						1	1,1
						1	1,1
Всього						92	100,0

Для оцінювання відповідності лікарських призначень віковим показанням, що зазначені в інструкції для медичного застосування [13], хворих було розподілено на дві вікові групи: 1 група ($n = 33$) – діти від 5 до 11 років; 2 група ($n = 59$) – підлітки від 12 до 17 років. Так, першій групі пацієнтів (5–11 років) було призначено 30 МНН, що відповідали 47 торговим найменуванням, з яких 11 МНН не дозволено застосовувати дітям до 12 років, серед них – ранітидин (A02B A02), мозаприд (A03F A09), сукральфат (A02B X02), домперидон (A03F A03), альверин, комбінації (A03A X58), антациди у формі комбінації простих солей (A02A D01), пірацетам (N06D X02), листя гінкго білоба (N06D X02) тощо.

Пацієнтам другої вікової групи (12–17 років) було призначено 46 МНН (65 ТН), з яких 7 МНН не дозволено до застосування у осіб до 18 років. До таких препаратів належали антациди у вигляді комбінації простих солей (A02A D01), даларгін (A16A X), лансопразол (A02B C03), мозаприд (A03F A09), пірацетам (N06B X03), листя гінкго білоба (N06D X02), екстракт трави рутки лікарської та плодів розторопші плямистої (A05A X10).

Таким чином, 22% (136 із 606) лікарських призначень не відповідали віковим показанням до застосування препаратів. Типовими помилками було призначення ранітидину дітям до 12 років, сукральфату – дітям до 14 років, антацидів у вигляді алюмінію та магнію гідроксиду – дітям молодше 15 років та стимулятора перистальтики мозаприду – особам до 18 років.

Порівнюючи дані частотного аналізу з чинними протоколами лікування, можна зробити висновок про недостатню відповідність призначуваного лікування національним клінічним настановам та присутність поліпрагмазії у приписах лікарів.

Для ранжування призначуваних препаратів за сумою фінансових витрат було проведено АВС-аналіз, за результатами якого ліки розподілено на три категорії: «А» – засоби, на які витрачається основний обсяг коштів, «В» – середньо витратні та «С» – найменш витратні препарати.

Оскільки значна кількість препаратів із листів лікарських призначень не внесена до Реєстру оптово-відпускних цін МОЗ України, а отже купувалась батьками хворих методом прямих виплат (*out-of-pocket* – з кишені), вартість курсу лікування визначалась одномоментно за середньозваженою роздрібною ціною упаковки в Україні станом на липень 2018 р. [14].

За результатами АВС-аналізу 92 хворим було призначено 606 найменувань лікарських засобів на загальну суму 66 463 грн., що в середньому становить 6,6 препаратів вартістю 722,42 грн. на 1 пацієнта.

Як показано в табл. 3, на 254 (41,9%) лікарських препарата, що склали групу «А», витрачено 33 053 грн. (49,7% від усіх витрат), на 225 (37,1%) препаратів групи «В» – 27 157 грн. (40,9% від усіх витрат), на 127 (21,0%) лікарських засобів групи «С» – 6 253 грн. (9,4% від усіх витрат).

Поліпрагмазія внаслідок недостатньо чіткого дотримання лікарями клінічних настанов призвела до порушення співвідношення в структурі асортименту та витрат, а отже й – принципу Парето, згідно з яким контроль за 20% асортименту препаратів дає змогу контролювати 80% фінансових витрат.

Результати ABC-аналізу лікарських призначень для лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та GERX

Група	Кількість ЛЗ		Витрати на ЛЗ	
	кількість призначень	%	грн.	%
А	254	41,9	33 053	49,7
В	225	37,1	27 157	40,9
С	127	21,0	6 253	9,4
Всього	606	100,0	66 463	100,0

Завершальним етапом цього дослідження було виконання інтегрованого частотно-го/VEN/ABC-аналізу. За даними аналізу (табл. 4) було встановлено, що до групи «А» увійшло 33,6% (204 із 606) життєво необхідних засобів категорії «V» та 8,3% (50 із 606) другорядних засобів категорії «N», що за часткою витрат дорівнювало 28,0% (18 569 із 66 463 грн.) та 21,8% (14 484 із 66 463 грн.) відповідно.

Середньо витратну групу «В» у переважній кількості склали другорядні препарати категорії «N» 23,4% (142 із 606), які в грошовому еквіваленті нараховували 29,1% (19 374 із 66 463 грн.) витрат на фармакотерапію. Життєво важливі ліки категорії «V» у групі «В» становили 13,7% (83 із 606), частка витрат на які становила 11,7% (7 783 із 66 463 грн.).

До найменш вартісної групи «С» належали переважно другорядні засоби «N» 12,2% (74 із 606), частка витрат на які становила 6,0% (3 980 із 66 463 грн.) від загальної суми витрат. Життєво важливі засоби категорії «V» становили 8,8% (53 із 606) від усіх призначень лікарів, а в грошовому еквіваленті нараховували 3,4% (2 273 із 66 463 грн.) витрат на фармакотерапію.

Т а б л и ц я 4

Результати інтегрованого частотного/VEN/ABC-аналізу лікарських призначень для лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та GERX

Група	Частка призначень кожної категорії ліків (призначень/%)		Частка витрат на кожну категорію ліків (грн./%)	
	V	N	V	N
А	204/33,6	50/8,3	18 569/28,0	14 484/21,8
В	83/13,7	142/23,4	7 783/11,7	19 374/29,1
С	53/8,8	74/12,2	2 273/3,4	3 980/6,0
Всього	340/56,1	266/43,9	28 625/43,1	37 838/56,9

Деталізацію результатів інтегрованого частотного/VEN/ABC-аналізу лікарських призначень у розрізі найвитратнішої групи «А» наведено в табл. 5.

Було встановлено, що основні фінансові ресурси витрачали на засоби 6 груп: дієтичні добавки для нормалізації і підтримки нормальної мікрофлори кишечника (9 092 грн.), омепразол (5 918 грн.), мезаприд (5 392 грн.), кларитроміцин (5 001 грн.), домперидон (3 942 грн.), амоксицилін (3 708 грн.).

При цьому омепразол, кларитроміцин, домперидон та амоксицилін є «препаратами вибору» для лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та GERX, водночас дієтичні добавки для нормалізації мікрофлори кишечника та мезаприд є другорядними препаратами категорії «N».

Також варто зазначити, що найвищі середні витрати у перерахунку на 1 хворого були у другорядних препаратів категорії «N» – мезаприду (299,56 грн./1 хворого) та дієтичних добавок (284,13 грн./1 хворого).

Отже, в розрізі групи «A» обсяг витрат на життєво необхідні ліки категорії «V» становив 56,2%. В той час як на другорядні препарати категорії «N» обсяг витрат дорівнював 43,8%.

Т а б л и ц я 5

Зіставлення частотного, ABC- та VEN-аналізу лікарських призначень у розрізі групи «A» для лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та GERX

МНН, код АТС	VEN-аналіз	ABC-аналіз		Частотний аналіз		Середні витрати на лікування 1 хворого, грн.
		сума витрат, грн.	% від суми витрат	кількість призначень	% хворих	
Дієтичні добавки, що сприяють нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника	N	9 092	13,7	32	34,8	284,13
Омепразол, A02B C01	V	5 918	8,9	61	66,3	97,02
Мезаприд, A03F A09	N	5 392	8,1	18	19,6	299,56
Кларитроміцин, J01F A09	V	5 001	7,5	52	56,5	96,17
Домперидон, A03F A03	V	3 942	5,9	36	39,1	109,50
Амоксицилін, J01C A04	V	3 708	5,6	55	59,8	67,42
Всього	–	33 053	49,7	–	–	–

Таким чином, результати інтегрованого частотного/VEN/ABC-аналізу свідчать про незначне переважання частоти лікарських призначень життєво важливих препаратів «V» (56,1%) над другорядними «N» (43,9%). Водночас фінансові витрати на другорядні препарати «N» були дещо більшими, ніж на життєво важливі «V», що дорівнювало 43,1% та 56,9% відповідно.

Було встановлено, що основні грошові кошти витрачали на дієтичні добавки, які сприяють нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника, що зумовлено високою ціною їх упаковки, а отже й високою середньою вартістю витрат на лікування 1 хворого. Витрати на ліки, що належать до «золотого стандарту» лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та GERX, – омепразол, кларитроміцин, домперидон та амоксицилін, становили лише 56,2% від суми витрат на препарати категорії «A».

В и с н о в к и

1. Встановлено, що в структурі лікарських призначень для лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та GERX спостерігалось надлишкове застосування другорядних лікарських засобів «N» (43,9%), які призначали майже в такому самому обсязі, що й життєво необхідні препарати «V» (56,1%), що свідчить про те, що основні фінансові ресурси в достатньому обсязі не витрачали на необхідні і важливі ліки для лікування досліджуваних нозологій.

2. Частотний аналіз схем лікування свідчить, що «золотий стандарт» лікування призначали лише 47,8% хворих, у решти 52,2% хворих – лікарські призначення не відповідали національним протоколам лікування, ухваленим МОЗ України.

3. За даними АВС-аналізу виявлено, що основні фінансові ресурси витрачали на засоби шести груп: дієтичні добавки для нормалізації і підтримки нормальної мікрофлори кишечника, омепразол, мозаприд, кларитроміцин, домперидон та амоксицилін. Встановлено, що в середньому одному пацієнтові призначали 6,6 препаратів із фінансовим навантаженням 722,42 грн., що свідчить про присутність поліпрагмації у приписах лікарів.

Список використаної літератури

1. Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, за 2017 рік (форма № 12). Зареєстровано хвороб серед дітей 0–14 років включно // ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: medstat.gov.ua

2. Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, за 2017 рік (форма №12). Структура і рівень поширеності по класах хвороб та окремих нозологічних формах серед підліткового населення 15–17 років включно // ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: medstat.gov.ua

3. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом (К-29 за МКХ-10): Наказ МОЗ України від 29.01.2013 №59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.moz.gov.ua

4. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки»: Наказ МОЗ України від 03.09.2014 № 613 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>

5. Lee Y. C., Chiang T. H., Chou C. K. et. al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis // Gastroenterology. – 2016. – V. 150, N 5. – P. 1113–1124 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>.

6. Внутрішня медицина: підручник / За ред. М. С. Расіна. – Вінниця: Нова Книга, 2015. – 328 с.

7. Jones N. L., Koletzko S., Goodman K. et. al. ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016) // J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition. – 2017. – N 64 (6). – P. 991–1003 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001594>.

8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et. al. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017. – N 66 (1). – P. 6–30 [Electronic resource]. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.

9. Морозов А. М., Яковлева Л. В., Бездітко Н. В. та ін. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи): Метод. рекомендації. – Київ, 2013. – 36 с.

10. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (К-21 за МКХ-10): Наказ МОЗ України від 29. 01. 2013 № 59 «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.moz.gov.ua

11. *Ольхова І. В., Трохимчук В. В.* Дослідження арсеналу лікарських засобів для лікування хворих дітей на гастрит і дуоденіт // Фармац. часопис. – 2012. – № 4. – С. 114–119.
12. *Ольхова І. В., Трохимчук В. В.* Формування оптимального асортименту лікарських засобів для лікування дітей, хворих на гастрит і дуоденіт, в умовах спеціалізованого стаціонару // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 2. – С. 81–84.
13. Інформаційно-пошукова система «Державний реєстр лікарських засобів України» // Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.drlz.com.ua
14. Пошукова система «Середньозважена роздрібна вартість лікарських засобів в Україні» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/prices>

Referens

1. Zvit pro zakhvoriuvannia, zareiestrovani u khvorykh, yaki prozhyvaiut u raioni obsluhovuvannia likuvalno-profilaktychnoho zakladu, za 2017 rik (forma № 12). Zareiestrovano khvorob sered ditei 0–14 rokiv vkluchno // DZ «Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy». URL: medstat.gov.ua (data zvernennia: 16. 09. 2018).
2. Zvit pro zakhvoriuvannia, zareiestrovani u khvorykh, yaki prozhyvaiut u raioni obsluhovuvannia likuvalno-profilaktychnoho zakladu, za 2017 rik (forma № 12). Struktura i riven poshyrennosti po klasakh khvorob ta okremykh nozlohichnykh formakh sered pidlitkovoho naselennia 15–17 rokiv vkluchno // DZ «Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy». URL: medstat.gov.ua (data zvernennia: 16. 09. 2018).
3. Unifikovanyi klinichni protokol medychnoi dopomohy ditiam iz khronichnym hastroduodinitom (K-29 za MKKh-10): Nakaz MOZ Ukrainy vid 29. 01. 2013 № 59 «Pro zatverdzhennia unifikovanykh klinichnykh protokoliv medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoriuvanniamy orhaniv travlennia». URL: www.moz.gov.ua (data zvernennia: 20. 09. 2018).
4. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Peptychna vyrazka shlunka ta dvanadtsiatypaloi kyshky»: Nakaz MOZ Ukrainy vid 03. 09. 2014 № 613 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry peptychnii vyraztsi shlunka ta dvanadtsiatypaloi kyshky». URL: <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/> (data zvernennia: 20.09.2018).
5. *Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K. et al.* Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis // *Gastroenterology*. – 2016. – V. 150, N 5. – P. 1113–1124. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>.
6. Vnutrishnia medytsyna: pidruchnyk / Za red. *M. S. Rasina*. – Vinnytsia: Nova Knyha, 2015. – 328 s.
7. *Jones N. L., Koletzko S., Goodman K. et al.* ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016) // *J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition*. – 2017. – N 64 (6). – P. 991–1003. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001594>.
8. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al.* European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. – 2017. – N 66 (1). – P. 6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
9. *Morozov A. M., Yakovlieva L. V., Bezditko N. V. ta in.* Otsinka klinichnoi ta ekonomichnoi dotsilnosti vykorystannia likarskykh zasobiv u likuvalno-profilaktychnomu zakladi (suprovid formuliarnoi systemy): Metod. rekomendatsii. – Kyiv, 2013. – 36 s.
10. Unifikovanyi klinichni protokol medychnoi dopomohy ditiam iz hastroezofahealnoiu refliuksnoiu khvoroboiu (K-21 za MKKh-10): Nakaz MOZ Ukrainy vid 29. 01. 2013 № 59 «Pro zatverdzhennia unifikovanykh klinichnykh protokoliv medychnoi dopomohy ditiam iz zakhvoriuvanniamy orhaniv travlennia». URL: www.moz.gov.ua. (data zvernennia: 20. 09. 2018).

11. Olkhova I. V., Trokhymchuk V. V. Doslidzhennia arsenalu likarskykh zasobiv dlia likuvannia khvorykh ditei na hastryt i duodenit // Farmats. chasopys. – 2012. – № 4. – S. 114–119.
12. Olkhova I. V., Trokhymchuk V. V. Formuvannia optymalnoho asortymentu likarskykh zasobiv dlia likuvannia ditei, khvorykh na hastryt i duodenit, v umovakh spetsializovanoho statsionaru // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2013. – № 2. – S. 81–84.
13. Informatsiino-poshukova systema «Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy» // Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy. URL: www.drlz.com.ua (data zvernennia: 10. 09. 2018).
14. Poshukova systema «Serednozvazhena rozdribna vartist likarskykh zasobiv v Ukraini». URL: <http://compendium.com.ua/prices> (data zvernennia: 10. 09. 2018).

Надійшла до редакції 10 жовтня 2018 р.

Прийнято до друку 6 листопада 2018 р.

О. В. Макаренко (<https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>),

М. М. Карімова (<https://orcid.org/0000-0001-5961-403X>),

А. М. Машейко (<https://orcid.org/0000-0001-7960-6061>)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРИЗНАЧЕНЬ ДІТЯМ ТА ПІДЛІТКАМ, ХВОРИМ НА *HELICOBACTER PYLORI*-АСОЦІЙОВАНУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНУ ПАТОЛОГІЮ

Ключові слова: частотний аналіз, АВС-аналіз, VEN-аналіз, лікування в умовах стаціонару, хронічний гастрит та/або дуоденіт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, *Helicobacter pylori*, фармакоеконічний аналіз

А Н О Т А Ц І Я

Значна поширеність хронічного гастриту та/або дуоденіту серед дітей та підлітків, здатність *H. pylori* індукувати серйозні ускладнення зумовлює необхідність проведення ефективної ерадикаційної антигелікобактерної терапії.

Мета роботи – дослідити доцільність фінансових витрат на лікарські засоби, що були призначені дітям та підліткам, хворим на хронічний гастрит та/або дуоденіт, асоційований з *H. pylori*, та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою на підставі ретроспективного клініко-еконічного аналізу історій хвороб стаціонарних хворих в м. Дніпро.

Матеріалом для дослідження слугували листи лікарських призначень (форма № 003-4/о) 92 дітей та підлітків 5–17 років, хворих на хронічний гастрит та/або дуоденіт, асоційований з *H. pylori*, та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що проходили стаціонарне лікування в КЗ «Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня № 6» ДОР за період 2012–2017 роки.

Аналіз частоти призначень, їх ранжування за ціновим показником та ступенем важливості для лікування досліджуваних нозологій виконували за допомогою фармакоеконічних методів: АВС-, VEN-, частотного аналізу та інтегрованого частотного/АВС/VEN-аналізу.

Частотний аналіз схем лікування свідчить, що «золотий стандарт» лікування призначали лише 47,8% хворих, у решти – 52,2% хворих – лікарські призначення не відповідали національним протоколам лікування ухваленим МОЗ України. Встановлено, що в структурі лікарських призначень для лікування хронічного гастриту та/або дуоденіту, асоційованого з *H. pylori*, та ГЕРХ спостерігалось надлишкове застосування другорядних лікарських засобів «N» (43,9%), які призначали майже в такому самому обсязі, що й життєво необхідні препарати «V» (56,1%).

За даними АВС-аналізу виявлено, що основні фінансові ресурси витрачали на засоби шести груп: дієтичні добавки для нормалізації і підтримки нормальної мікрофлори кишечника, омепразол, мозаприд, кларитроміцин, домперидон та амоксицилін. Встановлено, що в середньому одному пацієнтові призначали 6,6 препаратів із фінансовим навантаженням 722,42 грн., що свідчить про присутність поліпрагмації у приписах лікарів.

З отриманих результатів можна зробити висновок, що основні фінансові ресурси в достатньому обсязі не витрачали на необхідні і важливі ліки для лікування досліджуваних нозологій.

О. В. Макаренко (<https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>),

М. М. Каримова (<https://orcid.org/0000-0001-5961-403X>),

А. Н. Машейко (<https://orcid.org/0000-0001-7960-6061>)

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ ДЕТЯМ И ПОДРОСТКАМ, БОЛЬНЫМ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ключевые слова: частотный анализ, АВС-анализ, VEN-анализ, лечение в условиях стационара, хронический гастрит и/или дуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, *Helicobacter pylori*, фармакоэкономический анализ

А Н Н О Т А Ц И Я

Значительная распространенность хронического гастрита и/или дуоденита среди детей и подростков, способность *H. pylori* индуцировать серьезные осложнения обуславливает необходимость проведения эффективной эрадикационной антихеликобактерной терапии.

Цель работы – изучить целесообразность финансовых затрат на лекарственные средства, которые были назначены детям и подросткам, больным хроническим гастритом и/или дуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*, и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, на основании ретроспективного клинико-экономического анализа истории болезней стационарных больных в г. Днепро.

Материалом для исследования послужили листы врачебных назначений (форма №003-4/у) 92 детей и подростков 5–17 лет, больных хроническим гастритом и/или дуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*, и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проходивших стационарное лечение в КУ «Днепропетровская детская городская клиническая больница № 6» ДООС за период 2012–2017 годы.

Анализ частоты назначений, их ранжирование по затратности и степени важности для лечения исследуемых нозологий выполняли с помощью фармакоэкономических методов: АВС-, VEN-, частотного анализа и интегрированного частотного/АВС/ VEN-анализа.

Частотный анализ схем лечения свидетельствует, что «золотой стандарт» лечения назначали только 47,8% больных, у остальных – 52,2% больных – врачебные назначения не соответствовали национальным протоколам лечения, принятым МЗ Украины. Установлено, что в структуре врачебных назначений для лечения хронического гастрита и/или дуоденита, ассоциированного с *H. pylori*, и ГЭРБ наблюдалось избыточное применение второстепенных лекарственных средств «N» (43,9%), которые назначали почти в таком же объеме, что и жизненно необходимые препараты «V» (56,1%).

По данным АВС-анализа выявлено, что основные финансовые ресурсы расходовали на средства шести групп: диетические добавки для нормализации и поддер-

жания нормальной микрофлоры кишечника, омепразол, мотилак, кларитромицин, домперидон и амоксициллин. Установлено, что в среднем одному пациенту назначали 6,6 препаратов с финансовой нагрузкой 722,42 грн., что свидетельствует о наличии полипрагмазии в предписаниях врачей.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что основные денежные средства в достаточном объеме не расходовали на необходимые и важные лекарства для лечения изучаемых нозологий.

O. V. Makarenko (<https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>),

M. M. Karimova (<https://orcid.org/0000-0001-5961-403X>),

A. M. Masheiko (<https://orcid.org/0000-0001-7960-6061>)

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF MEDICINAL PRESCRIPTIONS FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Key words: frequency analysis, ABC-analysis, VEN-analysis, hospital-based treatment, chronic gastritis and/or duodenitis, gastro-esophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, pharmaco-economic analysis.

ABSTRACT

The significant prevalence of chronic gastritis and/or duodenitis among children and adolescents, the ability of *H. pylori* to induce serious complications lead to the importance of effective anti-helicobacter therapy.

The aim of the work was to determine the rationality of prescribed drugs and the expediency of financial expenses for pharmacotherapy of chronic gastritis and/or duodenitis associated with *H. pylori* and gastro-esophageal reflux disease based on the results of a retrospective clinical and economic analysis of medical prescriptions in Dnipro.

The material for the study were the 92 prescription sheets (form No. 003-4/y) of stationary patients aged 5–17 years with a diagnosis of chronic gastritis and/or duodenitis associated with *H. pylori* and gastro-esophageal reflux disease undergoing treatment at the Dnipropetrovsk Children's City Clinical Hospital № 6 for the period 2012–2017.

Analysis of the prescriptions frequency, their ranking for cost and importance for the treatment were carried out using pharmaco-economic methods: ABC-, VEN-, frequency analysis and integrated frequency/ABC/VEN analysis.

Frequency analysis of treatment regimens showed that only 47.8% of patients were prescribed a «gold standard» of treatment, while 52.2% of patients had medical prescriptions that did not comply with the national treatment protocols adopted by the Ministry of Health of Ukraine. It was found that in the structure of medical prescriptions for the treatment of chronic gastritis and/or duodenitis associated with *H. pylori* and GERD, there was excessive use of non-essential drugs «N» (43.9%), which were prescribed almost in the same volume as vital drugs «V» (56.1%).

According to the ABC-analysis, it was established, that the main financial resources were spent on the medicines of six groups: dietary supplements for normalization and maintenance of normal intestinal microflora, omeprazole, motalak, clarithromycin, domperidone and amoxicillin. It was found, that on average one patient was prescribed 6.6 preparations worth 722.42 UAH.

It can be concluded that the main funds was not spent on the necessary and important medicines for the treatment of the studied nosologies.

Електронна адреса для листування з авторами: orgfarm@dma.dp.ua (Макаренко О. В.)

С. Г. УБОГОВ (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), канд. фарм. наук, доцент,

Л. Б. ПИЛИПЧУК, канд. фарм. наук, доцент,

В. І. ТОДОРОВА (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>), канд. фарм. наук, доцент,

А. П. РАДЧЕНКО (<https://orcid.org/автора/0000-0002-9599-5973>),

Л. О. ФЕДОРОВА (<https://orcid.org/автора/0000-0001-5320-5040>), канд. фарм. наук,

Т. М. БУДНІКОВА, д-р фарм. наук, проф., О. Ю. КВІТНИЦЬКА

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ ІЗ ПИТАНЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У НМАПО ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Ключові слова: провізори, післядипломна освіта, лікарські засоби, стандартизація, контроль якості, забезпечення якості

S. H. UBOHOV (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), L. B. PILIPCHUK,

V. I. TODOROVA (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>),

A. P. RADCHENKO (<https://orcid.org/0000-0002-9599-5973>),

L. O. FEDOROVA (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>),

T. M. BUDNIKOVA, O. Yu. KVITNYTSKA

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

RETROSPECTIVE ANALYSIS AND CURRENT STATE OF THE IMPROVING QUALIFICATION OF PHARMACISTS ON QUALITY QUESTIONS OF MEDICINES IN SHUPYK NMAPE

Key words: pharmacists, postgraduate education, medicines, standardization, quality control, quality assurance

На сьогодні одним із передових навчально-наукових центрів м. Києва та України, в якому здійснюють підвищення кваліфікації провізорів із питань якості лікарських засобів (ЛЗ), по праву вважають кафедру контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (НМАПО). Історія діяльності кафедри сягає вже 80 років.

Метою роботи – аналіз історичних етапів становлення та розвитку кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалами дослідження є: архівна та поточна документація кафедри, наукові публікації, енциклопедично-довідкові матеріали. Дослідження здійснювали з використанням методів: контент-аналізу, історико-документального, узагальнення та систематизації історичних даних.

Результати дослідження та обговорення

Кафедра контролю якості і стандартизації лікарських засобів, одна із найстаріших шкіл України з післядипломної освіти провізорів за спеціальністю «Аналітично-контрольна фармація», розпочинає свою історію як кафедра фармацевтичної хімії у складі Українського інституту удосконалення провізорів (УІУП), який було створено у 1938 р. шляхом реорганізації відкритого ще у 1933 р. Київського інституту підготовки та перепідготовки фармацевтичних кадрів. У тому самому році розпочалася робота щодо формування профільних кафедр УІУП, зокрема кафедри фармацевтичної хімії. І в результаті вже у 1939 р. кафедра розробила свою першу

програму й розпочала активну діяльність щодо підвищення кваліфікації провізорів із питань якості ЛЗ.



Становлення та діяльність кафедри у 1938–1965 рр. Засновником і першим завідувачем кафедри фармацевтичної хімії був видатний вчений, доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент АН УРСР Яків Анатолійович Фіалков, який очолював її до 1953 р. [1]. Уміло поєднуючи організаційні та наукові здібності, він організував Київську аналітичну школу, підготовку наукових кадрів, збагатив фармацевтичний аналіз новими оригінальними методиками на основі впровадження вагомих досліджень у сфері комплексних сполук та фізико-хімічних методів дослідження. Я. А. Фіалков – автор оригінальних підручників «Методы анализа лекарственных веществ» (1935 р., 2-е вид. – 1938 р.), «Методы исследования лекарственных веществ» (1946 р.). Його монографію «Исследование в области комплексных соединений галогенидов и полигалогенидов йода»

було відзначено премією Д. І. Менделєєва. Біля витоків створення і становлення кафедри також стояли такі визначні вітчизняні педагоги, як М. А. Етінгер, Ц. І. Шах, Ф. Є. Каган, А. І. Генгринович, О. М. Карпов, Н. Г. Пьоришкіна.

Під керівництвом Я. А. Фіалкова активно вивчаються сполуки електропозитивного йоду та створюється йодхлорметричний метод, на основі якого було запропоновано методику кількісного визначення більш ніж 80 субстанцій (Я. А. Фіалков, Ф. Є. Каган, Ц. І. Шах, А. І. Генгринович, В. П. Крамаренко, Т. О. Ковет, М. С. Барон).

У роки окупації м. Києва кафедра фармацевтичної хімії припинила свою роботу. Друге народження кафедри відбувається восени 1944 р. А у 1953 р. УІУП, у складі якого функціонувала кафедра, на правах фармацевтичного факультету було приєднано до Київського інституту удосконалення лікарів. Цього самого року до кафедри фармацевтичної хімії була приєднана кафедра фармакогнозії, яка з 1956 р. стала окремою кафедрою. У подальші роки кафедру фармацевтичної хімії очолювали кандидати фармацевтичних наук, доценти Шостаков Д. А. (1953–1954 рр.), Шах Ц. І. (1955–1963 рр.), Каган Ф. Є. (1963–1965 рр.).

На кафедрі розробляють нові методики ідентифікації та кількісного визначення сульфаніламідних, місцевоанестезуючих сполук, похідних аміноспиртів, солей алкалоїдів та азотовмісних основ (А. І. Генгринович, Ф. Є. Каган, Л. О. Кириченко, Т. О. Ковет, Ф. А. Мітченко, Ц. І. Шах), альдегідів, спиртів, сполук заліза, кальцію, ртуті, комплексних сполук глюконової кислоти та ін. (Я. А. Фіалков, О. М. Карпов, Ф. А. Мітченко, Н. Г. Пьоришкіна).

Діяльність і розвиток кафедри у 1966–1991 рр. Починаючи з 1966 р., упродовж майже 30 років кафедрою фармацевтичної хімії завідувала видатний вчений і педагог – заслужений діяч науки і техніки України, доктор хімічних наук, професор Ніна Павлівна Максютіна [2]. У цей період кафедра стає провідною на теренах колишнього СРСР із підвищення кваліфікації спеціалістів із фармацевтичного аналізу, є методичним центром зі створення програм для післядипломного навчання провізорів-аналітиків аптек і контрольно-аналітичних лабораторій. Спільно з провідними фахівцями з гомеопатії та гомеопатичною аптекою м. Києва на кафедрі вперше серед країн Східної Європи було організовано цикли ТУ «Гомеопатична фармація» (для провізорів) та «Основи гомеопатії» (для лікарів), розроблено відповідні навчальні програми (1989–1991 рр.).



Для підвищення якості підготовки провізорів-аналітиків співробітниками кафедри видано низку навчальних та методичних посібників з експрес-аналізу лікарських сумішей; монографій, довідників із методів аналізу фармацевтичних препаратів, лікарських рослин та їх застосування, а саме: «Экспресс-анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм» (Ф. Е. Каган, Т. А. Ковет, Л. А. Кириченко, Н. П. Максютіна, Ф. А. Мітченко, 1971 р.), «Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм» (Н. П. Максютіна, Ф. Е. Каган, Ф. А. Мітченко, Л. А. Кириченко, Т. А. Ковет, 1976 р.), «Методы идентификации лекарственных препаратов» (Н. П. Максютіна, Ф. Е. Каган, Ф. А. Мітченко, Л. А. Кириченко, Т. А. Ковет», 1978 р.), «Методы анализа лекарств» (Н. П. Максютіна, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко, Ф. А. Мітченко, 1984 р.), «Растительные лекарственные средства» (за ред. та за участю Н. П. Максютіної, 1985 р.), «Справочник провизора-аналитика» (за ред. Н. П. Максютіної та за участю О. М. Гриценко, Л. О. Кириченко, Ф. А. Мітченко, В. Г. Іванісенко, П. П. Баланди, Н. О. Ветютневої, 1989 р.), «Фитотерапия в комплексном лечении заболеваний внутренних органов» (за участю Н. П. Максютіної, 1991 р.).

У цей період, продовжуючи традиції, започатковані професором Фіалковим А. Я., на кафедрі активно ведуть наукову роботу, виховують молоді наукові кадри, проводять фундаментальні дослідження, спрямовані на розроблення нових методів і методик, прийнятних для внутрішньоаптечного контролю якості ЛЗ із застосуванням сучасних фізичних і фізико-хімічних методів аналізу, вивчають нові субстанції, лікарську рослину сировину (ЛРС), здійснюють наукове обґрунтування створення і стандартизації нових ЛЗ. З метою контролю екстемпоральних ЛЗ запропоновано напівмікрометоди кількісного аналізу солей алкалоїдів та їх синтетичних аналогів, препаратів вісмуту, миш'яку, ртуті, срібла, розроблено методики цериметричного визначення ізоніазиду, метазиду, водню пероксиду та ін. (Ф. А. Мітченко). Л. О. Кириченко та Ф. А. Мітченко розробили експрес-методи кількісного визначення атропіну сульфату, прозерину в багатокомпонентних очних краплях. Для кількісного визначення ефедрину гідрохлориду у складних сумішах Ф. Є. Каган, Л. О. Кириченко, Т. О. Ковет запропоували періодатометричний метод.

На кафедрі вивчали спектральні характеристики алкалоїдів та азотовмісних основ (Ф. Є. Каган, Л. О. Кириченко, Т. О. Ковет, Ф. А. Мітченко), сульфаніламідів (Ф. Є. Каган), стероїдних глікозидів (Ф. А. Мітченко), похідних α - та γ -пірону (Т. О. Ковет), флавоноїдів (Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук), фенілпропаноїдів (В. Г. Іванісенко). Проведено дослідження процесів взаємодії полісахаридів із флавоноїдами (Мішель Ілія Ель-Коммос Даніаль, Хоррія Абдель Магід Мохамед Ахмед Халіль), поліфенолами (О. М. Гриценко); кверцетину з глюкозою, природними і синтетичними полімерами (Л. Б. Пилипчук). Методами ЯМР-, УФ-, ІЧ-спектроскопії досліджено міжмолекулярну взаємодію флавоноїдів із глюкозою і полівінілпіролідом (Л. Б. Пилипчук). Вивчено ІЧ-спектри фенілпропаноїдів (В. Г. Іванісенко), УФ-спектри ніфтоліду в субстанції та лікарських формах (П. П. Баланда, Л. А. Бутко), ІЧ- та ЯМР-спектри комплексних сполук ніфтоліду, хлодитану, кверцетину, бутадіону, фуразолідону, кислоти ацетилсаліцилової з водорозчинними полімерами (П. П. Баланда), розроблено спектрофотометричні методи аналізу деяких флавонів, флаванонів та їх глікозидів із 4-аміноантипірином, 2-аміноетиловим ефіром дифенілборної кислоти (Мішель Ілія Ель-Коммос Даніаль). Для більше ніж 100 лікарських сумішей розроблено спектрофотометричні методики кількісного визначення, у яких використовували методи ізольованої абсорбції, хроматографічне розділення, екстрагування, розв'язували системи рівнянь (Ф. Є. Каган, Л. О. Кириченко, Т. О. Ковет, Є. О. Коржавих, Ф. А. Мітченко).

З метою розроблення нових методик аналізу екстемпоральних ЛЗ та для обґрунтування наукових підходів до створення нових ЛЗ та їх аналізу на кафедрі вивча-

ли можливість використання різних хроматографічних методів, завдяки яким було проведено розділення, ідентифікацію, кількісне визначення близьких за структурою сполук похідних α - і γ -пірону (Т. О. Ковет), флавоноїдних речовин різних видів подорожника (Н. П. Максютіна, В. І. Лебедев-Косов), фенілпропаноїдів у плодах петрушки (В. І. Іванісенко), флавоноїдних глікозидів липи (Н. П. Максютіна, М. Р. Зуб), флавоноїдів та похідних антрацену та гіперозиду і кверцитрину в траві звіробою (Н. П. Максютіна, О. Ю. Маковецька, Т. О. Ковет), робініну у суцвіттях різних видів робінії, гіперозиду у квітках глоду (Н. П. Максютіна, Т. О. Ковет, Ф. А. Мітченко, Л. І. Осипович-Погодіна), пастернозиду у пастернаку (Н. П. Максютіна, О. П. Паламарчук), рослинних сумішей (Мішель Ілія Ель-Коммос Даніаль), екстрактів та препаратів петрушки, одержаних зрідженим оксидом вуглецю(II) (В. Г. Іванісенко), вивчено склад настоек, екстрактів, складних галенових препаратів, гомеопатичних ЛЗ та ін. (Н. П. Максютіна, В. Г. Іванісенко, Ф. Є. Каган, Л. О. Кириченко, О. М. Гриценко, Ф. А. Мітченко, Є. Л. Сисоєва, Н. Д. Москаленко, Л. В. Наглая, А. Т. Уклеїна та ін.).

На основі методів хроматопланіметрії та хроматоспектрофотометрії розроблено методики кількісного визначення атропіну в лікарських формах та галенових препаратах (Є. О. Коржавих), платифілін (Ф. Є. Каган, Л. О. Кириченко, Т. О. Ковет, Ф. А. Мітченко), стероїдні глікозиди (Ф. А. Мітченко), келін (Т. О. Ковет), теофілін, ефедрин, димедрол (Ф. Є. Каган, Л. О. Кириченко) в лікарських сумішах, флавоноїди в ліофілізованих рослинних витяжках і багатокомпонентних зборах (Н. П. Максютіна, В. І. Іванісенко, Л. О. Кириченко, Ф. А. Мітченко). Методом гель-хроматографії вивчено вплив природного полімеру пектину яблучного і глюкози на властивості кверцетину у штучних сумішах і гранулах. Встановлено, що в гранулах кверцетину з пектином утворюються комплекси, склад яких регулюється наявністю глюкози, а також вивчено вплив концентрації глюкози на розчинність кверцетину у воді, що дало можливість одержати розчинну форму кверцетину (Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук). Вивчено вплив карбоксиметилцелюлози та її натрієвої солі на розчинність комплексу кверцетину з пектином, розроблено методику виявлення кверцетину у біологічних рідинах (Хоррія Абдель Магід Мохамед Ахмед Халіль).

Н. П. Максютіною зроблено історичний внесок у розвиток хімії природних сполук. Було вивчено склад флавоноїдів, оксикоричних кислот, кумаринів, фенілпропаноїдів, поліфенольних та стероїдних глікозидів рослин родин айстрових, бобових, звіробійних, липових, подорожникових, селерових, хрестоцвітих. Одержано та вивчено хімічну будову понад 60 індивідуальних речовин, з яких 27 сполук виявились новими (Н. П. Максютіна, В. Г. Іванісенко, М. Р. Зуб, В. І. Лебедев-Косов, Л. І. Осипович-Погодіна, О. П. Паламарчук).

У ці роки на кафедрі була розроблена нова концепція адекватних методів контролю якості ЛРС. Так, наукові дослідження Н. П. Максютіної, Мішель Ілія Ель-Коммос Даніаль, В. І. Лебедева-Косова, Хоррія Абдель Магід Мохамед Ахмед Халіль, Л. Б. Пилипчук та ін. показали, що в ЛРС деякі біологічно активні сполуки (БАС), а саме стероїдні глікозиди, фенольні і поліфенольні сполуки, амінокислоти та ін. залежно від складу супутніх БАС частково або повністю знаходяться в хімічному зв'язку з іншими сполуками і не виявляють своїх звичайних властивостей при аналізі. У 1968 р. вперше це відкриття було здійснено на стероїдних глікозидах жовтушника та жовтофіолі з родини хрестоцвітих, де було виявлено такі хімічні сполуки стероїдних глікозидів з синаповою кислотою, які мали інші властивості, ніж звичайні серцеві глікозиди. Пізніше було виявлено незвичайні комплексні сполуки амінокислот і стероїдних сапонінів із пектином у рослинах родини подорожникових, флавоноїду кверцетину зі смолами в рослинах родини звіробійних. Ці відкриття сприяли перегляду методичних підходів до розроблення адекватних методів контролю якості

ЛРС за складом і кількісним визначенням БАС та стали підґрунтям для створення нових ЛЗ із заданими властивостями, відкрили можливості пошуку нових модуляторів фізико-хімічних властивостей та закономірностей між технологією композиційних лікарських форм флавоноїдів, фенілпропаноїдів та їх біологічною активністю.

Поряд із розв'язанням завдань аналітичного плану, спрямованих на розроблення нових методик аналізу, на кафедрі досліджують механізми взаємодії між низькомолекулярними сполуками глікозидного, поліфенольного та фенілпропаноїдного складу з високомолекулярними сполуками природного і синтетичного походження. Вивчають закономірності зв'язку між фармакологічним ефектом та хімічною будовою складних компонентів, рослинних БАС та модифікаторами розчинності, технологією виготовлення ЛЗ і їх стабільністю. Всебічно вивчено фізико-хімічні властивості нових композиційних лікарських форм, створено АНД на 12 лікарських і 2 профілактичних засоби, із яких 5 ЛЗ (плантаглюцид, бероксан, пастинацин, таблетки і гранули кверцетину) впроваджено у промислове виробництво, 2 профілактичних засоби «Вітапектин» і «Фітосорбент» знайшли застосування для профілактики променевих ушкоджень (Н. П. Максютіна, В. Г. Іванісенко, Л. Б. Пилипчук).

Заслужують на увагу дослідження щодо синтезу похідних амідофосфорних кислот. Так, В. П. Рудавським та Д. М. Загнибідою синтезовано понад 300 сполук, вивчено їхню хімічну будову та біологічну активність, виявлено 3 високоефективні сполуки з фунгіцидною та бактерицидною активністю (фохлобен, хлобеносфос, трифобен).

П. П. Баландою та Л. А. Бутко проведено дослідження, спрямовані на підвищення розчинності важкорозчинних субстанцій ніфтоліді, хлодитану, кислоти ацетилсаліцилової, кверцетину, бутадіону, фуразолідону, розроблено оптимальний склад і раціональну технологію лікарських форм ніфтоліді (таблетки, мазь, супозиторії), хлодитану (таблетки, супозиторії), кверцетину (таблетки, мазь, супозиторії, сольовий розчин для ін'єкцій, стоматологічні пасти), фуразолідону (мазь, таблетки), кислоти ацетилсаліцилової, бутадіону (таблетки пролонгованої дії).

Вперше в сфері фармацевтичного аналізу професором Н. О. Ветютневою досліджено комплексуючі властивості краун-ефірів, криптантів та інших краун-сполук. Встановлено закономірності екстракції та запропоновано екстракційні системи на основі 15-краун-5, криптанда 2.2.2, 18-краун-6, циклогексан-18-краун-6, розроблено методики кількісного визначення калію, натрію, літію, срібла, свинцю в різних субстанціях та лікарських формах.

Багатопланові дослідження, що проводили упродовж 20 років професор Н. П. Максютіна та її учні, увінчалися створенням і впровадженням у вітчизняне промислове виробництво двох лікарських форм розчинного кверцетину – «Гранули кверцетину» та «Корвітин для ін'єкцій». Результати наукових досліджень та більшість розроблених співробітниками кафедри методик аналізу увійшли до довідників, навчальних посібників, методичних рекомендацій, інформаційних листів та монографій.



Діяльність кафедри з 1992 р. по теперішній час. У 1992 р. кафедру фармацевтичної хімії було реорганізовано в кафедру фармацевтичної хімії та фармакогнозії, яку очолила доктор фармацевтичних наук, професор Гриценко О. М. [3, 4]. Як наслідок, на кафедрі започатковують новий напрям у науковій діяльності – вивчення міжмолекулярної взаємодії БАС окремих хімічних груп у рослинах, фітопрепаратах та лікарських формах із ЛРС. Було доказано, що за характером взаємодії БАС рослини чи окремого ЛЗ можна визначити їх біологічну доступність і прогнозувати терапевтичну ефективність (О. М. Гриценко, М. В. Курик). В. І. Тодорова вивчала поведінку цих взаємодій у часі.

О. М. Гриценко разом із учнями досліджено ентеросгель (поліметилсилоксану полігідрат або гідрогель метилкремніевої кислоти) як формоутворювач для ЛЗ різного призначення, вивчено взаємодію низькомолекулярних речовин із поліметилсилоксаном в адаптогелях та їх стабільність (О. М. Гриценко, В. Є. Буцька, Л. Б. Пилипчук). У тісній співпраці з лікарями розроблено рекомендації з використання фітозасобів та ентеросгелю в комплексному лікуванні захворювань органів травлення, цукрового діабету, бронхіальної астми, лімфолейкозу (О. М. Гриценко, В. Є. Буцька). Вперше проведено квантово-хімічні дослідження молекули кверцетину (О. М. Гриценко, Л. Б. Пилипчук, Л. С. Дегтярьов, Д. М. Говорун). Встановлено конформаційні властивості ізольованої молекули кверцетину, що має важливе значення для прогнозування її фізико-хімічних властивостей та біологічної доступності у нових лікарських формах.

Із 1993 р. на кафедрі проводять передатестаційні цикли для провізорів-аналітиків та підготовку провізорів-інтернів за спеціальністю «Загальна фармація». Протягом 2000–2011 рр. при кафедрі функціонувала Міжнародна школа класичної гомеопатії (директор – професор Мошнич О. П.).

Із 2004 р. кафедру фармацевтичної хімії очолила заслужений працівник фармації України, доктор фармацевтичних наук, професор Ветютнева Н. О. [5]. Із цього часу кафедра отримала новий імпульс до подальшого розвитку, розпочала нові наукові дослідження, розробила низку сучасних навчальних програм з актуальних питань контролю та забезпечення якості ЛЗ, що передбачають як очну форму навчання, так очно-заочну форму з елементами дистанційного навчання.



Вже протягом багатьох років кафедра є лідером у науковому напрямі «Наукові основи створення, контролю та забезпечення якості лікарських засобів». Проводять дослідження щодо фармацевтичної розробки та аналітичного забезпечення створення ЛЗ синтетичного та природного походження, дієтичних добавок, наукового обґрунтування організаційних засад забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування. Розробляють сучасні методики аналізу якості ЛЗ.

Дотепер на кафедрі продовжують напрям наукових досліджень, започаткований професором Н. П. Максютіною, щодо вивчення взаємодії між низькомолекулярними БАС та полімерами природного і синтетичного походження з метою модифікації фізико-хімічних та фармакологічних властивостей субстанцій і отримання нових композиційних ЛЗ (Н. О. Ветютнева, М. В. Римар). Проводять вивчення теоретичних аспектів взаємодії допоміжних речовин – полімерів з активними інгредієнтами як підґрунтя для створення сучасних лікарських форм, модифікацію розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів, вивчення профілів розчинених твердих дозованих ЛЗ (Н. О. Ветютнева, В. М. Мартюшова, Г. В. Скибюк, М. В. Римар).

Вперше було проведено наукові дослідження щодо теоретичного обґрунтування критеріїв і методології оцінки якості гомеопатичних ЛЗ рослинного та мінерального походження. Розроблено методи оцінки якості комплексних гомеопатичних ЛЗ, які знайшли практичне втілення у вигляді МКЯ на 10 зареєстрованих в Україні ЛЗ. Запропоновано методологічні підходи до гармонізації вимог щодо якості гомеопатичних матричних настоек та гомеопатичних ЛЗ рослинного походження на основі стандартів Німецької гомеопатичної фармакопеї та ДФУ (Н. О. Ветютнева, О. О. Москаленко, Н. Д. Москаленко, А. П. Радченко, Н. С. Недорезанюк). Здійснюють системні дослідження з вивчення ЛРС, складу БАС, їх ідентифікації та кількісного визначення (Н. О. Ветютнева, В. І. Тодорова, А. П. Радченко), стандартизації підходів до оцінки якості рослинних ЛЗ в умовах належної лабораторної практики (С. В. Сур).

Вперше в Україні проводять дослідження щодо обґрунтування методологічних й організаційно-методичних засад побудови та ефективного функціонування системи забезпечення якості ЛЗ, у тому числі біологічних ЛЗ, на етапах дистрибуції, роздрібно-ї реалізації та медичного застосування (Н. О. Ветютнева, Н. І. Паршина, Л. О. Федорова, Г. С. Ейбен, С. Г. Убогов, О. П. Шукаєва). В рамках цього обґрунтовано нормативно-правові, етичні й кадрово-освітні аспекти забезпечення якості ЛЗ, підходи до управління ризиками для якості ЛЗ та побудови інтегрованих систем управління в аптечних і лікувально-профілактичних закладах (Н. О. Ветютнева, В. В. Трохимчук, С. Г. Убогов).

У 2008 р. кафедру було перейменовано на кафедру контролю якості і стандартизації лікарських засобів, яка дотепер функціонує у складі медико-профілактичного і фармацевтичного факультету НМАПО імені П. Л. Шупика. На сьогодні кафедра проводить освітню, методичну та наукову діяльність за спеціальностями «Аналітично-контрольна фармація», «Загальна фармація», «Клінічна фармація», здійснює підготовку випускників закладів вищої освіти в інтернатурі, готує науково-педагогічні кадри вищої кваліфікації. Робота колективу кафедри спрямована на поліпшення освітнього процесу, впровадження наукових розробок, інноваційних технологій, у т. ч. дистанційних форм навчання. Одним із головних завдань кафедри є впровадження та ефективне функціонування системи якості освітньої діяльності відповідно до «Політики в сфері якості НМАПО імені П. Л. Шупика», розробленої на основі міжнародного стандарту ISO 9001:2015.

Основним контингентом слухачів кафедри є провізори-інтерни, провізори, що працюють в сфері контролю якості ЛЗ, у тому числі провізори-аналітики аптек, спеціалісти територіальних органів Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба), Уповноважені особи – провізори, відповідальні за систему якості в аптеках та на аптечних складах, та провізори зі спеціальності «Загальна фармація». Крім того, кафедра проводить підготовку лікарів і провізорів з наукових основ фітотерапії та застосування сучасних ЛЗ на основі активних інгредієнтів природного походження (фітотерапевтичних, гомеопатичних ЛЗ тощо), а також з актуальних питань забезпечення якості та запобігання фальсифікації ЛЗ, функціонування систем якості аптечних закладів та фармацевтичних служб лікувально-профілактичних закладів тощо. На кафедрі проводять цикли спеціалізації, стажування за спеціальностями «Аналітично-контрольна фармація», «Загальна фармація», передатестаційні цикли зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація», для яких за участю викладачів кафедри розроблено і затверджено МОЗ України навчальні плани, програми та банк державних комп'ютерних тестів, а також підвищують кваліфікацію лікарів та провізорів на циклах ТУ за розробленими і затвердженими сучасними програмами. Вже протягом 20 років кафедра проводить цикли підвищення кваліфікації молодших спеціалістів (фармацевтів) за ліцензованими МОН України програмами удосконалення. Здійснюється великий обсяг науково-методичної роботи з розроблення навчальних планів і програм різних видів циклів підвищення кваліфікації, створення методичного забезпечення освітнього процесу, у тому числі навчально-методичні посібники, інструктивно-методичні матеріали, методичні вказівки для самостійної роботи слухачів та інтернів.

Основна наукова продукція кафедри: документація щодо систем якості аптек та аптечних складів, нормативно-технічна та аналітична документація (МКЯ, ТУ) на ЛЗ та лікувально-профілактичні засоби, патенти, методичні рекомендації для практичної медицини і фармації, педагогічного процесу, наукові та науково-методичні публікації. Як методичне керівництва для фахівців, які працюють у сфері забезпечення якості ЛЗ, науковців, студентів закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування, провізорів-інтернів співробітниками кафедри видано навчально-методичний посіб-

ник «Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів» (2016 р.), монографію «Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів» (2018 р.), методичні рекомендації «Загальні методи аналізу та систематизація рослинної сировини за технологічним підходом при виготовленні гомеопатичних матричних настоек» (2011 р.), «Основні вимоги до регулювання обігу та забезпечення якості біологічних лікарських засобів» (2013 р.), «Управління ризиками для якості в аптечних закладах» (2018 р.) тощо.

Починаючи ще з 1946 р. на кафедрі проводять підготовку кадрів вищої кваліфікації через аспірантуру за науковими спеціальностями: 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія; 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. Загалом за період існування на кафедрі підготовлено 8 докторів та 41 кандидат наук: під керівництвом Я. А. Фіалкова – 3 доктори та 15 кандидатів наук, під керівництвом Ф. Є. Каган – 2 кандидати наук, під керівництвом Н. П. Максютіної – 4 доктори та 13 кандидатів, під керівництвом О. М. Гриценко – 1 доктор та 3 кандидати наук, під керівництвом Н. О. Ветютневої – 8 кандидатів наук. На цей час на кафедрі виконують докторську дисертацію на тему «Методологічні та прикладні засади інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування» (С. Г. Убогов).

На базі кафедри працює Експертна проблемна комісія НМАПО імені П. Л. Шупика «Фармацевтична хімія та фармакогнозія».



Загалом, згадуючи викладачів кафедри, слід зазначити, що тривалий час на кафедрі працювали професори Городинська В. Я., Гриценко О. М., Войтенко Г. М., Борщевська М. І., Мощич О. П., Буднікова Т. М., доценти Каган Ф. Є., Мітченко Ф. А., Кириченко Л. О., Іванісенко В. Г., Перевозченко І. І., Кобзар А. Я., Добровольський Ю. М., Степаненко В. В., Янішевська Н. О., Баланда П. П., Бадья Л. М., Ковет Т. О., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Убогов С. Г., старший викладач, заслужений працівник фармації України Федорова Л. О., старший викладач Радченко А. П., асистент Римар М. В., викладач Пилипенко Г. Г.

З вересня 2018 р. дотепер кафедру очолює доцент Убогов С. Г. [6].

На сьогодні кафедра тісно співпрацює з Фармацевтичним директороматом МОЗ України, Державним експертним центром МОЗ України, Держлікслужбою та її територіальними органами, а також низкою закладів вищої медичної і фармацевтичної освіти, наукових установ, фармацевтичних підприємств, закладів охорони здоров'я та фахових громадських об'єднань України і зарубіжжя. Викладачі кафедри беруть участь у роботі Центральної атестаційної комісії МОЗ України з атестації провізорів та фармацевтів, атестаційних комісій м. Києва, Київської та Чернігівської областей, громадських рад при МОЗ України та Держлікслужбі.

Основні етапи історичного розвитку кафедри протягом 1938–2018 рр. подано в таблиці.

Кафедра контролю якості і стандартизації лікарських засобів базується в адміністративному корпусі НМАПО імені П. Л. Шупика, має власні та закріплені за нею аудиторії, приміщення для лабораторних занять, наукової роботи, устаткована обладнанням і апаратурою для навчального процесу та наукових досліджень, в тому числі комп'ютерною і мультимедійною технікою. Для проведення практичних, семінарських занять відповідно до укладених угод використовують приміщення навчальних баз – НВТОВ «Екомед», ПрАТ «Національна гомеопатична спілка», ТОВ «Віталюкс», ТОВ «TAS-Фарма» та ін. Важливим напрямом діяльності кафедри є організація освітнього процесу в інтернатурі та робота з базами стажування провізорів-інтернів, які входять до затвердженого Реєстру баз стажування.

Основні етапи історичного розвитку кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика протягом 1938–2018 рр.

Назва етапу	Роки	Завідувачі кафедри	Основні навчальні цикли	Основна навчально-методична та наукова продукція	Основні наукові напрями
Етап становлення	1938–1965	Я. А. Фіалков Д. А. Шостаков Ц. І. Шах Ф. Є. Каган	Цикли підвищення кваліфікації провізорів із питань фармацевтичного аналізу	Підручники «Методи аналізу лікарських речовств», «Методи дослідження лікарських речовств»	Розробка фізико-хімічних методів дослідження різних груп комплексних синтетичних сполук
Етап розвитку	1966–1991	Н. П. Максютіна	Цикли ТУ «Актуальні питання фармації», «Сучасні методи технології приготування і контролю якості ліків», «Хіміко-фармацевтичний аналіз ліків в умовах аптеки», «Фітозасоби і фітотерапія», «Фітотерапія внутрішніх хвороб», «Гомеопатична фармація», «Основи гомеопатії», спеціалізації та загального удосконалення «Фармацевтична хімія», передатестаційний цикл із спеціальності «Провізор-аналітик»	Посібники та довідники «Експрес-аналіз фармацевтичних препаратів і лікарських форм», «Аналіз фармацевтичних препаратів і лікарських форм», «Методи ідентифікації лікарських препаратів», «Методи аналізу препаратів», «Растительные лекарственные средства», «Справочник провизора-аналітика», «Фітотерапія в комплексном ліченні захворювань внутрішніх органів»	Розробка методів експрес-аналізу екстемпоральних багатокомпонентних ЛЗ. Дослідження складу БАС лікарських рослин. Створення нових ЛЗ, в тому числі рослинного походження, розробка методів контролю їх якості. Синтез сполук з фунгіцидною та бактеріцидною активністю. Дослідження щодо підвищення розчинності важкорозчинних субстанцій. Вивчення комплексуютьорюючих властивостей краун-сполук
Сучасний етап	З 1992 дотепер	О. М. Грищенко Н. О. Ветютнева С. Г. Убогов	Цикли спеціалізації, стажування, передатестаційної підготовки за спеціальностями «Аналітично-контрольна фармація», «Загальна фармація». Цикли ТУ з актуальних питань фармації, забезпечення якості і запобігання фальсифікації ЛЗ, функціонування систем якості аптечних закладів та фармацевтичних служб ЛПЗ (для провізорів). Цикли удосконалення молодших спеціалістів (фармацевтів). Цикли ТУ з наукових основ фітотерапії та застосування сучасних ЛЗ на основі активних інгредієнтів природного походження (для лікарів)	Навчальні посібники «Фармакогнозія в медицині», «Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів», монографії «Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин)», «Духовные аспекты практической деятельности врача и провизора», «Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів», методичні рекомендації «Загальні методи аналізу та систематизація рослинної сировини за технологічним підходом при виготовленні гомеопатичних магічних настоек», «Основні вимоги до регулювання обігу та забезпечення якості біологічних лікарських засобів», «Управління ризиками для якості в аптечних закладах»	Вивчення міжмолекулярної взаємодії БАС у рослинах та фітопрепаратах. Квантово-хімічні дослідження молекули кверцетину. Вивчення взаємодії допоміжних речовин – полімерів з активними інгредієнтами з метою модифікації властивостей субстанцій та створення нових ЛЗ. Вивчення складу ЛРС. Розробка методів контролю якості гомеопатичних ЛЗ. Обґрунтування методологічних та організаційно-методичних засад забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібної реалізації і медичного застосування

В и с н о в о к

Таким чином, аналіз діяльності кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика протягом 1938–2018 рр. свідчить про її вагомий внесок та великий потенціал щодо розвитку фармацевтичної науки і практики, зокрема у напрямі створення, стандартизації, забезпечення та контролю якості лікарських засобів і дієтичних добавок.

Список використаної літератури

1. Український радянський енциклопедичний словник (у 3-х т.). Т. 3, 2-ге вид. – Київ, 1987. – С. 512.
2. *Максютіна Н. П., Кириченко Л. О., Іванисенко В. Г. та ін.* Основні етапи наукових досліджень кафедри фармацевтичної хімії // Фармац. журн. – 1993. – № 6. – С. 43–47.
3. Київській медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика 80 років (1918–1998). Довідник. – К., 1998. – 323 с.
4. Київській медичній академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика 85 років (1918–2003). Довідник. – К., 2003. – 410 с.
5. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Століття відданості освіті, науці та медицині (1918–2018): Довідкове видання. – К., 2018. – 432 с.
6. Кафедра контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика [Електронний ресурс]: [Веб-сайт]. – Режим доступу: <https://nmapo.edu.ua/s/np/k/kontroliu-iakosti-i-standartyzatsii-likarskykh-zasobiv>

Referens

1. Ukrainskiy radianskyi entsyklopedychnyi slovnyk (u 3-kh t.). T. 3, 2-he vyd. – Kyiv, 1987. – S. 512.
2. *Maksiutina N. P., Kyrychenko L. O., Ivanysenko V. H. ta in.* Osnovni etapy naukovykh doslidzhen kafedry farmatsevychnoi khimii // Farmats. zhurn. – 1993. – № 6. – S. 43–47.
3. Kyivskii medychnii akademii pislidyplomnoi osvity imeni P. L. Shupyka 80 roktiv (1918–1998). Dovidnyk. – K., 1998. – 323 s.
4. Kyivskii medychnii akademii pislidyplomnoi osvity im. P. L. Shupyka 85 roktiv (1918–2003). Dovidnyk. – K., 2003. – 410 s.
5. Natsionalna medychna akademiia pislidyplomnoi osvity im. P. L. Shupyka. Stolittia viddanosti osviti, nautsi ta medytsyni (1918–2018). Dovidkove vydannia. – K., 2018. – 432 s.
6. Kafedra kontroliu yakosti i standartyzatsii likarskykh zasobiv NMAPO imeni P. L. Shupyka [Elektronnyi resurs]: [Veb-sait]. – Rezhym dostupu: <https://nmapo.edu.ua/s/np/k/kontroliu-iakosti-i-standartyzatsii-likarskykh-zasobiv>

Надійшла до редакції 4 грудня 2018 р.

Прийнято до друку 14 грудня 2018 р.

С. Г. Убогов (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), Л. Б. Пилипчук,
В. І. Тодорова (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>),
А. П. Радченко (<https://orcid.org/0000-0002-9599-5973>),
Л. О. Федорова (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>), Т. М. Буднікова,
О. Ю. Квітницька

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ
**РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ПІДВИЩЕННЯ
КВАЛІФІКАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ ІЗ ПИТАНЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У
НМАПО ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА**

Ключові слова: провізори, післядипломна освіта, лікарські засоби, стандартизація, контроль якості, забезпечення якості

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні одним із передових навчально-наукових центрів Києва та України, в якому здійснюють підвищення кваліфікації провізорів із питань якості лікарських засобів (ЛЗ), є кафедра контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (НМАПО).

Метою роботи є аналіз історичних етапів становлення та розвитку кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика.

Матеріалами дослідження є: архівна та поточна документація кафедри, наукові публікації, енциклопедично-довідкові матеріали. Дослідження проводили із використанням методів: контент-аналізу, історико-документального, узагальнення та систематизації історичних даних.

В роботі проведено ретроспективний аналіз та розглянуто сучасний стан діяльності кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика. Визначено основні етапи становлення та історичного розвитку кафедри протягом 1938–2018 рр. Зазначено внесок у розвиток фармацевтичної освіти і науки науково-педагогічних працівників (професорів Я. А. Фіалкова, Н. П. Максютіної, О. М. Гриценко, Н. О. Ветютневої та ін.). Показано навчальні цикли, що викладають на кафедрі, а саме: цикли спеціалізації, стажування, передатестаційної підготовки за спеціальностями «Аналітично-контрольна фармація», «Загальна фармація»; цикли ТУ з актуальних питань фармації, забезпечення якості і запобігання фальсифікації ЛЗ, функціонування систем якості аптечних закладів (для провізорів); цикли удосконалення молодших спеціалістів (фармацевтів); цикли ТУ з наукових основ фітотерапії та застосування сучасних ЛЗ на основі активних інгредієнтів природного походження (для лікарів). Охарактеризовано основну навчально-методичну і наукову продукцію кафедри. Окреслено основні сфери наукової діяльності кафедри, що охоплюють такі напрями: розроблення методів дослідження комплексних синтетичних сполук, методів експрес-аналізу екстемпоральних багатокомпонентних ЛЗ, методів контролю якості фітотерапевтичних і гомеопатичних ЛЗ; вивчення складу та міжмолекулярної взаємодії БАС у рослинах і фітопрепаратах; синтез та створення нових ЛЗ і дієтичних добавок; дослідження властивостей краун-сполук; вивчення взаємодії допоміжних речовин з активними інгредієнтами; дослідження з підвищення розчинності важкорозчинних субстанцій; обґрунтування методологічних й організаційно-методичних засад забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування тощо.

Аналіз діяльності кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика протягом 1938–2018 рр. свідчить про її вагомий внесок та великий потенціал щодо розвитку фармацевтичної науки і практики, зокрема у напрямі створення, стандартизації, забезпечення та контролю якості лікарських засобів і дієтичних добавок.

С. Г. Убогов (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), Л. Б. Пилипчук, В. И. Тодорова (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>), А. П. Радченко (<https://orcid.org/0000-0002-9599-5973>), Л. А. Федорова (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>), Т. Н. Будникова, Е. Ю. Квитницкая
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ ПРОВИЗОРОВ ПО ВОПРОСАМ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В НМАПО ИМЕНИ П. Л. ШУПИКА

Ключевые слова: провизоры, последипломное образование, лекарственные средства, стандартизация, контроль качества, обеспечение качества

АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день одним из передовых учебно-научных центров Киева и Украины, в котором осуществляется повышение квалификации провизоров по вопросам качества лекарственных средств (ЛС), является кафедра контроля качества и стандартизации лекарственных средств Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика (НМАПО).

Целью работы является анализ исторических этапов становления и развития кафедры контроля качества и стандартизации лекарственных средств НМАПО имени П. Л. Шупика.

Материалами исследования являются: архивная и текущая документация кафедры, научные публикации, энциклопедические и справочные материалы. Исследования проводили с использованием методов: контент-анализа, историко-документального, обобщения и систематизации исторических данных.

В работе проведен ретроспективный анализ и рассмотрено современное состояние деятельности кафедры контроля качества и стандартизации лекарственных средств НМАПО имени П. Л. Шупика. Определены основные этапы становления и исторического развития кафедры на протяжении 1938–2018 гг. Указан вклад в развитие фармацевтического образования и науки научно-педагогических работников (профессоров Я. А. Фиалкова, Н. П. Максютинной, Е. Н. Гриценко, Н. А. Ветютневой и др.). Показаны учебные циклы, которые преподают на кафедре, а именно: циклы специализации, стажировки, предаттестационной подготовки по специальностям «Аналитическо-контрольная фармация», «Общая фармация»; циклы ТУ по актуальным вопросам фармации, обеспечения качества и предотвращения фальсификации ЛС, функционирования систем качества аптечных учреждений (для провизоров); циклы усовершенствования младших специалистов (фармацевтов); циклы ТУ по научным основам фитотерапии и применения современных ЛС на основе активных ингредиентов природного происхождения (для врачей). Охарактеризована основная учебно-методическая и научная продукция кафедры. Определены основные сферы научной деятельности кафедры, которые включают следующие направления: разработка методов исследования комплексных синтетических соединений, методов экспресс-анализа экстемпоральных многокомпонентных ЛС, методов контроля качества фитотерапевтических и гомеопатических ЛС; изучение состава и межмолекулярного взаимодействия БАС в растениях и фитопрепаратах; синтез и создание новых ЛС и диетических добавок; исследования свойств краун-соединений; изучение взаимодействия вспомогательных веществ с активными ингредиентами; исследования по повышению растворимости труднорастворимых субстанций; обоснование методологических и организационно-методических основ обеспечения качества ЛС на этапах оптовой, розничной реализации и медицинского применения и т. д.

Анализ деятельности кафедры контроля качества и стандартизации лекарственных средств НМАПО имени П. Л. Шупика на протяжении 1938–2018 гг. свидетельствует о ее весомом вкладе и большом потенциале относительно развития фармацевтической науки и практики, в частности в направлении создания, стандартизации, обеспечения и контроля качества лекарственных средств и диетических добавок.

S. H. Ubohov (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), L. B. Pilipchuk,
V. I. Todorova (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>)
A. P. Radchenko (<https://orcid.org/0000-0002-9599-5973>),
L. O. Fedorova (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>), T. M. Budnikova, O. Yu. Kvitnytska
Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

RETROSPECTIVE ANALYSIS AND CURRENT STATE OF THE IMPROVING QUALIFICATION OF PHARMACISTS ON QUALITY QUESTIONS OF MEDICINES IN SHUPYK NMAPE

Key words: pharmacists, postgraduate education, medicines, standardization, quality control, quality assurance

A B S T R A C T

To date, one of the advanced educational and research centers of Kiev and Ukraine, which is the improving qualification of pharmacists on quality questions of medicines, is the Department of Quality Control and Standardization of Medicines of Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education (NMAPE).

The aim of the work is to analyze the historical stages of formation and development of the Department of Quality Control and Standardization of Medicines of Shupyk NMAPE.

The materials of the research are: archival and current documentation of the department, scientific publications, encyclopedic reference materials. Studies were conducted using methods: content analysis, historical documentary, generalization and systematization of historical data.

In this work a retrospective analysis was performed and current state of activity of the Department of Quality Control and Standardization of Medicines of Shupyk NMAPE was considered. The basic stages of formation and historical development of the department during 1938 to 2018 are determined. The contribution to the development of pharmaceutical education and science of professors (prof. Ya.A. Fialkov, N.P. Maksyutina, O.M Gritsenko, N.O. Vetitneva, etc.) was noted. The educational cycles, taught at the department, are shown, namely: specialization cycles, internships, pre-certification training in the specialties «Analytical Control Pharmacy», «General Pharmacy»; thematic improvement cycles on topical issues of pharmacy, quality assurance and prevention of falsification of medicines, functioning of quality systems of pharmacies (for pharmacists); cycles of improvement of assistant pharmacists; thematic improvement cycles on the scientific basis of phytotherapy and the use of modern medicines based on active ingredients of natural origin (for physicians). The basis of educational-methodical and scientific production of the department is described. The main areas of the scientific activity of the department are described, covering the following areas: development of methods for the investigation of complex synthetic compounds, methods for express analysis of extemporal multicomponent medicines, methods for quality control the of phytotherapeutic and homeopathic medicines; study of the composition and intermolecular interaction of biologically active compounds in plants and phytopreparations; synthesis and creation of new medicines and dietary supplements; study of the properties of crown compounds; study of the interaction of auxiliary substances with active ingredients; research on increasing the solubility of difficult soluble substances; substantiation of methodological and organizational-methodical principles of quality assurance of medicines at stages of wholesale, retail sale and medical use, etc.

Analysis of the activities of the Department of Quality Control and Standardization of Medicines of Shupyk NMAPE during 1938 to 2018 testifies to its significant contribution and great potential for the development of pharmaceutical science and practice, in particular in the direction of the creation, standardization, assurance and control of quality of medicines and dietary supplements.

Електронна адреса для листування з авторами: Snorok2@ukr.net (Пилипчук Л. Б.)

Я. О. ГРИНЬКІВ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), канд. фарм. наук,
О. М. ЗАЛІСЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), д-р фарм. наук, проф.,
О. Є. СІЧКОРИЗ (<https://orcid.org/0000-0002-2768-8592>), канд. мед. наук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСВІД І ПЕРСПЕКТИВИ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ПРОВІЗОРІВ-ІНТЕРНІВ У СИСТЕМІ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ОСВІТИ

Ключові слова: провізори-інтерни, дистанційне навчання, безперервний розвиток, фармакоекономіка

Ya. O. GRYNKIV (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),
O. M. ZALISKA (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),
O. E. SICHKORIZ (<https://orcid.org/0000-0002-2768-8592>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

EXPERIENCE AND PERSPECTIVES OF DISTANCE LEARNING OF PHARMACISTS-INTERNS IN THE SYSTEM OF CONTINUOUS EDUCATION

Key words: pharmacists-interns, distance learning, continuous development, pharmacoeconomics

Для гармонізації з європейськими вимогами підготовки професіоналів прийнята Постанова КМУ від 28 березня 2018 р. № 302 «Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я», яка передбачає розвиток інформальної освіти (самоосвіти) лікаря і провізора [1]. Актуальним є модернізація навчального процесу на післядипломному етапі з використанням сучасних комп'ютерних технологій. Дистанційне навчання надає такі можливості: займатися у зручному місці, де є комп'ютер; виконувати завдання у відповідний для провізора-інтерна час; віртуальний курс лекцій дає змогу скоротити або подовжити час навчання; самостійно обирати предмети для вивчення, у найбільш зручний час; обирати місця навчання незалежно від місця проживання.

Дистанційні технології навчання активно розвивають і широко впроваджують у підготовку спеціалістів медицини та фармації у провідних університетах США та Європи, де наявне відповідне комп'ютерне, інтернет- та методичне забезпечення. Так, у Гарвардському університеті (США), університетах Манчестера, Кардіфа (Великобританія) діє багаторічна система дистанційного навчання для медиків і фармацевтів, яка включає такі складові:

- 1) навчально-методичні – перелік лекцій, які представлені відео-лекціями, доповнені додатковими матеріалами для читання, тестами для періодичного контролю, курсовими завданнями та електронними підручниками;
- 2) соціально-комунікаційні – для спілкування та обміну інформацією слухачів створені невеликі групи однокурсників, які контактують у мережі (інтернет-спільнота), також є науковий керівник, який організовує таких слухачів, має он-лайн зв'язок, надає відповіді на запитання та забезпечує організацію і планування навчання;
- 3) контрольні-атестаційні – контрольні чи курсові завдання подано в інтернеті через віртуальне навчальне середовище університету, слухачі можуть отримувати свої оцінки та пояснення від викладача, розклад іспитів, перездачі на визначення знань і вмінь за допомогою он-лайн платформи;
- 4) доступність на різних пристроях – закордонні дистанційні програми передбачають, що навчальні матеріали можна переглядати і на мобільних пристроях (смартфоні чи планшеті) та у разі відсутності інтернету [2–4].

Таким чином, дистанційна освіта спеціалістів фармації повинна мати системний характер і включати вищевказані основні складові.

Науковий навчально-методичний центр дистанційної освіти НМАПО імені П. Л. Шупика на чолі з професором О. П. Мінцером є одним із перших, який почав навчати в Україні дистанційно лікарів та провізорів. Запропоновано нові підходи в створенні стандартів, що ґрунтуються на принципах самоосвіти, розширенні виробничих функцій, застосуванні інформаційних технологій та соціально-професійних компетенцій, доведено, що застосування принципів індивідуалізованого навчання поліпшує його якість [5].

Вченими Запорізького медичного університету запропоновано деякі заходи для оптимізації післядипломної освіти, зокрема клінічних провізорів. Це встановлення облікової бази дистанційних курсів; переробка екзаменаційних тестів за програмою «Елекс»; розробка навчально-методичних і навчальних посібників зі всієї тематики курсів; розробка концептуальної моделі інтелектуальної адаптивної системи навчання, призначеної для організації дистанційної форми навчання провізорів [6].

Використання інформаційних технологій у навчанні, наприклад для лікарів на кафедрі терапії, кардіології та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Дніпропетровської медичної академії, дає змогу забезпечити високий кваліфікаційний рівень медичних кадрів [7].

Мета дослідження – проаналізувати досвід дистанційного навчання провізорів-інтернів на кафедрі організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоєкономіки ЛНМУ імені Данила Галицького та обґрунтувати перспективні напрями для проведення дистанційної освіти провізорів, враховуючи підготовку до ліцензійного іспиту КРОК 3. Фармація.

Матеріали та методи дослідження

Анкетування, інтерв'ювання провізорів-інтернів, розробка анкети. Нами опрацьована спеціальна анкета та методом індивідуального анкетування досліджено можливості дистанційного навчання провізорів-інтернів на післядипломному етапі. З'ясовано ставлення провізорів-інтернів до дистанційної форми навчання, найоптимальніших способів її проведення, методів контролю та оцінювання, а також перспективних тематик для вивчення в умовах реформування системи охорони здоров'я України.

Результати дослідження та обговорення

В Україні підготовка фахівців галузі охорони здоров'я здійснюється мережею вищих медичних та фармацевтичних навчальних закладів. Провідними у системі післядипломної освіти є Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (Київ), Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ (Харків) та факультет післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Кафедра організації економіки фармації, технології ліків та фармакоєкономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького більш ніж 35 років успішно працює в системі післядипломної підготовки провізорів, проводить передатестаційні цикли, очну інтернатуру та цикли спеціалізації, тематичного вдосконалення у 8 областях Західного регіону нашої країни.

Вітчизняними вченими (проф. Пімінов О. Ф., проф. Шульга Л. І. і співавт.) досліджено ставлення практичних фахівців фармації до дистанційного навчання та показано, що 35% не мають доступу до персонального комп'ютера, 20% не мають можливості користуватися інтернетом, проте майже 60% готові до використання дистанційних методів як елементів у системі післядипломної освіти [8].

Підвищення ефективності післядипломної освіти здійснюють впровадженням методів дистанційного навчання. Для провізорів-інтернів перевагою дистанційної освіти є можливість засвоювати навчальний матеріал у такій послідовності та за той проміжок часу, що найбільш відповідний рівню їх індивідуальної підготовки.

Нами була опрацьована анкета, яка включала паспортну частину – вік, форма навчання провізора-інтерна, попереднє місце праці; а також спеціальну частину щодо досліджуваних блоків питань. Проведено анкетування 128 провізорів-інтернів очної (72 особи) та заочної (56 осіб) форм навчання. Заповнення анкет проводилось кожним провізором-інтерном індивідуально, без консультацій між ними, тож його можна вважати незалежним.

У результаті проведеного анкетування ми з'ясували, що близько 61% провізорів-інтернів не мають попереднього досвіду дистанційного навчання. Проте, 81,5% готові самостійно вивчати цікаві для них теми на фармацевтичну тематику.

Нами було представлено на вибір перелік тем для дистанційного навчання. Провізори-інтерни могли обирати декілька тем, які на їхню думку є найбільш цікавими та актуальними. Ранжований ряд обраних тем подано у таблиці.

Т а б л и ц я

Ранжований ряд фармацевтичної тематики для дистанційного навчання провізорів-інтернів

Назва тематики	Кількість провізорів-інтернів, які обрали тему для дистанційного навчання (подано у % від загальної кількості респондентів)
Нові препарати, зареєстровані в Україні	43,0
Раціональне застосування лікарських засобів	42,9
Фармацевтична опіка	31,0
Фармацевтична допомога	29,7
Фармацевтична косметологія	28,9
Фармацевтичне законодавство	26,5
Фармацевтичний маркетинг та менеджмент	25,0
Фармакоеконіміка	24,0
Запровадження страхової медицини	23,5
Новітні технології в медицині та фармації	21,1
Фармацевтична профілактика	17,9
Фармацевтична інформатика	15,6
Мерчандайзинг	14,8
Реформування системи охорони здоров'я	14,8
Запровадження оцінки технологій здоров'я	2,5

Теми, які є найбільш цікавими для провізорів-інтернів очної та заочної форм навчання, це: Нові препарати, зареєстровані в Україні, Раціональне застосування лікарських засобів, Фармацевтична опіка та допомога, Фармацевтична косметологія та Фармацевтичне законодавство. До решти запропонованих тематик провізори-інтерни виявили менший інтерес. На нашу думку, теми, які стосуються реформування системи охорони здоров'я, запровадження оцінки технологій здоров'я, ще мало вивчаються на додипломному етапі, тому мали б заслуговувати на значно більший інтерес провізорів-інтернів.

Нас цікавила також думка провізорів-інтернів щодо того, коли саме потрібно проводити контроль вивченого (засвоєного) матеріалу. 67% опитаних провізорів-інтер-

нів вважають, що краще його проводити після опрацювання/вивчення кожної теми, а 33% опитаних вважають, що контроль потрібно проводити в кінці вивчення тематичного циклу. Думка більшості опитаних провізорів-інтернів є доцільною для швидшого з'ясування, які прогалини були зроблені у вивченні конкретної теми, відповідно, їх швидше можна надолужити.

У 2014 р. освітні установи США пропонували дистанційні курси на такій технічній базі: двостороннє інтерактивне відео (two way interactive video); одностороннє відео; двостороннє аудіо (one way video, two way audio); звичайна відеотрансляція (one way live video); відеокасети (one way prerecorded video); аудіографіка (audio-graphic); аудіоконференції (two way audio); аудіокасети (one way audio); двостороння он-лайн взаємодія (two way online interactions) [9]. Ми запропонували провізорам-інтернам обрати з перерахованих вище такі способи дистанційного навчання, які будуть для них оптимальними, доступними та ефективними. Ранжований ряд способів проведення дистанційного навчання подано на рис. 1 (провізори-інтерни могли обирати декілька варіантів).

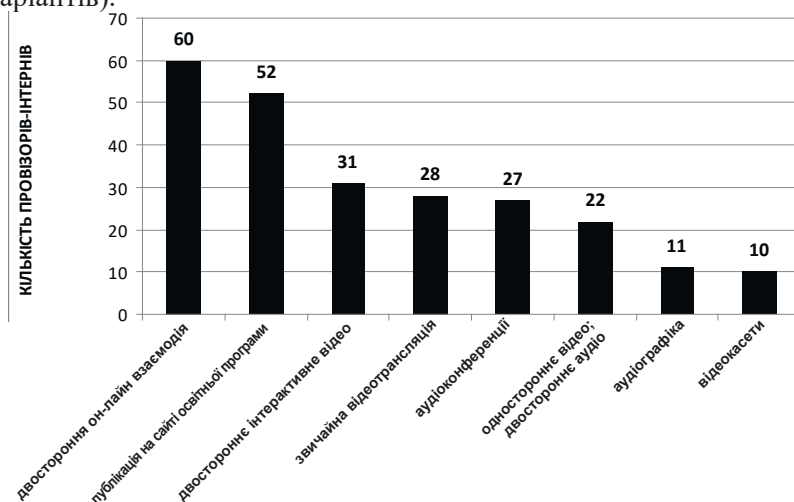


Рис. 1. Ранжований ряд методів проведення дистанційного навчання провізорів-інтернів

Встановлено, що найоптимальнішими способами проведення дистанційного навчання є двостороння он-лайн взаємодія, публікації на сайті освітньої програми та двостороннє інтерактивне відео.

На запитання з анкети «Які електронні ресурси Ви використовуєте для дистанційного навчання?» провізори інтерни дали такі відповіді:

- ispor.org
- compendium.com.ua
- phytoexpert.com.ua
- mozdocs.kiev.ua
- uk.wikipedia.org
- edx.org
- google.com.ua
- prometheus.org.ua
- освітні програми для вивчення англійської мови.

Електронні ресурси, які провізори-інтерни використовують для дистанційної освіти, лише деякі мають профільну інформацію та належне методичне забезпечен-

ня, зокрема ispor.org, compendium.com.ua, phytoexpert.com.ua, mozdoks.kiev.ua. Слід відзначити, що сайти edx.org та prometheus.org.ua забезпечують можливість дистанційного навчання за багатьма спеціальностями та темами.

На кафедрі організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького накопичений досвід та створена система вивчення фармакоекономіки та заходи, які проводяться Українським відділом USPOR, зокрема для поширення знань і вмій з фармакоекономіки для провізорів, високо оцінені керівництвом ISPOR. Значна увага приділяється використанню інформаційно-комунікаційних технологій із фармакоекономіки для дистанційного навчання на базі вітчизняного сайту з фармакоекономіки (www.uspor.org.ua), а також опрацьовані викладачами у співпраці з міжнародними фахівцями 6 дистанційних навчальних модулів з фармакоекономіки, які доступні на міжнародному сайті ISPOR українською мовою: www.ispor.org/DLP/Index.aspx?DLPLang=Ukrainian.



Що таке програма дистанційного навчання Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (ISPOR)? Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень (ISPOR) служить суспільним інтересам, сприяючи науці фармакоекономіці та оцінкам результатів в охороні здоров'я для надання послуг і просування результатів фармакоекономічних досліджень та освітньої діяльності. Існує зростаючий попит на медичну допомогу особами, які приймають рішення, щоб зрозуміти і використовувати фармакоекономіку в процесі прийняття рішень. Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень (ISPOR) діє для подолання розриву між фармакоекономічною інформацією та рішеннями в охороні здоров'я у всьому світі за допомогою Інтернету. Програма дистанційного навчання Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (ISPOR) призначена для забезпечення знаннями і навичками про результати фармакоекономічних досліджень з тем (клінічних, економічних, результатів пацієнтів) з використанням Інтернету.

Структура програми дистанційного навчання (англ. IDLP)
Програма дистанційного навчання Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (ISPOR) надає зручний доступ до окремих модулів навчання. Кожен модуль є самодостатнім. Модулі можуть використовуватися окремо або в поєднанні, що забезпечує індивідуальний дизайн програми навчання. Модулі є записані, і доступні 24 години на добу. Модулі представлені у відносно нетехнічному форматі і включають наступне:

- інтегровану аудіо слайд-презентацію
- завантажуються презентація слайдів
- стенограма презентації
- Сертифікат про закінчення програми.

Модулі програми дистанційного навчання (ISPOR)

Дослідження результатів

- Введення у дослідження результатів (*Free Modul*)

Методи аналізу вартості

- Введення в фармакоекономіку (*Free Modul*)
- Метод аналізу «вартість захворювання/оцінка вартості» (*Free Modul*)
- Метод аналізу «Мінімізація вартості/ Вартість-наслідки»
- Метод аналізу «Вартість-ефективність» і «Вартість-користь»

Клінічні результати

- Введення у систематичні огляди і мета-аналізи (*Free Modul*)
- Систематичний огляд і мета-аналіз: застосування (*Free Modul*)

Рис. 2. Система дистанційних модулів із фармакоекономіки для провізорів-інтернів та слухачів післядипломної освіти

Це спеціальна програма дистанційного навчання (англ. IDL), розроблена провідними фахівцями з фармакоекономіки, адаптована викладачами кафедри і призначена для забезпечення знань і навичок з методології фармакоекономічних досліджень із використанням інтернету. Ці IDL-модулі можуть використовуватися окремо або в поєднанні, що забезпечує індивідуальний дизайн програми навчання. Модулі записані і доступні, включають інтегровану аудіо- і слайд-презентацію, причому завантажуються презента-

ція слайдів і текст презентації. Після проходження навчання з кожного модулю інтерн отримує можливість отримати на електронну пошту та роздрукувати Сертифікат про закінчення програми з кожного модулю, що забезпечує індивідуалізацію підходу. Викладачами кафедри (зав. кафедри проф. О. М. Заліська) опрацьовані українською мовою такі модулі: введення у дослідження результатів; введення у фармакоекономіку; методи аналізу «вартість захворювання/оцінка вартості»; «мінімізація вартості/вартість–наслідки»; «вартість–ефективність» і «вартість–користь»; введення у систематичні огляди і мета-аналізи; систематичний огляд і мета-аналіз: застосування, які доступні безкоштовно для вітчизняних провізорів-інтернів та слухачів. Вказані модулі дають змогу розширити знання з основних методів та об'єктів фармакоекономічного аналізу, а також доповнити отримані знання під час очного циклу навчання в інтернатурі.

Слід відзначити, що для закріплення знань і вмінь, дискусії з проблемних актуальних питань фармакоекономіки і реформування фармацевтичної галузі постійно ініціюється обговорення на науково-практичних конференціях «Фармакоекономіка та оцінка технологій охорони здоров'я у світі та Україні», які проводяться на кафедрі для кожного очного циклу провізорів-інтернів у системі неперервної освіти.

Для забезпечення дистанційної освіти інтернів створений сайт кафедри організації економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (<http://www.pharmosvita.esy.es>) надає провізорам-інтернам можливість дистанційно засвоювати знання за деякими темами: Інформаційна діяльність провізора при наданні фармацевтичної допомоги при мігрени; Інформаційна діяльність провізора при наданні фармацевтичної допомоги при грипі тощо.

Для самостійного дистанційного навчання провізорами-інтернами використовуються численні видані викладачами кафедри навчальні посібники, підручники, монографії та методичні рекомендації відповідно до тематичного плану. Результати дослідження дали змогу визначити перспективні та продуктивні напрями дистанційного навчання для забезпечення безперервної освіти провізорів-інтернів.

Перспективними напрями подальшого розвитку післядипломної освіти, враховуючи результати анкетування провізорів-інтернів, може бути розвиток технологій дистанційного навчання, який буде активно впроваджуватися як у підготовку провізорів-інтернів, так і для провізорів – слухачів циклів стажування, тематичного удосконалення.

В и с н о в к и

1. Встановлено, що більш ніж 80% провізорів-інтернів готові самостійно дистанційно вивчати цікаві для них теми на фармацевтичну тематику: Нові препарати, зареєстровані в Україні; Рациональне застосування лікарських засобів; Фармацевтичні опіка та допомога; Фармацевтична косметологія та Фармацевтичне законодавство.

2. Для контролю і оцінювання засвоєного самостійно матеріалу 67% опитаних провізорів-інтернів вважають, що доцільно проводити його після опрацювання/вивчення кожної теми, а 33% опитаних вважають, що контроль потрібно проводити в кінці вивчення тематичного циклу. Точка зору більшості опитаних провізорів-інтернів є доцільною для швидшого з'ясування, які прогалини були зроблені у вивченні конкретної теми, відповідно, їх швидше можна надолужити і врахувати при організації навчального процесу на кафедрі.

3. Встановлено, що найоптимальнішими способами проведення дистанційного навчання є такі методи: двостороння он-лайн взаємодія, публікації на сайті освітньої програми та двостороннє інтерактивне відео.

4. Викладачами кафедри організації і економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки розроблена спеціальна програма дистанційного навчання з фармакоекономіки на основі міжнародних модулів, яка призначена для забезпечення знань і навичок

із методології фармакоекономічних досліджень (модулі). Після проходження навчання з кожного модуля слухач має можливість отримати на електронну пошту та роздрукувати Сертифікат про закінчення програми, що забезпечує індивідуалізацію підходу.

Список використаної літератури

1. Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я. Постанова КМУ від 28. 03. 2018 р. № 302 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF>

2. Сайт Манчестерського університету. The Manchester University / How distance learning works [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.manchester.ac.uk/study/online-distance-learning/how-it-works/>

3. Сайт Кардіффського університету. Cardiff University [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cardiff.ac.uk/study/postgraduate/taught/courses/course/clinical-pharmacy>

4. Сайт Гарвардського університету. Harvard University // Harvard Online Learning [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://online-learning.harvard.edu/>

5. Сайт Наукового навчально-методичного центру дистанційної освіти імені П. Л. Шупика [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://nmapo.edu.ua/index.php/uk/naukovij-navchalno-metodichnij-tsentr-distsantsijnoji-osviti>

6. Білай І. М., Красько М. П., Демченко В. О. та ін. Впровадження дистанційної освіти на етапі післядипломної освіти провізорів // Науковий огляд. – 2016. – № 1 (22). – С. 1–4 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://naukajournal.org/index.php/naukajournal/article/view/679/844>

7. Потабашиї В. А., Степанов Ю. М., Шендрік Л. М. та ін. Використання інформаційних технологій у навчанні лікарів на етапі післядипломної освіти // Новості медицини і фармації. – 2017. – Т. 51, № 4 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/45437?utm_source=MedicalBridge-promo&utm_medium=email&utm_campaign=ZhURNAL_%22GASTROEhNTEROLOGIJa%22_TOM_51%2C_%E2%84%964%2C_2017&utm_content=141169675

8. Piminov O. F., Shulga L. I., Trutaiev S. I., Burian K. O. Introduction of distance learning in the post-graduate pharmaceutical education: possibilities, problems, advantages // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 1 (45). – С. 32–37 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/9146/1/32-37.pdf>

9. Бабінцева Л. Ю. Можливості застосування технологій дистанційного навчання в безперервному професійному розвитку провізорів // Медична інформатика та інженерія. – 2015. – № 1. – С. 18–22 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=Mii_2015_1_6

References

1. On approval of the regulation on the system of continuous professional development of healthcare professionals / Pro zatverdzhennia Polozhennia pro systemu bezperervnoho profesiinoho rozvytku fakhivtstv u sferi okhorony zdorovia. Postanova KМУ vid 28.03.2018; № 302. – Rezhym dostupu: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF>

2. Sait Manchesterskoho universytetu [Site of the University of Manchester]. Clinical Pharmacy (MSc). Retrieved from <http://www.manchester.ac.uk/study/online-distance-learning/how-it-works/>

3. Sait Kardiffskoho universytetu [Site of the Cardiff University] Retrieved from <https://www.cardiff.ac.uk/study/postgraduate/taught/courses/course/clinical-pharmacy>

4. Sait Harvardskoho universytetu Harvard University // Harvard Online Learning Retrieved from <http://online-learning.harvard.edu/>

5. Sait Naukovoho navchalno-metodychnoho tsentru dystantsiinoi osvity imeni P.L. Shupyka [The site of the scientific educational-methodical center of distance education P. L. Shupyka]. nmapo.edu.ua. Retrieved from <https://nmapo.edu.ua/index.php/uk/naukovij-navchalno-metodichnij-tsentr-distsantsijnoji-osviti>.

6. Bilay Y. M., Kras'ko M. P., Demchenko V. O., Ostapenko A. O., Mykhaylyuk Ye. O. (2016) Vprovadzhennia dystantsiinoi osvity na etapi pisljadiplomnoi osvity provizoriv [Implementation of distance education at the postgraduate education level of pharmacists]. Naukovyi ohliad. – Scientific review, 1 (22), 1–4. Retrieved from <http://naukajournal.org/index.php/naukajournal/article/view/679/844>

7. Potabashniy V. A., Stepanov Yu. M., Shendryk L. M., Kosyns'ka S. V., Budzak I. Ya. (2017). Vykorystannia informatsiinykh tekhnolohii u navchanni likariv na etapi pisljadiplomnoi osvity [The use of information technology in the training of doctors at the postgraduate education stage]. Novosti medytsyny i farmatsyy. – News of Medicine and Pharmacy, 4. Retrieved from http://www.mif-ua.com/archive/article/45437?utm_source=MedicalBridge-promo&utm_medium=email&utm_campaign=ZhURNAL_%22GASTROEhNTEROLOGIJa%22_TOM_51%2C_%E2%84%964%2C_2017&utm_content=141169675

8. Piminov O. F., Shulga L. I., Trutaiev S. I., Burian K. O. (2016) INTRODUCTION OF DISTANCE LEARNING IN THE POST-GRADUATE PHARMACEUTICAL EDUCATION: POSSIBILITIES, PROBLEMS, ADVANTAGES // Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsiyi. – Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, 1 (45), 32–37. Retrieved from <http://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/9146/1/32-37.pdf>

9. Babintseva L. Yu. (2015) Mozhlyvosti zastosuvannia tekhnolohii dystantsiinoho navchannia v bezperervnomu profesiinomu rozvytku provizoriv [Tecnology distance learning possibilities in continuing professional pharmacist development]. Medychna informatyka ta inzheneriia. – Medical informatics and engineering, 1, 18–22. Retrieved from http://www.irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=Mii_2015_1_6

Надійшла до редакції 20 вересня 2018 р.
Прийнято до друку 10 листопада 2018 р.

Я. О. Гриньків (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), О. М. Заліська (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), О. Є. Січкоріз (<https://orcid.org/0000-0002-2768-8592>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДОСВІД І ПЕРСПЕКТИВИ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ПРОВІЗОРІВ-ІНТЕРНІВ У СИСТЕМІ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ОСВІТИ

Ключові слова: провізори-інтерни, дистанційне навчання, безперервний розвиток, фармакоекономіка

А Н О Т А Ц І Я

Модернізація навчального процесу на післядипломному етапі з використанням сучасних комп'ютерних технологій є надзвичайно актуальною.

Метою дослідження було проаналізувати досвід дистанційного навчання провізорів-інтернів на кафедрі Організації та економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки, обґрунтувати перспективні напрями для проведення дистанційної освіти провізорів.

Методи – анкетування, інтерв'ювання провізорів-інтернів, розроблення анкети. Розроблена спеціальна анкета і методом індивідуального анкетування досліджено можливості дистанційного навчання провізорів-інтернів на післядипломному етапі.

Розроблена нами анкета включала паспортну частину: вік, форму навчання провізора-інтерна, попереднє місце роботи; спеціальну частину щодо досліджуваних блоків питань. Проведено анкетування 128 провізорів-інтернів очної (72 особи) і заочної (56 осіб) форм навчання. Анкетування проводилося кожним провізором-інтерном індивідуально, тому його можна вважати незалежним.

У результаті анкетування ми з'ясували, що близько 61% провізорів-інтернів не мають попереднього досвіду дистанційного навчання. Однак 81,5% готові самостійно вивчати цікаві для них теми на фармацевтичну тематику: Нові препарати, зареєстровані в Україні, Рациональне застосування лікарських засобів, Фармацевтична опіка і допомога і т. п.

67% опитаних провізорів-інтернів вважають, що контроль знань краще проводити після розробки/вивчення кожної теми, а 33% – що краще в кінці вивчення тематичного циклу.

Встановлено оптимальні способи проведення дистанційного навчання: двостороння он-лайн взаємодія, публікації на сайті освітньої програми, двостороннє інтерактивне відео.

На кафедрі Організації та економіки фармації, технології ліків та фармакоекономіки накопичений досвід і створена система вивчення фармакоекономіки і заходи, що проводяться Української відділом USPOR. Значну увагу приділяють використанню інформаційно-комунікаційних технологій із фармакоекономіки для дистанційного навчання на базі вітчизняного сайту з фармакоекономіки (www.uspor.org.ua), а також розроблені викладачами у співпраці з міжнародними фахівцями 6 дистанційних навчальних модулів із фармакоекономіки, які доступні на міжнародному сайті ISPOR українською мовою.

Перспективними напрямками подальшого розвитку післядипломної освіти, з огляду на результати анкетування провізорів-інтернів, може бути розвиток технологій дистанційного навчання, які будуть активно впроваджуватися як в підготовку провізорів-інтернів, так і для провізорів – слухачів циклів стажування, тематичного удосконалення.

Встановлено, що більше 80% провізорів-інтернів готові самостійно дистанційно вивчати цікаві для них теми на фармацевтичну тематику: Нові препарати, зареєстровані в Україні; Рациональне застосування лікарських засобів; Фармацевтична опіка і допомога; Фармацевтична косметологія і Фармацевтичне законодавство.

Для контролю і оцінювання засвоєного самостійно матеріалу 67% опитаних провізорів-інтернів вважають, що доцільно проводити його після опрацювання/вивчення кожної теми. Встановлено, що оптимальними способами проведення дистанційного навчання є двостороння он-лайн взаємодія, публікації на сайті освітньої програми та двостороннє інтерактивне відео.

Викладачами кафедри Організації та економіки фармації, технології ліків і фармакоекономіки розроблена спеціальна програма дистанційного навчання з фармакоекономіки на основі міжнародних модулів, яка призначена для забезпечення знань і навичок за методологією фармакоекономічних досліджень.

Я. О. Грынський (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), О. Н. Залиская (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), О. Е. Сичкориз (<https://orcid.org/0000-0002-2768-8592>)

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

ПРОВИЗОРОВ-ИНТЕРНОВ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ключевые слова: провизоры-интерны, дистанционное обучение, непрерывное развитие, фармакоэкономика

АННОТАЦИЯ

Модернизация учебного процесса на последипломном этапе с использованием современных компьютерных технологий является чрезвычайно актуальной.

Цель исследования – проанализировать опыт дистанционного обучения провизоров-интернов на кафедре организации и экономики фармации, технологии лекарств и фармакоэкономики и обосновать перспективные направления для проведения дистанционного образования провизоров.

Методы – анкетирование, интервьюирование провизоров-интернов, разработка анкеты. Разработана специальная анкета и методом индивидуального анкетирования исследованы возможности дистанционного обучения провизоров-интернов на последипломном этапе.

Разработанная анкета включает паспортную часть – возраст, форма обучения провизора-интерна, прежнее место работы; специальную часть по исследуемым блокам вопросов. Про-

ведено анкетирование 128 провизоров-интернов очной (72 человека) и заочной (56 человек) форм обучения. Анкетирование проводилось каждым провизором-интерном индивидуально, поэтому его можно считать независимым.

В результате анкетирования мы выяснили, что около 61% провизоров-интернов не имеют предыдущего опыта дистанционного обучения. Однако 81,5% готовы самостоятельно изучать интересующие их темы на фармацевтическую тематику: Новые препараты, зарегистрированные в Украине, Рациональное применение лекарственных средств, Фармацевтические опека и помощь и т. п.

67% опрошенных провизоров-интернов считают, что контроль знаний лучше проводить после разработки/изучения каждой темы, а 33% – что лучше в конце изучения тематического цикла.

Установлены оптимальные способы проведения дистанционного обучения: двустороннее он-лайн взаимодействие, публикации на сайте образовательных программ, двустороннее интерактивное видео.

На кафедре организации и экономики фармации, технологии лекарств и фармакоэкономики накоплен опыт и создана система изучения фармакоэкономики и мероприятия, проводимые Украинской отделом USPOR. Значительное внимание уделяется использованию информационно-коммуникационных технологий по фармакоэкономике для дистанционного обучения на базе отечественного сайта по фармакоэкономике (www.uspor.org.ua), а также разработаны преподавателями в сотрудничестве с международными специалистами 6 дистанционных учебных модулей по фармакоэкономике, которые доступны на международном сайте ISPOR на украинском языке.

Перспективными направлениями дальнейшего развития последипломного образования, учитывая результаты анкетирования провизоров-интернов, может быть развитие технологий дистанционного обучения, которые будут активно внедряться как в подготовку провизоров-интернов, так и для провизоров – слушателей циклов стажировки, тематического усовершенствования.

Установлено, что более 80% провизоров-интернов готовы самостоятельно дистанционно изучать интересующие их темы на фармацевтическую тематику: Новые препараты, зарегистрированные в Украине, Рациональное применение лекарственных средств, Фармацевтические опека и помощь, Фармацевтическая косметология и Фармацевтическое законодательство.

Для контроля и оценивания усвоенного самостоятельно материала 67% опрошенных провизоров-интернов считают, что целесообразно проводить его после обработки/изучения каждой темы. Установлено, что оптимальными способами проведения дистанционного обучения являются: двустороннее он-лайн взаимодействие, публикации на сайте образовательной программы и двустороннее интерактивное видео.

Преподавателями кафедры организации и экономики фармации, технологии лекарств и фармакоэкономики разработана специальная программа дистанционного обучения по фармакоэкономике на основе международных модулей, которая предназначена для обеспечения знаний и навыков по методологии фармакоэкономических исследований.

Ya. O. Grynkyv (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), O. M. Zaliska (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), O. E. Sichkoriz (<https://orcid.org/0000-0002-2768-8592>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

EXPERIENCE AND PERSPECTIVES OF DISTANCE LEARNING OF PHARMACISTS-INTERNS IN THE SYSTEM OF CONTINUOUS EDUCATION

Key words: pharmacists-interns, distance learning, continuous development, pharmacoeconomics.

ABSTRACT

Modernization of the educational process at the postgraduate stage using modern computer technologies is extremely urgent.

The purpose of the study was to analyze the experience of distance learning of pharmacists-interns at the department of Organization and Economics of Pharmacy, drug technology and

pharmacoeconomics and to substantiate promising directions for conducting distance education of pharmacists.

Methods – questioning, interviewing of pharmacists-interns, questionnaire development. A special questionnaire has been developed and the method of individual questioning has explored the possibilities of distance learning of the pharmacist-interns at the postgraduate stage.

The questionnaire included the passport part: the age, the form of training of the pharmacist-intern, the former place of work; A special part on the questions blocks under study. A survey was conducted of 128 pharmacists-interns: 72 full-time study form and 56 people of external study form. The questioning was conducted by each individual pharmacist individually, so it can be considered independent.

As a result of the survey, we found out that about 61% of the pharmacists-interns do not have previous experience in distance learning. However, 81.5% are ready to independently study the topics of interest to them on pharmaceutical topics: New drugs registered in Ukraine, rational use of medicines, pharmaceutical care and assistance, etc.

67% of the surveyed pharmacists-interns believe that knowledge control is better done after the development/study of each topic, and 33% is better at the end of the study of the thematic cycle.

The optimal ways of conducting distance learning are established: two-way on-line interaction, publications on the educational program website, two-way interactive video.

At the Department of the Organization and Economics of Pharmacy, the Technology of Medicines and Pharmacoeconomics, experience has been accumulated and a system for studying pharmacoeconomics has been created and activities conducted by the Ukrainian Department of UCOPOR. Considerable attention is paid to the use of information and communication technologies from pharmacoeconomics for distance learning on the basis of the home site from pharmacoeconomics (www.uspor.org.ua), and 6 instructional modules on pharmacoeconomics developed by teachers in cooperation with international specialists are available on the international website ISPOR in Ukrainian.

Prospective directions of the further development of postgraduate education, taking into account the results of questioning of pharmacists-interns can be the development of distance learning technologies, which will be actively introduced both in the preparation of the pharmacists-interns, and for the pharmacists-trainees of the training cycles, thematic improvement.

It is established that more than 80% of pharmacists-interns are ready to independently study the topics of interest to them on pharmaceutical topics: New drugs registered in Ukraine, rational use of medicines, Pharmaceutical care and assistance, Pharmaceutical cosmetology and Pharmaceutical legislation

To control and evaluate the self-mastered material, 67% of interrogated interveners interviewed believe that it is advisable to conduct it after processing / studying each topic. It has been established that the optimal methods for conducting distance learning are: two-way on-line interaction, publications on the educational program site and two-way interactive video.

Teachers of the Department of the Organization and Economics of Pharmacy, drug technology and pharmacoeconomics have developed a special distance learning program with pharmacoeconomics based on international modules, which is designed to provide knowledge and skills on the methodology of pharmacoeconomic research.

Електронна адреса для листування з авторами: уаруна_груків@ukr.net (Гриньків Я. О.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI:10.32352/0367-3057.5-6.18.04

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.,
В. Ю. АНІСІМОВ (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>), канд. біол. наук, доцент
Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВІ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТИ: НОВИЙ ТИП АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилкати, синтез, будова, розчинність, біологічна активність

V. O. GELMBOLDT (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

V. Yu. ANISIMOV (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Odesa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES: A NEW TYPE OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, synthesis, structure, solubility, biological activity

Як відомо [1, 2], карієс зубів є одним із найпоширеніших захворювань, для дитячого віку ця патологія посідає перше місце серед хронічних захворювань і має характер пандемії. У сучасному арсеналі засобів лікування і профілактики карієсу лідируючі позиції займають фторидні препарати – натрію, калію фториди, олова дифторид, натрію монофторфосфат (НМФФ), діамінсрібла фторид $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{F}$ (ДАСФ) [2, 3]. Специфіка терапевтичного ефекту фторидів полягає в його комплексному характеру дії: впливу на патогенну мікрофлору порожнини рота (бактеріостатичну дію фторид-іонів, інгібування гліколітичних ензимів); перетворенню на поверхні емалі гідроксиапатиту $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ у фторапатит $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2]$; утворенні осаду фториду кальцію CaF_2 – резервуара фторид-іонів в процесі ремінералізації емалі [4, 5]. В останні десятиліття як перспективних антикарієсних і гіпосенситивних агентів активно вивчають амонію гексафторосилкат (АГФС) [6–8] і гексафторосилкати органічних амонієвих катіонів [9–11], що мають певні переваги порівняно з традиційними фторидними препаратами.

Матеріали та методи дослідження

Метою цього огляду є систематизація та аналіз даних літератури, що відображають існуючий досвід в області методів синтезу, вивчення будови, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності амонієвих гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів.

Результати дослідження та обговорення

Синтез. Загальний метод синтезу амонієвих гексафторосилкатів – взаємодія відповідної основи (L) в середовищі метанолу, етанолу або іншого розчинника зі стехіометричною або надмірною кількістю кремнефтороводневої кислоти (КФК):



Таким шляхом були одержані, зокрема, гексафторосилкати амінокислот [12, 13], заміщених піридинієвих катіонів [14, 15] і 3,5-дизаміщених катіонів 1,2,4-триазолію [16]. Слід зазначити, що при використанні в реакції (1) бідентатних основ 2,2'-Віру [15] і 1,10-Phen [17] процес кислотно-основної взаємодії ускладнюється утворенням побічного продукту – стійкого до гідролізу хелатного комплексу SiF_4 :

© В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анісімов, 2018



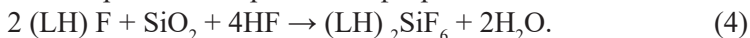
Цю обставину необхідно враховувати при плануванні експериментів по синтезу гексафторосилікатів.

Гексафторосилікати можуть бути також одержані шляхом реакцій іонного обміну між гідрохлорид (хлоридами) основ і надлишком КФК:



Зазвичай схему (3) використовують у випадках малої доступності (нестійкості) вільних основ. Реакції іонного обміну були з успіхом використані для синтезу гексафторосилікатів цетилпіридинію (ЦПГФС) [18, 19], октенідину (ОГФС) [20], гуанідинвмісних катіонів [21, 22], 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію (2-, 3-, 4-КМПГФС) [23].

Ще один метод синтезу гексафторосилікатів заснований на реакції гідрофториду відповідної основи з діоксидом кремнію в середовищі фтороводневої кислоти:



За схемою (4) було синтезовано ряд гексафторосилікатів з гетероциклічними і алкіламонійними катіонами [24, 25]. Очевидні недоліки процедури (4) – необхідність попереднього отримання гідрофториду і робота з агресивними розчинами фтороводневої кислоти.

Структури. Амонієві гексафторосилікати – найбільш вивчений в структурному відношенні тип солей КФК [26]. З точки зору специфіки взаємодій у системі «катіон–аніон», амонієві гексафторосилікати є типовими супрамолекулярними сполуками [27]: структури солей формуються переважно на основі міжіонних Н-зв'язків, а також електростатичних кулонівських і ван-дер-ваальсових взаємодій. Приклад – структура комплексу $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (рис. 1) [15], утворена за участю Н-зв'язків $\text{O}(1\text{W})\text{H}\cdots\text{F}(1)$, $\text{O}(1\text{W})\text{H}\cdots\text{F}(3)$, $\text{N}(1)\text{H}\cdots\text{O}(1\text{W})$.

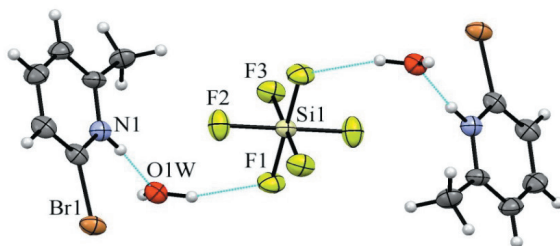


Рис. 1. Фрагмент кристалічної структури комплексу $(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Крім того, структуру комплексу стабілізують «стекинг»-взаємодії між піридинієвими катіонами, короткі контакти $\text{O}\cdots\text{Br}$ (відстань $\text{O}\cdots\text{Br}$ 2.975 Å) і $\text{CH}\cdots\text{F}$ -взаємодії. Як свідчить аналіз даних РСА [12–15, 23–26], включення фторолігандів аніону SiF_6^{2-} як Н-акцепторів у системи міжіонних Н-зв'язків із Н-донорними фрагментами катіонів призводить до помітного перерозподілу довжин зв'язків Si-F . При цьому спостерігається одна загальна тенденція: як правило, атоми фтору найбільш довгих зв'язків Si-F залучені в найбільш міцні Н-зв'язки $\text{NH}\cdots\text{F}$ ($\text{OH}\cdots\text{F}$), а найбільш короткі зв'язки Si-F виявляються для атомів фтору, які не включені в Н-зв'язки. Зазначена тенденція чітко простежується в разі ізомерних комплексів $(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ і $(2,2'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$ [15], у структурах яких реалізується один міцний Н-зв'язок $\text{N}(1)\text{H}\cdots\text{F}(3)$ (відстань $\text{N}(1)\cdots\text{F}(3)$ 2.695(2) і 2.711(3) Å відповідно) (рис. 2).

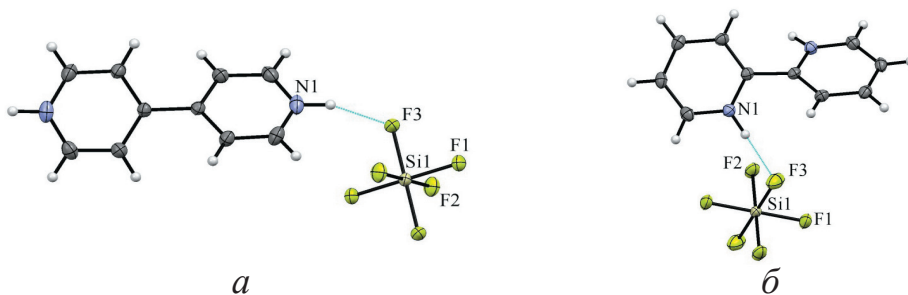


Рис. 2. Кристалічні структури комплексів (4,4'-DipyH₂)SiF₆ (а) і (2,2'-DipyH₂)SiF₆ (б)

Так, довжини зв'язків Si–F (3) становлять 1.7052(19) і 1.7054(10) та помітно перевищують довжини зв'язків Si–F (1) і Si–F (2) (1.6637(16) – 1.6750(11) Å), атоми фтору яких не включені в Н-зв'язки. Нагадаємо, що серед аніонів найбільш сильним Н-акцептором є фторид-іон, а в ряду комплексних фтороаніонів *p*-елементів BF₄⁻, PF₆⁻ і SiF₆²⁻ – гексафторосилікат-аніон [28]. Тому для структур амонієвих гексафторосилікатів характерна реалізація міцних міжйонних Н-зв'язків [26], причому системи Н-зв'язків забезпечують ефективну стабілізацію комплексів і роблять помітний вплив на фізико-хімічні властивості солей, зокрема, на розчинність в воді.

Розчинність у воді. Гідроліз. Розчинність в воді – одна з найважливіших фізико-хімічних характеристик лікарських засобів [29], урахування якої має ключове значення під час вирішення завдань дозування і транспорту ліків, анестезіології [30]. Відомі методи кількісного передбачення розчинності молекулярних органічних сполук у воді, наприклад модель QSPR [31], незастосовні в разі йонних гексафторосилікатів, що робить актуальним пошук емпіричних взаємозв'язків «будова–розчинність» для зазначених сполук. У роботах [32–34] на прикладі гексафторосилікатів піридинію було продемонстровано зв'язок між розчинністю у воді *C* (мол. %) та структурними характеристиками солей, для урахування яких було запропоновано параметр *h*:

$$h = n/d(D \cdots A)_{av}, \quad (5)$$

де *n* – число сильних і середніх Н-зв'язків ($D \cdots A \leq 3.2$ Å [28]),

$d(D \cdots A)_{av}$ – середня відстань донор–акцептор в структурі комплексу.

У табл. 1 наведено значення розчинності *C* і параметра *h* для гексафторосилікатів піридинію і деяких споріднених сполук. Графічно взаємозв'язок величин *C* і *h* для солей піридинію подано на рис. 3.

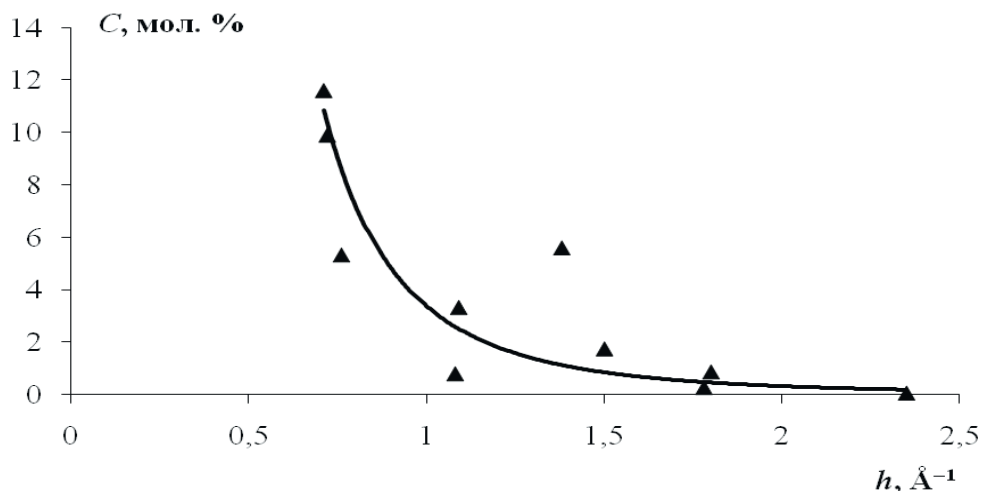


Рис. 3. Взаємозв'язок значень розчинності *C* і параметра *h*

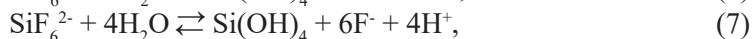
**Розчинність амонієвих гексафторосилікатів в воді
і значення параметра h**

Сполука	Розчинність, мол. %, 25 °С *	h , * Å ⁻¹
(2-CH ₃ C ₅ H ₄ NH) ₂ SiF ₆	11,60	0,71
[2,6-(CH ₃) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	9,90	0,72
[2-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	5,33	0,76
[3-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	3,33	1,09
[4-HO(O)CC ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	0,80	1,08
[2-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	0,82	1,06
[3-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	1,02	0,74
[4-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	0,58	1,33
(2-H ₂ NC ₅ H ₄ NH) ₂ SiF ₆	5,60	1,38
[2,6-(H ₂ N) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	0,06	2,35
(2-Br-6-CH ₃ C ₅ H ₃ NH) ₂ SiF ₆ ·H ₂ O	2,01	1,42
[2,6-(HOCH ₂) ₂ C ₅ H ₃ NH] ₂ SiF ₆	2,52	1,04
[5-OH-6-CH ₃ -3,4-(HOCH ₂) ₂ C ₅ HNH] ₂ SiF ₆	0,89	1,68
(C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆	0,25	–
(2,2'-DipyH ₂)SiF ₆	10,58	0,37
(4,4'-DipyH ₂)SiF ₆	0,36	0,37

П р и м і т к и: * – данні [32–34]; C₂₁H₃₈N⁺ – катіон цетилпіридинію.

Як випливає з наведених даних, розчинність солей піридинію варіюється в широких межах, причому зв'язок величин C і h має антибатний характер: збільшення значення h , що відображає зростання числа і міцності Н-зв'язків, призводить до експоненціального зменшення розчинності відповідних гексафторосилікатів. На відміну від солей заміщених катіонів піридинію загальної формули (R_nC₅H_{5-n}N)₂SiF₆ (n = 1, 2; R = CH₃, COOH, CH₂COOH, CH₂OH, NH₂ та ін.), у структурі солі N-цетилпіридинію (C₂₁H₃₈N)₂SiF₆ сильні міжіонні Н-зв'язки мають бути відсутніми (можуть спостерігатися лише слабкі взаємодії CH...F між аніоном SiF₆²⁻ та sp²-гібридизованими С–Н групами [35]), та порівняно низька розчинність останньої може бути пояснена помітним ліпофільним ефектом цетильного радикалу – C₁₆H₃₃ [18]. Зазначимо, що факт істотних відмінностей (на порядок) в розчинності сполук (2,2'-DipyH₂)SiF₆ і (4,4'-DipyH₂)SiF₆ не може бути пояснений у межах уявлень [32] (солі ізомерних дипіридинієвих катіонів характеризуються однаковим значенням параметра h) і, вочевидь, є наслідком дії неврахованих у простій моделі [32] факторів. Відзначимо, що розчинність гексафторосилікатів ариламонію [33] в цілому помітно нижча, ніж солей піридинію (табл. 1), що може відображати більш високу стабілізацію солей ариламонію з більшими Н-донорними можливостями катіону (група – NH₃⁺) порівняно з солями піридинію (група NH⁺).

Гідролітична нестійкість гексафторосилікатів – фактор, який має прямий зв'язок з антикарієсною активністю зазначених сполук [6]. Відомо [36], що гідроліз гексафторосилікат-аніону може бути описаний загальними схемами (6) або (7):



що приводять до утворення фторид-іонів і розчинної форми діоксиду кремнію (кремнієвої кислоти). За даними [37], розчинна форма діоксиду кремнію ініціює випадання осаду фосфату кальцію з симульованої біологічної рідини, що імітує слину людини. Таким чином, в основі антикарієсної дії АГФС та інших гексафторосилікатів лежить така схема: потрапляючи в середу слини, іони SiF_6^{2-} піддаються гідролізу з утворенням фторид-іонів і розчинної форми діоксиду кремнію, який каталізує процес осадження фосфату кальцію і продуктів його фторування із слини. Діоксид кремнію входить до складу осаду, який утворюється на поверхні дентину [6, 38], забезпечуючи пролонговану оклюзію тубул дентину.

У табл. 2 наведено значення ступеню гідролізу α для $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинів ряду амонієвих гексафторосилікатів. Визначення α проводили фотоколориметричним методом, заснованим на здатності кремнієвої кислоти утворювати з молібдат-іонами (реагент – молібдат амонію $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$) в кислому середовищі комплексну кремнемолібденову кислоту, забарвлену в жовтий колір [40].

Т а б л и ц я 2

Ступінь гідролізу гексафторосилікатів в $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах солей

Сполука	α , %	Література
$(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$	95,6	[39]
$[2\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	90,3	[39]
$[3\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	98,1	[39]
$[4\text{-HO(O)CC}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	99,1	[39]
$[2\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	80,5	[23]
$[3\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	88,5	[23]
$[4\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	85,3	[23]
$[2,6\text{-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	96,7	[15]
$[2\text{-CH}_3\text{-3-OH-4,5-(HOCH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_3\text{NH}]_2\text{SiF}_6$	98,0	[15]
$(2\text{-Br-6-CH}_3\text{C}_5\text{H}_3\text{NH})_2\text{SiF}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$	93,5	[15]
$(4,4'\text{-DipyH}_2)\text{SiF}_6$	94,7	[39]

Слід зазначити високі значення α для всіх вивчених гексафторосилікатів; в окремих випадках ступінь гідролізу близька до кількісної. Високий ступінь конверсії іонів SiF_6^{2-} в кремнієву кислоту (діоксид кремнію) для більшості вивчених солей в розбавлених водних розчинах передбачає, відповідно до схем (6, 7), ефективне вивільнення фторид-іонів, що забезпечують антикарієсний ефект вивчених сполук.

Ідентифікація. Для сполуки ЦПГФС як ймовірного кандидата в лікарські препарати було запропоновано методи ідентифікації [41], що включають визначення температури плавлення (148–152 °С), спектральних характеристик (УФ, ІЧ-спектри), термогравіметричний аналіз солі. У числі хімічних процедур ідентифікації – реакція на четверту амонієву основу з бромфеноловим синім, яка супроводжується утворенням розчинного в хлороформі іонного асоціата синього кольору; наявність аніона SiF_6^{2-} підтверджували реакцією з розчином молібдату амонію, що призводить до утворення лимонно-жовтого осаду. Розроблено [42] методику кількісного визначення ЦПГФС, яка заснована на перетворенні ЦПГФС в лужному середовищі дією NaI в відповідний амонійний йодид, який екстрагували хлороформом, а надлишок NaI у водному шарі визначали титруванням іодата натрію. Похибка визначення ЦПГФС за

запропонованою методикою становить 1%. В роботі [43] для кількісного визначення ЦПГФС в складі експериментальної лікарської форми – гелю, що містить допоміжні речовини, було використано метод ВЕРХ; селективність процедури ВЕРХ для визначення ЦПГФС підтверджено валідаційними характеристиками методики.

Гостра токсичність. Важливою характеристикою ймовірних кандидатів у лікарські препарати є їхня гостра токсичність (параметр ЛД₅₀) [44]. Відомі результати визначення гострої токсичності для ряду гексафторосилікатів в експериментах на тваринах наведено в табл. 3. Відповідно до класифікації К. К. Сидорова [50], ЦПГФС, 4-КМПГФС, як і ГлГФС, за перорального введення відносяться до помірно токсичних речовин (III клас небезпеки). При цьому величина ЛД₅₀ ЦПГФС практично ідентична значенням для H₂SiF₆ (КФК) – основного реагента, що використовується в технологіях фторування питної води [36]. Виконана авторами [46, 48] екстраполяція параметрів ЛД₅₀ ЦПГФС і 4-КМПГФС на людину свідчить, що зазначені сполуки не уявляють особливої небезпеки і для людей.

Т а б л и ц я 3

Гостра токсичність гексафторосилікатів

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Література
ЦПГФС	204,43	[45]
ГлГФС	468	[46]
4-КМПГФС	481,28	[47]
(NH ₄) ₂ SiF ₆	70	[48]
Na ₂ SiF ₆	70	[49]
H ₂ SiF ₆	200	[49]

П р и м і т к а. ГлГФС – гексафторосилікат глютамінової кислоти.

Антибактеріальна активність. Відомо, що фторид-іони мають деякий бактеріостатичний ефект відносно мікрофлори порожнини рота (безпосередньо або у вигляді комплексів з металами) [5], пригнічуючи гліколітичні ферменти [51]. Біоцидну активність виявляють також розчини КФК та її солі [26]. Результати проведеної [52, 53] порівняльної оцінки антибактеріальної активності АГФС, а також АГФС з добавками антибактеріальних агентів – хлоргексидину (ХГД), цетилпіридинію хлориду (ЦПХ), ізопропілметилфенолу, епігалокатехіна галату відносно *Streptococcus mutans* показали, що найбільш ефективною з вивчених композицій виявилася АГФС + ЦПХ. Автори [53] констатували доцільність подальшого вивчення ГФСА з добавкою ЦПХ як перспективного антикарієсного агента. Дослідження [52, 53] отримали розвиток в роботі [54] на наступному колі антибактеріальних агентів: ДАСФ, НМФФ, АГФС, АГФС + ЦПХ, ХГД. Найбільш висока антибактеріальна активність виявлена для солі срібла ДАСФ, що було пов'язано з синергетичним ефектом іонів срібла і фторид-іонів [54]. Водночас експерименти [46, 55], проведені на найпоширеніших представниках мікрофлори порожнини рота за участю солей АГФС і ГлГФС, демонструють, на думку авторів, відсутність необхідності в посиленні антибактеріальної активності гексафторосилікатів за рахунок спеціальних добавок. Спостерігалось практично повне призупинення зростання стрепто-стафілококової флори і дріжджоподібних грибів, тобто виражений бактеріостатичний ефект. У свою чергу, результати мікробіологічних досліджень *in vitro* [56] демонструють наявність широкого спектра антимікробної дії зразків гелів, що містять ОГФС, причому додавання ефірних масел підсилює вказаний ефект.

Антикарієсна активність. Як уже зазначалося, вибір АГФС як перспективного антикарієсного агента був зумовлений виявленою для АГФС можливістю створювати пролонгований ефект оклюзії відкритих дентинних каналців осадам фториду кальцію [6, 38]. При цьому АГФС розглядали як можливу альтернативу ДАСФ [3]: останній, будучи ефективним ремінералізуючим і антибактеріальним агентом, спричинює небажане фарбування оброблених твердих тканин зубів, в той час як у випадку використання АГФС подібний ефект відсутній [6–8, 38]. У ході систематичних досліджень було показано, що АГФС має деякі дуже цінні властивості: збільшує кислотостійкість зубної емалі та дентину [57], підвищує кристалічність зубної емалі [58, 59]. Зазначимо, що автори [6–8, 38, 52] в експериментах з АГФС використовували синтетичну слину і контролювали процес оклюзії з використанням скануючої електронної мікроскопії (СЕМ), склад осаду визначали методом енергодисперсійного рентгенівського аналізу (ЕДРА), фіксуючи мольне відношення Ca/P – важливий показник стану твердих зубних тканин [60]. Згідно з даними СЕМ, у результаті дії АГФС практично негайно спостерігається ефективна оклюзія тубул дентину, при цьому відношення Ca/P осаду збільшується [6–8, 38]. Зокрема, за даними [6, 38] для утвореного осаду відношення Ca/P = 2,0, що істотно більше, ніж в навколишньому дентині (1,18–1,25) і перевищує значення 1,67 для гідроксиапатиту [60]. Результати ЕДРА [6–8, 38] вказують на включення до складу осаду елементів F, Ca і P і дають змогу розглядати його як суміш фториду кальцію і фторапатиту, стійку в середовищі штучної слини.

У серії публікацій [9, 10, 55, 61–64], узагальнених в дисертаційній роботі [46], представлені результати вивчення гіпосенситивних властивостей гексафторосилікатів амінокислот: ГлГФС, гексафторосиліката проліну (ПрГФС), лізину (ЛізГФС), а також використаних для порівняння АГФС і так званої «Про-Аргін» технології. Дані [46], отримані в експерименті із залученням методів СЕМ, ЕДРА, гістологічного і мікробіологічного аналізу, вказують на те, що найбільш ефективну гіпосенситивну дію (судячи по збільшенню співвідношення Ca/P в області гирл дентинних каналців, глибини формування дентинного обтурата і кількості обтурованих каналців) має ГлГФС. При цьому всі вивчені гексафторосилікати (ПрГФС, ЛізГФС, ГлГФС і АГФС) виявляються помітно більш ефективними, ніж «Про-Аргін» технологія. Гістоморфологічні характеристики пульпи зубів піддослідних щурів після використання АГФС, ГлГФС і «Про-Аргін» технології демонструють певні патогістологічні зміни [63], однак у разі застосування ГлГФС як гіпосенситивного засобу зазначені зміни менш виражені або практично відсутні.

Результати роботи [46] цікаві тим, що її автор вперше продемонстрував диференційований вплив біологічно активного амонійного катіона на гіпосенситивну дію відповідного гексафторосилікату – перехід від «нейтральної» амонійної солі АГФС до «біоактивної» ГлГФС помітно збільшує активність сполуки. Ця сама ідея використана в роботах [65, 66], де як антикарієсні агенти вивчали гексафторосилікати хлоргексидину ($C_{22}H_{32}Cl_2N_{10}$)SiF₆ (ХГГФС), полігексаметиленгуанідинію ($C_{21}H_{45}N_9$) (SiF₆)_{1,5} (ПГГФС), цетилпіридинію ($C_{21}H_{38}N$)₂SiF₆ (ЦПГФС), катіони яких мають виражену антибактеріальну активність. У цю серію сполук як препарати порівняння було включено натрію фторид NaF і АГФС, а також гексафторосилікат піридоксину ($C_8H_{12}NO_3$)₂SiF₆, катіон якого виявляє біоактивність, але не антибактеріального типу. В ході досліджень [65, 66] оцінювали вплив оральних гелів, що містять фторидні препарати, на біохімічні показники пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон (КГР) Стефана [67]. Зокрема, здійснювали контроль зміни мінералізую-

чого індексу (МІ) [68], що представляє собою відношення активностей лужної (ЛФ) і кислотної фосфатаз (КФ):

$$MI = LF/KF, \quad (8)$$

та який є важливим показником стану пульпи зубів. Як впливає з результатів аналізу, поданих на рис. 4, у щурів, які отримували КГР, спостерігали істотне зменшення МІ. Аплікації фторвмісних гелів призвели до нормалізації значень МІ, причому в деяких групах (КГР + 5, КГР + 6) він перевищував показник у контрольних тварин ($77,5 \pm 6,8$, $104,8 \pm 9,4$, $100,5 \pm 9,1$ відповідно).

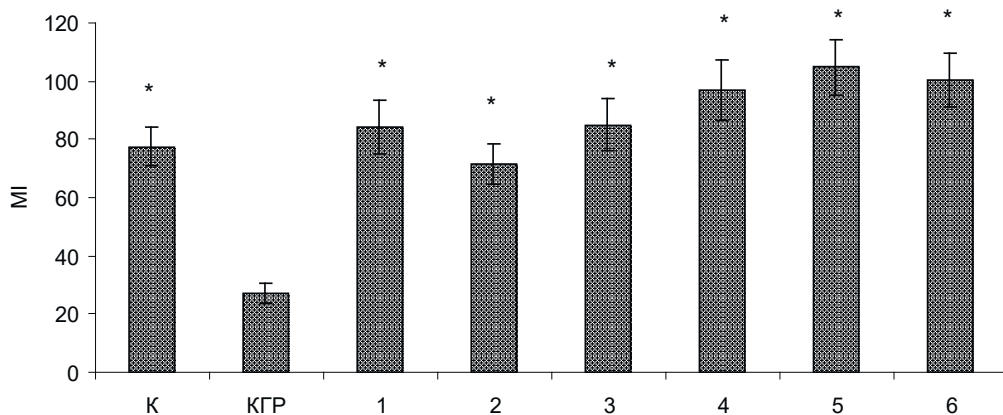


Рис. 4. Показник мінералізуючого індексу (МІ) у щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні під впливом гексафторосилікатів

Примітки: К – контроль; 1 – NaF; 2 – $(NH_4)_2SiF_6$; 3 – $(C_{22}H_{32}Cl_2N_{10})SiF_6$; 4 – $(C_{21}H_{45}N_9)(SiF_6)_{1,5}$; 5 – $(C_{21}H_{38}N)_2SiF_6$; 6 – $(C_8H_{12}NO_3)_2SiF_6$; * – різниця з КГР достовірна ($p < 0,05$).

Карієспрофілактичну ефективність (КПЕ) фторпрепаратів визначали за формулою:

$$КПЕ = [(K - O)/K] \times 100\%, \quad (9)$$

де К – число каріозних уражень в середньому на 1 щура, що знаходиться на КГР,

О – число каріозних уражень в середньому на 1 щура, які отримували КГР + фторпрепарат [67].

Судячи з отриманих даних [65, 66], всі вивчені фторпрепарати достовірно зменшують число каріозних уражень та їхню глибину, причому гексафторосилікати достовірно перевищують за всіма показниками фторид натрію. Дані біохімічних тестів (вміст у сироватці крові загального білка і активність лізоциму, біохімічні маркери запалення, «печінкові» маркери) показали практично повну відсутність токсичних ефектів гексафторосилікатів в заданій дозі (1,36 мг фтору/кг на день) також при аплікаційному способі введення [69]. Для ЦПГФС як речовини-лідера в роботі [70] було оцінено вплив дози препарату на величину КПЕ: оральні аплікації гелю, що містить ЦПГФС в дозі 7,5; 15 і 30 мг/кг, мають дозозалежну карієспрофілактичну дію на 31,4; 42,9 і 47,1% відповідно. При цьому достовірно підвищується МІ пульпи зубів, причому, згідно з біохімічними тестами, зазначені дози не мають токсичної дії на організм. У свою чергу, автор [71] продемонстрував ефективність використання ЦПГФС для зниження дисбіозу і запалення пародонту щурів, спричиненого дією КГР, і посилення мінералізуючої здатності кісткової тканини пародонту. Дані [71] дають підставу вважати перспективним використання ЦПГФС для профілактики пародонтиту.

Результати [23] цікаві тим, що КПЕ визначалася для солей з ізомерними катіонами карбоксиметилпіридинію $[n\text{-HO(O)CCH}_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NH}]_2\text{SiF}_6$ ($n = 2, 3, 4$; 2-КМПГФС, 3-КМПГФС, 4-КМПГФС), для яких, судячи з даних PASS-прогнозу [72], висока ймовірність вияву протизапальної активності. Встановлено, що в ряду вивчених сполук NaF, АГФС, 2-КМПГФС, 3-КМПГФС, 4-КМПГФС спостерігається достовірне зменшення числа каріозних уражень на 9,1, 27,7, 6,8, 11,4 та 45,5% (рис. 6), тобто 4-КМПГФС демонструє максимальну КПЕ, що перевищує аналогічний показник для NaF в 5 разів. Причому, згідно з [72], саме для 4-карбоксиметилпіридину очікується вияв максимальної протизапальної активності.

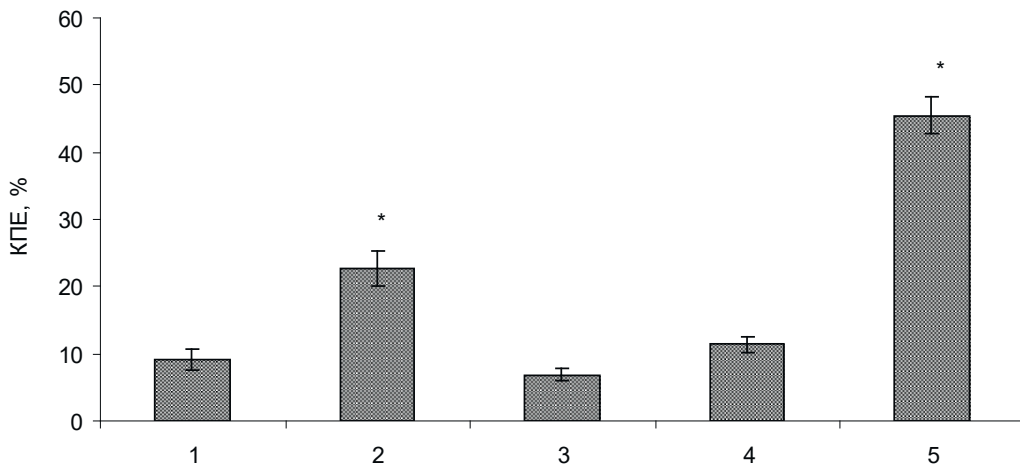


Рис. 5. Карієспрофілактична ефективність (КПЕ, %) дії гексафторосилікатів у щурів, яких утримували на карієсогенному раціоні

Примітки: 1 – NaF; 2 – $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$; 3 – 2-КМПГФС; 4 – 3-КМПГФС; 5 – 4-КМПГФС; * – різниця з NaF достовірна ($p < 0,05$).

Результати визначення активності аланінамінотрансферази (АЛТ) вказують на відсутність гепатотоксичних ефектів для всіх вивчених гексафторосилікатів [23]. Високу КПЕ (45,5%) виявлено і для гексафторосилікату 2-аміно-4,6-дигідроксипіримідинію (АПГФС) [73], однак, на відміну від 4-КМПГФС, використання АПГФС супроводжується достовірним підвищенням активності АЛТ (на 39%), що може свідчити про його гепатотоксичну дію. Зазначимо, що для сполук 2-КМПГФС, 3-КМПГФС, 4-КМПГФС і АПГФС в експерименті встановлено пародонтопротекторну активність [74], причому, як і у випадку з даними по КПЕ [23], найбільш ефективним виявляється 4-КМПГФС.

Технологічні аспекти. Відомо, що місцева профілактика карієсу полягає в обробленні поверхні зубів сполуками фтору [75]. З цією метою використовують фторвмісні розчини, пасти, гелі, лаки, цемент. Результати досліджень [45, 65, 66, 70, 71] показали високу антикарієсну активність і мінералізуючий ефект в поєднанні з відносною нешкідливістю в разі ЦПГФС, що зумовило пошук підходящої лікарської форми на основі цього агента. Вибір було зроблено на користь мукозо-адгезивного гелю, склад якого оптимізовано в роботах [76, 77] і включав такі компоненти: ГФСЦП (0,15–0,6%), ефірну олію м'яти (0,1–1,0%), гідроксиетилцелюлозу (1,5–2,0%), гідрогенізовану касторову олію (ПЕГ-40, 0,1–1,0%), сорбітол (5,0–10,0%), натрію бензоат (0,3–0,6%) і воду очищену (до 100%). Запропоновано [77] технологічну схему одержання гелю: композиція має необхідні структурно-механічні характеристики, значення рН

(7,5) регулювали введенням фосфатного буфера, а ефективність дії антимікробного консерванту – натрію бензоату, підтверджена даними мікробіологічних досліджень. Проведені дослідження показали, що КПЕ запропонованої гелевої форми на основі ЦПГФС при однаковому дозуванні по фтору в 1,4 раза вище, ніж у NaF. При дозуванні ЦПГФС в межах 7,5–30 мг/кг [70] препарат не чинить негативного впливу на лейкоцити, рівень гемоглобіну та на активність печінкових маркерів (АЛТ і ЛФ), а також істотно не зменшує активність лізоциму, що вказує на його нешкідливість. Згідно з результатами санітарно-епідеміологічної експертизи (Висновок № 05.03.02-07/49087 від 30. 10. 2015 р.), гель, до складу якого входять ЦПГФС, відповідає вимогам чинного законодавства України і може бути використаний у стоматологічній практиці.

В и с н о в к и

1. Загальні методи синтезу амонієвих гексафторосилікатів включають взаємодію органічної основи або відповідного гідрохлориду в середовищі розчинника (переважно нижчого спирту) з надлишком кремнефтороводневої кислоти.

2. У кристалічних структурах гексафторосилікатів системи водневих зав'язків за участю фторолігандів та Н-донорних фрагментів катіонів виконують основну структуроорганізуючу і стабілізуючу функцію.

3. Розчинність гексафторосилікатів у воді змінюється в широких межах, які визначаються природою амонійного катіона, і в разі солей піридинію антибатно корелює з числом сильних і середніх Н-зав'язків в структурі солі.

4. Ступінь гідролізу гексафторосилікатів в 1×10^{-4} М водних розчинах висока і в окремих випадках досягає практично кількісних значень.

5. Результати визначення гострої токсичності амонієвих гексафторосилікатів дають змогу віднести ці сполуки до класу помірно токсичних речовин (III клас токсичності, $50 < \text{LD}_{50} < 500$) за класифікацією К. К. Сидорова.

6. Всі вивчені амонієві гексафторосилікати виявляють високу карієспрофілактичну активність, достовірно зменшуючи кількість і глибину каріозних уражень за одночасного істотного поліпшення біохімічних параметрів пульпи зубів і кісткової тканини пародонту, причому гексафторосилікати, як правило, достовірно перевищують за всіма показниками фторид натрію.

7. Амонієві гексафторосилікати можуть в перспективі скласти реальну конкуренцію традиційним фторидним препаратам як нові ефективні антикарієсні і гіпосенситивні агенти.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. *Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al.* Dental caries // *Nature Reviews. Disease Primers.* – 2017. – V. 3, N 17030. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>

2. *Clark M. B., Slayton R. L.* Fluoride use in caries prevention in the primary care setting // *Pediatrics.* – 2014. – V. 134, N 3. – P. 626–633. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1699>

3. *Rosenblatt A., Stamford T. C. M., Niederman R.* Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” // *J. Dent. Res.* – 2009. – V. 88, N 2. – P. 116–125. <https://doi.org/10.1177/0022034508329406>

4. *Tressaud A., Haufe G.* (Eds.) Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals. – Oxford: Elsevier, 2008. – P. 333–378.

5. *Rošin-Grget K., Peroš K., Šutej I., Bašić K.* The cariostatic mechanisms of fluoride // *Acta Med. Acad.* – 2013. – V. 42, N 2. – P. 179–188. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.85>

6. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>
7. *Hosoya Y., Watanabe E., Tadokore K. et al.* Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth // *J. Oral Science.* – 2012. – V. 54, N 3. – P. 267–272.
8. *Hosoya Y., Tadokore K., Otani H. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel // *J. Oral Science.* – 2013. – V. 55, N 2. – P. 115–121.
9. *Брсилян Н. А., Андриасян Л. Г., Арутюнян А. В. и др.* Экспериментальное использование аминокислотных солей гексафторосиликата в качестве гипосенситивного средства для лечения гиперчувствительности дентина // *Вестн. стомат. и челюстно-лицевой хирургии.* – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 26–29.
10. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al.* Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // *New Armenian Med. J.* – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.
11. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch.* “Onium” hexafluorosilicates as new potential caries protective agents / The 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Abstracts. Chisinau, Moldova, 12–16 September 2016. – P. 128.
12. *Ghazaryan V. V., Fleck M., Petrosyan A. M.* Salts of amino acids with hexafluorosilicate anion // *J. Cryst. Growth.* – 2013. – V. 362. – P. 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2011.11.017>
13. *Fleck M., Ghazaryan V. V., Petrosyan A. M.* Amino acids hexafluorosilicates – An overview // *Z. Kristallogr.* – 2013. – V. 228. – P. 240–249. <https://doi.org/10.1524/zkri.2013.1604>
14. *Gelmboldt V. O., Koroeva L. V., Ganin Ed. V. et al.* Hexafluorosilicates of bis(carboxypyridinium) and bis(2-carboxyquinolinium) // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 7. – P. 632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.05.006>
15. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Botoshansky M. M. et al.* Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – V. 160, N 4. – P. 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.01.014>
16. *Гельмбольдт В. О., Анисимов В. Ю., Шишкин И. О. и др.* Гексафторосиликаты 3,5-дизамещенных катионов 1,2,4-триазолия как потенциальные кариспротекторные агенты // *Вестн. фармации.* – 2016. – № 1 (71). – С. 80–86.
17. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S.* Interaction between hydrofluorosilicic acid and 1,10-phenanthroline: hydrolytic stability of chelate complexes of silicon tetrafluoride with bidentate N-donors // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2016. – V. 61, N 7. – P. 822–825. <https://doi.org/10.1134/S0036023616070056>
18. Пат. на винахід № 111219. Спосіб отримання гексафторосилікату цетилпіридинію / *Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю., Продан О. В.* – Заявл. 10. 10. 2014; Опубл. 11. 04. 2016; Бюл. № 7.
19. *Gelmboldt V. O., Prodan O. V., Anisimov V. Yu.* Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent // *Am. J. Pharm. Tech. Res.* – 2014. – V. 4, N 6. – P. 513–521.
20. Пат. на винахід № 116428. Спосіб одержання гексафторосилікату октенідину / *Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю., Шишкин І. О.* – Заявл. 16. 03. 2017; Опубл. 12. 03. 2018; Бюл. № 5.

21. Пат. на корисну модель № 84762. Спосіб отримання гексафторосилікатів з гуанідинвмісними катіонами / Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю., Продан О. В. – Заявл. 06. 06. 2013; Опубл. 25. 10. 2013; Бюл. № 20.
22. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations // *News of Pharmacy*. – 2014. – № 3 (79). – P. 42–45.
23. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
24. *Conley B. D., Yearwood B. C., Parkin S., Atwood D. A.* Ammonium hexafluorosilicate salts // *J. Fluor. Chem.* – 2002. – V. 115, N 2. – P. 155–160.
25. *Pevec A., Demšar A.* The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 8. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
26. *Гельмбольдт В. О.* «Ониевые» фторосиликаты: структуры, свойства, применение. – Одесса: Астропринт, 2012. – 160 с.
27. *Custelcean R.* Anions in crystal engineering // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39, N 10. – P. 3675–3685. <https://doi.org/10.1039/b926221k>
28. *Steiner T.* The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76.
29. *Jouyban Abolghasem.* Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
30. *Головенко Н. Я.* Физико-химическая фармакология. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
31. *Gao H., Shanmugasundaram V., Lee P.* Estimation of aqueous solubility of organic compounds with QSPR approach // *Pharm. Res.* – 2002. – V. 19, N 4. – P. 497–503.
32. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Fonary M. S. et al.* Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts // *J. Fluor. Chem.* – 2009. – V. 130, N 4 – P. 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.01.007>
33. *Gelmboldt V. O.* Effects of hydrogen bonds and the solubility of onium hexafluorosilicates // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2012. – V. 57, N 2. – P. 287–291. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
34. *Gelmboldt V. O.* Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
35. *Zhi-Qiang Zhu, Ming-Yue Jiang, Chang-Ge Zheng, Ji-Chang Xiao.* Efficient synthesis of 1-alkyl-3-methylimidazolium fluorides and possibility of the existence of hydrogen bonding between fluoride anion and C(sp³)-H // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – V. 133. – P. 160–162. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.08.003>
36. *Urbansky E. T.* Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102, N 8. – P. 2837–2854.
37. *Li P., Nakanishi K., Kokubo T. et al.* Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica // *Biomaterials*. – 1993. – V. 14, N 13. – P. 963–968.
38. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity // *Am. J. Dent.* – 2006. – V. 19, N 4. – P. 248–252.

39. Гельмбольдт В. О., Анисимов В. Ю., Продан О. В. Гидролиз гексафторосиликатов аммония, карбоксипиридиния и бипиридиния // Одеський мед. журн. – 2013. – № 2 (136). – С. 20–23.
40. Мышляева Л. В., Краснощеков В. В. Аналитическая химия кремния. – М.: Наука, 1972. – 212 с.
41. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A. Development of methods for identification of cetylpyridinium hexafluorosilicate // *Der Pharma Chemica*. – 2016. – V. 8, N 1. – P. 169–173.
42. Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A. Development of the quantitative determination method for a new caries-preventive compound // *News of Pharmacy*. – 2016. – N 1 (85). – P. 15–18.
43. Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Gubar S. M. et al. The use of the HPLC method for the quantitative determination of cetylpyridinium hexafluorosilicate in a dental gel // *News of Pharmacy*. – 2017. – N 4 (92). – P. 3–9.
44. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекомендации / Под ред. А. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2002. – 567 с.
45. Анісімов В. Ю., Продан О. В., Гельмбольдт В. О., Тимчишин О. Л. Оцінка гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату // Одеський мед. журн. – 2016. – № 1(153). – С. 30–33.
46. Брсиян Н. А. Обтурирующее влияние гексафторосиликатов некоторых аминокислот на дентинные каналы (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.12 – стоматология. – Ереван, 2013. – 22 с.
47. Шишкін І. О., Тимчишин О. Л., Гельмбольдт В. О. Гостра токсичність 4- карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату // Фарм. часопис. – 2018. – № 3. – С. 80–84.
48. Ash M., Ash I. Handbook of preservatives. – N.Y.: Synapse Information Resources, Inc., 2004. – P. 277.
49. Karen E., Haneke M. S., Bonnie L. Sodium hexafluorosilicate [CASRN 16893-85-9] and fluorosilicic acid [CASRN 16961-83-4] // Review of toxicological literature. – 2001. – P. 11.
50. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Хим.-фарм. журн. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32–34.
51. Marquis R. E. Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria // *Can. J. Microbiol.* – 1995. – V. 41, N 11. – P. 955–964.
52. Shibata S., Suge T., Ishikawa K., Matsuo T. Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries // *Am. J. Dent.* – 2011. – V. 24, N 3. – P. 148–152.
53. Shibata S., Suge T., Kimura T. et al. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 1. – P. 31–34.
54. Savas S., Kucukyilmaz E., Celik E. U., Ates M. Effects of different antibacterial agents on enamel in a biofilm caries model // *J. Oral Science*. – 2015. – V. 57, N 4. – P. 367–372. <https://doi.org/10.2334/josnusd.57.367>
55. Брсиян Н. А., Мазманян А., Андриасян Л. Г., Арутюнян А. В. Бактериостатические свойства некоторых гипосенситивных средств для лечения гиперчувствительности зубов // *Вестн. стоматол. и челюстно-лицевой хирургии*. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 9–10.
56. Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П., Стрілець О. П. Удосконалення складу карієспрофілактичного гелю // *Укр. біофарм. журн.* – 2018. – № 2 (55). – С. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>

57. *Kawasaki A., Suge T., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine // *J. Mat. Sci. Mat. Med.* – 2005. – V. 16. – P. 461–466.

58. *Suge T., Ishikawa K., Matsuo T.* Changes in the crystallinity of hydroxyapatite powder and structure of enamel treated with several concentrations of ammonium hexafluorosilicate // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 5. – P. 299–302.

59. *Suge T., Matsuo T.* Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel // *Key. Eng. Mater.* – 2013. – V. 529–530. – P. 526–530. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.529-530.526>

60. *Терапевтическая стоматология: Уч. для студентов мед. вузов / Под ред. Е. В. Боровского.* – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 96.

61. *Брсиян Н. А., Андриасян Л. Г., Бадалян Г. Р., Арутюнян А. В.* Элементный состав дентинных канальцев при использовании различных гипосенситивных средств в эксперименте // *Вестн. стомат. и челюстно-лицевой хирургии.* – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 26–30.

62. *Брсиян Н. А.* Взаимосвязь морфологических и химических показателей обтурации дентинных канальцев при экспериментальном использовании различных гипосенситивных средств // *Вопр. теор. и клин. мед.* – 2012. – Т. 15, № 6. – С. 31–34.

63. *Брсиян Н. А., Гаспарян Г. В., Андриасян Л. Г. и др.* Морфофункциональное состояние пульпы зубов белых крыс под действием различных гипосенситивных средств в эксперименте // *Вестн. стомат. и челюстно-лицевой хирургии.* – 2012. – Т. 9, № 2–3. – С. 43–50.

64. Патент АМ20110068 Армения. Гексафторосиликаты аминокислот с противокариозной активностью / *Петросян А. М., Казарян В. В., Флэк М., Арутюнян А. В., Андриасян Л. Г., Брсиян Н. А.* – Заявл. 03. 06. 2011; Оpubл. 25. 12. 2012, Бюл. № 12.

65. *Лепский В. В., Анисимов В. Ю., Продан О. В., Гельмбольдт В. О.* Экспериментальная оценка кариеспрофилактической эффективности гексафторосиликатов // *Вісн. стоматології.* – 2015. – № 2. – С. 5–8.

66. *Продан О. В.* Синтез, будова, фізико-хімічні властивості і біологічна активність «онієвих» гексафторосилікатів: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Львів, 2017. – 20 с.

67. *Левицкий А. П.* Лечебно-профилактические зубные эликсиры: уч. пособие. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 246 с.

68. *Левицкий А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В. та ін.* Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини // *Одеський мед. журн.* – 2006. – № 3. – С. 17–21.

69. *Лепский В. В., Анисимов В. Ю., Продан О. В., Левицкий А. П.* Экспериментальная оценка токсичности гексафторосиликатов // *Одеський мед. журн.* – 2015. – № 5 (151). – С. 28–31.

70. *Анисимов В. Ю., Левицкий А. П., Гельмбольдт В. О.* Кариеспрофилактическая эффективность разных доз цетилпиридиния гексафторосиликата // *Одеський мед. журн.* – 2016. – № 2 (1541). – С. 12–16.

71. *Анисимов В. Ю.* Антидисбиотическое и минерализующее действие цетилпиридиния гексафторосиликата на ткани пародонта крыс, получавших кариесогенный рацион // *Вестн. фармации.* – 2015. – № 4 (70). – С. 81–86.

72. *Продан О. В., Анисимов В. Ю., Кузьмін В. Є., Гельмбольдт В. О.* Оцінка біологічної активності функціоналізованих піридинів і дїпіридинів як потенційних компонентів кариєспротекторних агентів // *Одеський мед. журн.* – 2015. – № 3 (149). – С. 25–29.

73. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, structure, and anticaries activity of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate // *Pharm. Chem. J.* – 2018. – V. 52, N 7. – P. 606–610. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1868-4>

74. *Анісімов В. Ю.* Пародонтопротекторное действие гексафторосиликатов 2-, 3-, 4-пиридинуксусной кислоты и 2,4-диамино-6-гидроксипиримидина у крыс // *Вестн. фармации.* – 2016. – № 4 (74). – С. 62–67.

75. *Николаев А. И., Ценов Л. М.* Практическая терапевтическая стоматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 560 с.

76. *Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П.* Обґрунтування вибору гелютворювача до складу гелю карієспрофілактичної дії / Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2015. – Вип. XXIV, Кн. 1. – С. 458–461.

77. Пат. на винахід № 112620. Лікарський засіб у формі гелю для профілактики стоматологічних захворювань / *Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П., Левицький А. П.* – Заявл. 07. 12. 2015; Опубл. 26. 09. 2016, Бюл. № 18.

References

1. *Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al.* Dental caries // *Nature Reviews. Disease Primers.* – 2017. – V. 3, N 17030. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>

2. *Clark M. B., Slayton R. L.* Fluoride use in caries prevention in the primary care setting // *Pediatrics.* – 2014. – V. 134, N 3. – P. 626–633. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1699>

3. *Rosenblatt A., Stamford T. C. M., Niederman R.* Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet” // *J. Dent. Res.* – 2009. – V. 88, N 2. – P. 116–125. <https://doi.org/10.1177/0022034508329406>

4. *Tressaud A., Haufe G.* (Eds.) Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals. – Oxford: Elsevier, 2008. – P. 333–378.

5. *Rošin-Grget K., Peroš K., Šutej I., Bašić K.* The cariostatic mechanisms of fluoride // *Acta Med. Acad.* – 2013. – V. 42, N 2. – P. 179–188. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.85>

6. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>

7. *Hosoya Y., Watanabe E., Tadokore K. et al.* Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth // *J. Oral Science.* – 2012. – V. 54, N 3. – P. 267–272.

8. *Hosoya Y., Tadokore K., Otani H. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel // *J. Oral Science.* – 2013. – V. 55, N 2. – P. 115–121.

9. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Arutyunyan A. V. i dr.* Eksperimental'noye ispol'zovaniye aminokislotnykh soley geksafторосиликата v kachestve giposensitivnogo sredstva dlya lecheniya giperchuvstvitel'nosti dentina // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litseyvoy khirurgii.* – 2011. – T. 8, № 4. – S. 26–29.

10. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al.* Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // *New Armenian Med. J.* – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.

11. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch.* “Onium” hexafluorosilicates as new potential caries protective agents // *The 8th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics. Abstracts.* Chisinau, Moldova, 12–16 September 2016. – P. 128.

12. *Ghazaryan V. V., Fleck M., Petrosyan A. M.* Salts of amino acids with hexafluorosilicate anion // *J. Cryst. Growth.* – 2013. – V. 362. – P. 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2011.11.017>
13. *Fleck M., Ghazaryan V. V., Petrosyan A. M.* Amino acids hexafluorosilicates – An overview // *Z. Kristallogr.* – 2013. – V. 228. – P. 240–249. <https://doi.org/10.1524/zkri.2013.1604>
14. *Gelmboldt V. O., Koroeva L. V., Ganin Ed. V. et al.* Hexafluorosilicates of bis(carboxypyridinium) and bis(2-carboxyquinolinium) // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 7. – P. 632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.05.006>
15. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Botoshansky M. M. et al.* Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2014. – V. 160, N 4. – P. 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.01.014>
16. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shishkin I. O. i dr.* Geksaftorosilikaty 3,5-dizameshchennykh kationov 1,2,4-triazoliya kak potentsial'nyye kariyesprotektornyye agenty // *Vestnik farmatsii.* – 2016. – № 1 (71). – S. 80–86.
17. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Fonari M. S.* Interaction between hydrofluorosilicic acid and 1,10-phenanthroline: hydrolytic stability of chelate complexes of silicon tetrafluoride with bidentate N-donors // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2016. – V. 61, N 7. – P. 822–825. <https://doi.org/10.1134/S0036023616070056>
18. Pat. na vynakhid № 111219. Sposib otrymannya heksaftorosylikatu tsetylpirydyinyu / *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* – Zayavl. 10. 10. 2014; Opubl. 11. 04. 2016; Byul. № 7.
19. *Gelmboldt V. O., Prodan O. V., Anisimov V. Yu.* Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent // *Am. J. PharmTech. Res.* – 2014. – V. 4, N 6. – P. 513–521.
20. Pat. na vynakhid № 116428. Sposib oderzhannya heksaftorosylikatu oktenidynu / *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O.* – Zayavl. 16. 03. 2017; Opubl. 12. 03. 2018; Byul. № 5.
21. Pat. na korysnu model № 84762. Sposib otrymannya heksaftorosylikativ z huanidynvmisnymy kationamy / *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* – Zayavl. 06. 06. 2013; Opubl. 25. 10. 2013; Byul. № 20.
22. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations // *News of Pharmacy.* – 2014. – N 3 (79). – P. 42–45.
23. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
24. *Conley B. D., Yearwood B. C., Parkin S., Atwood D. A.* Ammonium hexafluorosilicate salts // *J. Fluor. Chem.* – 2002. – V. 115, N 2. – P. 155–160.
25. *Pevec A., Demšar A.* The variations in hydrogen bonding in hexafluorosilicate salts of protonated methyl substituted pyridines and tetramethylenediamine // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – V. 129, N 8. – P. 707–712. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.022>
26. *Gelmboldt V. O.* «Oniyeviyе» ftorosilikaty: struktury, svoystva, primeneniya. – Odessa: Astroprint, 2012. – 160 s.
27. *Custelcean R.* Anions in crystal engineering // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39, N 10. – P. 3675–3685. <https://doi.org/10.1039/b926221k>
28. *Steiner T.* The hydrogen bond in the solid state // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41, N 1. – P. 48–76.

29. *Jouyban Abolghasem*. Handbook of solubility data for pharmaceuticals. – Boca Raton: CRS Press, 2010. – 538 p.
30. *Golovenko N. Ya*. Fiziko-khimicheskaya farmakologiya. – Odessa: Astroprint, 2004. – 720 s.
31. *Gao H., Shanmugasundaram V., Lee P.* Estimation of aqueous solubility of organic compounds with QSPR approach // *Pharm. Res.* – 2002. – V. 19, N 4. – P. 497–503.
32. *Gelmboldt V. O., Ganin Ed. V., Fonary M. S. et al.* Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts // *J. Fluor. Chem.* – 2009. – V. 130, N. 4 – P. 428–433. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2009.01.007>
33. *Gelmboldt V. O.* Effects of hydrogen bonds and the solubility of onium hexafluorosilicates // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2012. – V. 57, N 2. – P. 287–291. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
34. *Gelmboldt V. O.* Effect of hydrogen bonding on properties of hexafluorosilicates with heterocyclic cations // *Russ. J. Inorg. Chem.* – 2014. – V. 59, N 2. – P. 79–83. <https://doi.org/10.1134/S003602361202009X>
35. *Zhi-Qiang Zhu, Ming-Yue Jiang, Chang-Ge Zheng, Ji-Chang Xiao.* Efficient synthesis of 1-alkyl-3-methylimidazolium fluorides and possibility of the existence of hydrogen bonding between fluoride anion and C(sp³)-H // *J. Fluor. Chem.* – 2012. – V. 133. – P. 160–162. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.08.003>
36. *Urbansky E. T.* Fate of fluorosilicate drinking water additives // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102, N 8. – P. 2837–2854.
37. *Li P., Nakanishi K., Kokubo T. et al.* Induction and morphology of hydroxyapatite, precipitated from metastable simulated body fluids on sol-gel prepared silica // *Biomaterials.* – 1993. – V. 14, N 13. – P. 963–968.
38. *Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al.* Effect of ammonium hexafluorosilicate on dentin tubule occlusion for the treatment of dentin hypersensitivity // *Am. J. Dent.* – 2006. – V. 19, N 4. – P. 248–252.
39. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Prodan O. V.* Gidroliz geksaftorosilikatov ammoniya, karboksipiridiniya i bipiridiniya // *Odeskiy med. zhurn.* – 2013. – № 2 (136). – S. 20–23.
40. *Myshlyayeva L. V., Krasnoshchekov V. V.* Analiticheskaya khimiya kremniya. – M.: Nauka, 1972. – 212 s.
41. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A.* Development of methods for identification of cetylpyridinium hexafluorosilicate // *Der Pharma Chemica.* – 2016. – V. 8, N 1. – P. 169–173.
42. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Bevz N. Yu., Georgiyants V. A.* Development of the quantitative determination method for a new caries-preventive compound // *News of Pharmacy.* – 2016. – N 1 (85). – P. 15–18.
43. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Gubar S. M. et al.* The use of the HPLC method for the quantitative determination of cetylpyridinium hexafluorosilicate in a dental gel // *News of Pharmacy.* – 2017. – N 4 (92). – P. 3–9.
44. *Doklinicheskiye issledovaniya lekarstvennykh sredstv: Metod, rekomendatsii / Pod red. A. V. Stefanova.* – K.: Avitsena, 2002. – 567 s.
45. *Anisimov V. Yu., Prodan O. V., Gelmboldt V. O., Tymchyshyn O. L.* Otsinka hostroyi toksychnosti tsetylpirydyniu heksaftorosylykatu // *Odeskiy med. zhurn.* – 2016. – № 1 (153). – S. 30–33.

46. *Brsikyan N. A.* Obturiruyushcheye vliyaniye geksaftorsilikatov nekotorykh aminokislot na dentinnyye kanal'tsy (eksperimental'noye issledovaniye): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.12 – stomatologiya. – Yerevan, 2013. – 22 s.
47. *Shyshkin I. O., Tymchyshyn O. L., Gelmboldt V. O.* Hostra toksychnist' 4-karboksymetylpirydynyu heksaftorosylikatu // *Farm. chasopys.* – 2018. – № 3. – S. 80–84.
48. *Ash M., Ash I.* Handbook of preservatives. – N.Y.: Synapse Information Resources, Inc., 2004. – P. 277.
49. *Karen E., Haneke M. S., Bonnie L.* Sodium hexafluorosilicate [CASRN 16893-85-9] and fluorosilicic acid [CASRN 16961-83-4] // Review of toxicological literature. – 2001. – P. 11.
50. *Berezovskaya I. V.* Klassifikatsiya khimicheskikh veshchestv po parametram ostroy toksichnosti pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya // *Khim.-farm. zhurn.* – 2003. – T. 37, № 3. – S. 32–34.
51. *Marquis R. E.* Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria // *Can. J. Microbiol.* – 1995. – V. 41, N 11. – P. 955–964.
52. *Shibata S., Suge T., Ishikawa K., Matsuo T.* Occlusion of dentin tubules with antibacterial ammonium hexafluorosilicate solution for the prevention of dentin caries // *Am. J. Dent.* – 2011. – V. 24, N 3. – P. 148–152.
53. *Shibata S., Suge T., Kimura T. et al.* Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 1. – P. 31–34.
54. *Savas S., Kucukyilmaz E., Celik E. U., Ates M.* Effects of different antibacterial agents on enamel in a biofilm caries model // *J. Oral Science.* – 2015. – V. 57, N 4. – P. 367–372. <https://doi.org/10.2334/josnusd.57.367>
55. *Brsikyan N. A., Mazmanyanyan A., Andriasyan L. G., Arutyunyan A. V.* Bakteriostaticheskiye svoystva nekotorykh giposensitivnykh sredstv dlya lecheniya giperchuvstvitel'nosti zubov // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litsevoy khirurgii.* – 2012. – T. 9, № 4. – S. 9–10.
56. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P., Strilets O. P.* Udoskonalennyya skladu kariyeprofilaktychnoho helyu // *Ukr. biofarm. zhurn.* – 2018. – № 2 (55). – S. 26–30. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.166>
57. *Kawasaki A., Suge T., Ishikawa K. et al.* Ammonium hexafluorosilicate increased acid resistance of bovine enamel and dentine // *J. Mat. Sci. Mat. Med.* – 2005. – V. 16. – P. 461–466.
58. *Suge T., Ishikawa K., Matsuo T.* Changes in the crystallinity of hydroxyapatite powder and structure of enamel treated with several concentrations of ammonium hexafluorosilicate // *Am. J. Dent.* – 2012. – V. 25, N 5. – P. 299–302.
59. *Suge T., Matsuo T.* Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel // *Key. Eng. Mater.* – 2013. – V. 529–530. – P. 526–530. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.529-530.526>
60. *Terapevticheskaya stomatologiya: Uch. dlya studentov meditsinskikh vuzov / Pod red. Ye. V. Borovskogo.* – M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2004. – S. 96.
61. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. G., Badalyan G. R., Arutyunyan A. V.* Elementnyy sostav dentinnykh kanal'tsev pri ispol'zovanii razlichnykh giposensitivnykh sredstv v eksperimente // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litsevoy khirurgii.* – 2012. – T. 9, № 1. – S. 26–30.
62. *Brsikyan N. A.* Vzaimosvyaz morfologicheskikh i khimicheskikh pokazateley obturata dentinnykh kanal'tsev pri eksperimental'nom ispol'zovanii razlichnykh giposensitivnykh sredstv // *Vopr. teor. i klin. med.* – 2012. – T. 15, № 6. – S. 31–34.

63. *Brsikyan N. A., Gasparyan G. V., Andriasyan L. G. i dr.* Morfofunktsional'noye sostoyaniye pul'py zubov belyx kryx pod deystviyem razlichnyx giposensitivnykh sredstv v eksperimente // *Vestn. stomatol. i chelyustno-litsevoy khirurgii.* – 2012. – T. 9, № 2–3. – S. 43–50.
64. Patent AM20110068 Armeniya. Geksaftorsilikaty aminokislot s protivokarioznoy aktivnost'yu / *Petrosyan A. M., Kazaryan V. V., Flek M., Arutyunyan A. V., Andriasyan L. G., Brsikyan N. A.* – Zayavl. 03. 06. 2011; Opubl. 25. 12. 2012, Byul. № 12.
65. *Lepskiy V. V., Anisimov V. Yu., Prodan O. V., Gelmboldt V. O.* Eksperimental'naya otsenka kariyesprofilakticheskoy effektivnosti geksaftorosilikatov // *Visn. stomatologiy.* – 2015. – № 2. – S. 5–8.
66. *Prodan O. V.* Syntez, budova, fizyko-khimichni vlastyivosti i biolohichna aktyvnist' «oniyevykh» heksaftorosylikativ: Avtoref. dys. ... kand. farm. nauk: 15.00.02 – farmatsevtichna khimiya ta farmakohnoziya. – Lviv, 2017. – 20 s.
67. *Levitskiy A. P.* Lechebno-profilakticheskiye zubnyye eliksiry: uch. posobiye. – Odessa: KP OGT, 2010. – 246 s.
68. *Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. ta in.* Fermentativnyy metod otsinky stanu kistkovoyi tkanyiny // *Odeskiy med. zhurn.* – 2006. – № 3. – S. 17–21.
69. *Lepskiy V. V., Anisimov V. Yu., Prodan O. V., Levitskiy A. P.* Eksperimental'naya otsenka toksichnosti geksaftorosilikatov // *Odeskiy med. zhurn.* – 2015. – № 5 (151). – S. 28–31.
70. *Anisimov V. Yu., Levitskiy A. P., Gelmboldt V. O.* Kariyesprofilakticheskaya effektivnost' raznykh doz tsetilpiridiniya geksaftorsilikata // *Odeskiy med. zhurn.* – 2016. – № 2 (1541). – S. 12–16.
71. *Anisimov V. Yu.* Antidisbioticheskoye i mineralizuyushcheye deystviye tsetilpiridiniya geksaftorsilikata na tkani parodonta kryx, poluchavshikh kariyesogennyy ratsion // *Vestn. farmatsii.* – 2015. – № 4 (70). – S. 81–86.
72. *Prodan O. V., Anisimov V. Yu., Kuz'min V. E., Gelmboldt V. O.* Otsinka biolohichnoyi aktyvnosti funktsionalizovanykh pirydyniv i dypirydyniv yak potentsiynykh komponentiv kariyesprotektornykh ahentiv // *Odeskiy med. zhurn.* – 2015. – № 3 (149). – S. 25–29.
73. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. u., Shyshkin I. O. et al.* Synthesis, structure, and anticaries activity of 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidinium hexafluorosilicate // *Pharm. Chem. J.* – 2018. – V. 52, N 7. – P. 606–610. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1868-4>
74. *Anisimov V. Yu.* Parodontoprotektoynoye deystviye geksaftorosilikatov 2-, 3-, 4-piridinuksusnoy kisloty i 2,4-diamino-6-gidroksipirimidina u kryx // *Vestn. farmatsii.* – 2016. – № 4 (74). – S. 62–67.
75. *Nikolayev A. I., Tsepov L. M.* Prakticheskaya terapevticheskaya stomatologiya. – M.: MEDpress-inform, 2003. – 560 s.
76. *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P.* Obhruntuvannya vyboru helevtoryuvacha do skladu helyu kariyesprofilaktychnoyi diyi // *Zb. nauk. prats' spivrobit. NMAPO im. P. L. Shupyka.* – Kyiv, 2015. – Vyp. XXIV, Kn. 1. – S. 458–461.
77. Pat. na vynakhid № 112620. Likars'kyu zasib u formi helyu dlya profilaktyky stomatolohichnykh zakhvoryuvan' / *Anisimov V. Yu., Gelmboldt V. O., Polovko N. P., Levitskiy A. P.* – Zayavl. 07. 12. 2015; Opubl. 26. 09. 2016, Byul. № 18.

Надійшла до редакції 27 листопада 2018 р.

Прийнято до друку 4 грудня 2018 р.

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

В. Ю. Анісімов (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Одеський національний медичний університет

АМОНІЄВИ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТИ: НОВИЙ ТИП АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, амонієві гексафторосилікати, синтез, будова, розчинність, біологічна активність

А Н О Т А Ц І Я

Як відомо, карієс зубів є одним з найпоширеніших захворювань; для дитячого віку ця патологія посідає перше місце серед хронічних захворювань і має характер пандемії. У сучасному арсеналі засобів лікування і профілактики карієсу лідируючі позиції займають фторидні препарати – натрію, калію фториди, олова дифторид, натрію монофторфосфат, діамінсрібла фторид. В останні десятиліття як перспективних антикарієсних і гіпосенситивних агентів активно вивчають амонію гексафторосилікат і гексафторосилікати органічних амонієвих катіонів, що мають певні перевагами порівняно з традиційними фторидними препаратами.

Метою цього огляду є систематизація та аналіз даних літератури, що відображають існуючий досвід в області методів синтезу, вивчення будови, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності амонієвих гексафторосилікатів як потенційних антикарієсних агентів.

Загальний метод синтезу амонієвих гексафторосилікатів – взаємодія відповідної основи або її солі в середовищі метанолу, етанолу або іншого розчинника зі стехіометричною або надмірною кількістю кремнефтороводневої кислоти. Описано структуру амонієвих гексафторосилікатів, які є типовими супрамолекулярними сполуками. На прикладі гексафторосилікатів піридинію було продемонстровано зв'язок між розчинністю у воді та структурними характеристиками солей. Для сполуки цетилпіридинію гексафторосилікату запропоновано методи ідентифікації. Наведено результати визначення гострої токсичності для ряду гексафторосилікатів в експериментах на тваринах. Проведено дослідження антибактеріальної активності гексафторосилікатів. Показано, що гексафторосилікати достовірно зменшують кількість каріозних уражень та їх глибину і достовірно перевищують за всіма показниками фторид натрію. Продемонстрована доцільність їх використання для профілактики пародонтиту. Запропоновано технологічну схему отримання гелю, що містить цетилпіридинію гексафторосилікат.

Загальні методи синтезу амонієвих гексафторосилікатів включають взаємодію органічної основи або відповідного гідрохлориду в середовищі розчинника з надлишком кремнефтороводневої кислоти. У кристалічних структурах гексафторосилікатів системи водневих зав'язків за участю фторолігандів та Н-донорних фрагментів катіонів виконують основну структуроорганізуючу і стабілізуючу функцію. Розчинність гексафторосилікатів у воді змінюється в широких межах, які визначаються природою амонієвого катіона, і в разі солей піридинію антибатно корелює з кількістю сильних і середніх Н-зав'язків у структурі солі. Ступінь гідролізу гексафторосилікатів в $1 \cdot 10^{-4}$ М водних розчинах висока і в окремих випадках досягає практично кількісних значень. Результати визначення гострої токсичності амонієвих гексафторосилікатів дають змогу віднести ці сполуки до класу помірно токсичних речовин. Всі вивчені амонієві гексафторосилікати виявляють високу карієспрофілактичну активність, достовірно зменшуючи кількість і глибину каріозних уражень при одночасному істотному поліпшенні біохімічних параметрів пульпи зубів і кісткової тканини пародонту. Амонієві гексафторосилікати можуть бути застосовані як нові ефективні антикарієсні і гіпосенситивні агенти.

В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

В. Ю. Анисимов (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Одесский национальный медицинский университет

АММОНИЯ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТЫ: НОВЫЙ ТИП АНТИКАРИЕСНЫХ АГЕНТОВ

Ключевые слова: кариес, аммониевые гексафторосиликаты, синтез, строение, растворимость, биологическая активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Как известно, кариес зубов является одним из наиболее распространенных заболеваний; для детского возраста эта патология занимает первое место среди хронических заболеваний и имеет характер пандемии. В современном арсенале средств лечения и профилактики кариеса лидирующие позиции занимают фторидные препараты – натрия, калия фториды, олова дифторид, натрия монофторфосфат, диамминсеребра фторид. В последние десятилетия в качестве перспективных антикариесных и гипосенситивных агентов активно изучают аммония гексафторосиликат и гексафторосиликаты органических аммониевых катионов, обладающих определенными преимуществами по сравнению с традиционными фторидными препаратами.

Целью этого обзора является систематизация и анализ данных литературы, отражающих существующий опыт в области методов синтеза, изучения строения, физико-химических свойств и биологической активности аммониевых гексафторосиликатов как потенциальных антикариесных агентов.

Общий метод синтеза аммониевых гексафторосиликатов – взаимодействие соответствующего основания или ее соли в среде метанола, этанола или другого растворителя со стехиометрическим или избыточным количеством кремнефтороводородной кислоты. Описана структура аммониевых гексафторосиликатов, которые являются типичными супрамолекулярными соединениями. На примере гексафторосиликатов пиридиния была продемонстрирована связь между растворимостью в воде и структурными характеристиками солей. Для соединения цетилпиридиния гексафторосиликата были предложены методы идентификации. Приведены результаты определения острой токсичности для ряда гексафторосиликатов в экспериментах на животных. Описаны исследования антибактериальной активности гексафторосиликатов. Показано, что гексафторосиликаты достоверно уменьшают число кариозных поражений и их глубину, и достоверно превышают по всем показателям фторид натрия. Продемонстрирована целесообразность их использования для профилактики пародонтита. Предложена технологическая схема получения геля, содержащего цетилпиридиния гексафторосиликат.

Общие методы синтеза аммониевых гексафторосиликатов включают взаимодействие органического основания или соответствующего гидрохлорида в среде растворителя с избытком кремнефтороводородной кислоты. В кристаллических структурах гексафторосиликатов системы водородных связей с участием фторолигандов и Н-донорных фрагментов катионов выполняют основную структурообразующую и стабилизирующую функцию. Растворимость гексафторосиликатов в воде меняется в широких пределах, которые определяются природой аммонийного катиона, и в случае солей пиридиния антибатно коррелирует с числом сильных и средних Н-связей в структуре соли. Степень гидролиза гексафторосиликатов в $1 \cdot 10^{-4}$ М водных растворах высокая и в отдельных случаях достигает практически количественных значений. Результаты определения острой токсичности аммониевых гексафторосиликатов позволяют отнести эти соединения к классу умеренно токсичных веществ. Все изученные аммония гексафторосиликаты проявляют высокую кариеспрофилактическую активность, достоверно уменьшая число и глубину кариозных поражений при одновременном существенном улучшении биохимических параметров пульпы зубов и костной ткани пародонта. Аммония гексафторосиликаты могут быть применены в качестве новых эффективных антикариесных и гипосенситивных агентов.

V. O. Gelmboldt (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

V. Yu. Anisimov (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

Odessa National Medical University

AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES: A NEW TYPE OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, ammonium hexafluorosilicates, synthesis, structure, solubility, biological activity

ABSTRACT

It is known that dental caries is one of the most common diseases; for children, this pathology ranks first among chronic diseases and has the character of a pandemic. In the modern arsenal of means for the treatment and prevention of caries, fluoride preparations – sodium, potassium fluoride, tin difluoride, sodium monofluoridephosphate, diammine silver fluoride – occupy the leading positions. In recent decades, ammonium hexafluorosilicate and hexafluorosilicates of organic ammonium cations, which have certain advantages over traditional fluoride preparations, have been actively studied as promising anti-caries and hypo-sensitive agents.

The aim of this review is to systematize and analyze literature data, reflecting existing experience in the field of synthesis methods, studying the structure, physicochemical properties and biological activity of ammonium hexafluorosilicates as potential anti-caries agents.

The general method for the synthesis of ammonium hexafluorosilicates is the interaction of the corresponding base, or its salt, in methanol, ethanol or another solvent with stoichiometric or excess amount of hydrofluoric acid. The structure of ammonium hexafluorosilicates, which are typical supramolecular compounds, is described. Using the example of pyridinium hexafluorosilicates, the relationship between water solubility and structural characteristics of salts was demonstrated. Identification methods have been proposed for the combination of cetylpyridinium hexafluorosilicate. The results of determination of acute toxicity for a number of hexafluorosilicates in animal experiments are given. Studies of the antibacterial activity of hexafluorosilicates are described. It is shown that hexafluorosilicates significantly reduce the number of carious lesions and their depth, and significantly exceed sodium fluoride in all indicators. The feasibility of their use for the prevention of periodontitis is demonstrated. A technological scheme for obtaining a gel containing cetylpyridinium hexafluoro silicate has been proposed.

General methods for the synthesis of ammonium hexafluorosilicates include the interaction of an organic base or the corresponding hydrochloride in a solvent medium with an excess of hydrofluoric acid silica. In the crystal structures of hexafluorosilicates, hydrogen bond systems with the participation of fluorine ligands and H-donor fragments of cations perform the main structure-forming and stabilizing function. The solubility of hexafluorosilicates in water varies widely, which is determined by the nature of the ammonium cation and, in the case of pyridinium salts, is antibatically correlated with the number of strong and medium H-bonds in the salt structure. The degree of hydrolysis of hexafluoro silicates in $1 \cdot 10^{-4}$ M aqueous solutions is high and in some cases reaches practically quantitative values. The results of the determination of the acute toxicity of ammonium hexafluorosilicates make it possible to classify these compounds as moderately toxic substances. All studied ammonium hexafluorosilicates exhibit high caries preventive activity, significantly reducing the number and depth of carious lesions, while simultaneously significantly improving the biochemical parameters of dental pulp and periodontal bone tissue. Ammonium hexafluorosilicates can be used as new effective anti-caries and hypo-sensitive agents.

Електронна адреса для листування з авторами: vgelmboldt@te.net.ua

(Гельмбольдт В. О.)

Ю. С. МАСЛІЙ (<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>), канд. фарм. наук, доцент,
О. А. РУБАН (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>), д-р фарм. наук, проф.,
І. В. КОВАЛЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>), канд. фарм. наук, доцент
Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**ВИБІР ІНТЕНСИВНОГО ПІДСОЛОДЖУВАЧА У СКЛАДІ ЛІКУВАЛЬНОЇ
ЖУВАЛЬНОЇ ГУМКИ, ЩО РОЗРОБЛЯЄТЬСЯ**

Ключові слова: лікувальна жувальна гумка, інтенсивні підсолоджувачі, методи оцінки смаку, мікроскопічний аналіз

Yu. S. MASLIY (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8968-0262>),
O. A. RUBAN (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2456-8210>),
I. V. KOVALEVSKA (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5610-8334>)
National University of Pharmacy, Kharkiv

**THE CHOICE OF INTENSE SWEETENER IN THE COMPOSITION OF MEDICATED
CHEWING GUM UNDER DEVELOPMENT**

Key words: medicated chewing gum, intense sweeteners, methods for assessing taste, microscopic analysis

Створення сучасних препаратів у раціональній лікарській формі з оптимальними смаковими характеристиками є одним із шляхів підвищення їх конкурентоспроможності [1].

Враховуючи простоту і зручність застосування, останнім часом все більшої уваги заслуговують лікувальні жувальні гумки (ЛЖГ), що відіграють роль оральної системи доставки ліків [2, 3]. Смак є однією з характерних особливостей жувальної гумки, оскільки цей продукт залишається в ротовій порожнині більш тривалий час порівняно з традиційними оральними лікарськими засобами [3].

Відомо, що одним із способів виправлення та маскування смаку лікарських засобів є додавання коригентів, які, маючи більш сильні смакові імпульси, пригнічують небажаний смак окремих компонентів або поліпшують смакові якості фармацевтичних композицій [1, 3, 4].

Для забезпечення гарного смакового профілю ЛЖГ у фармацевтичному виробництві застосовують інтенсивні підсолоджувачі, що дають змогу не тільки поліпшити і замаскувати неприємний смак, але і компенсувати недолік солодкості в жувальній гумці без цукру [3]. До них належать, перш за все, аспартам, ацесульфам-К і сукралоза. Іншими інтенсивними підсолоджувачами є тауматин або неогесперидин. Стевію також може бути використано, однак її рецептури слід модифікувати через наявність специфічного присмаку [1, 3–5].

Підсолоджувачі не тільки впливають на смак готового продукту, але і здатні впливати на фізико-хімічні та технологічні властивості активних компонентів [6]. Тому вивчення їхніх властивостей дасть можливість не тільки поліпшити смакові характеристики, але і спрогнозувати раціональний спосіб отримання жувальної гумки.

Метою роботи стали вибір оптимального інтенсивного підсолоджувача та опрацювання методу технології виробництва ЛЖГ із лізоцима гідрохлоридом та аскорбінової кислотою.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом наших досліджень була лікувальна жувальна гумка з лізоцима гідрохлоридом та аскорбінової кислотою як активних фармацевтичних інгредієнтів

(АФІ), яку рекомендують для застосування в стоматології та розробляють на кафедрі ЗТЛ НФаУ.

Як відомо, до складу пресованих лікувальних жувальних гумок входять: АФІ, жувальна основа, інтенсивні підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизатори, гліданти, лубриканти та ін. [2, 3, 7]. ЛЖГ, що розробляється, як жувальну основу містить композицію Health in Gum – HiG-01 (Cafosa, Іспанія), яка вже містить у своєму складі підсолоджувачі – полііоли, такі як сорбіт, ізомальт або ксиліт, тому має солодкуватий смак [7]. Як відомо, лізоциму гідрохлорид також має злегка солодкуватий смак [8], а аскорбінова кислота (вітамін С) – різко виражений кислий смак [9].

Було досліджено природні й синтетичні інтенсивні підсолоджувачі: стевія (Stevia RN, Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина), ацесульфам калію (Acesulfam K, Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина), аспартам (Ajinomoto Aspartame Fine Granular 150, Ajinomoto Sweeteners Europe S.A.S., Франція), циклакат натрію (Sodium Cyclamate anhydrous powder E-952, Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина), сахарин натрію (Sodium Saccharin HQ 15% hydrated E-954, Beneo-Palatinit GmbH, Німеччина), сукралоза (Solo Sucralose-Non Micronised NF, V.B. Medicare PVT. LTD., Індія).

Було приготовлено зразки, що складались із діючих речовин, композиції HiG-01 та інтенсивного підсолоджувача: № 1 – без підсолоджувача (контроль), № 2 – з ацесульфамом калію, № 3 – з аспартамом, № 4 – із циклакатом натрію, № 5 – зі сахарином натрію, № 6 – зі стевією, № 7 – зі сукралозою.

Смакове сприйняття у людини значною мірою залежить від концентрації речовини. Наприклад, низка цукрозамінників (сахарин, аспартам) за помірної концентрації має інтенсивний солодкий смак, а у разі підвищеної – гіркий [1, 3–6]. Концентрацію підсолоджувачів було обрано з урахуванням вимог нормативної документації до застосування цих допоміжних речовин, а також відповідно до рекомендацій фірми Cafosa, що є лідером у розробленні сучасних лікувальних жувальних гумок [7]. Дослідження здійснювали за співвідношення інтенсивного підсолоджувача до АФІ – 1:15.

Вибір коригентів смаку було виконано з використанням таких досліджень – органолептичний контроль (зовнішній вигляд, колір, однорідність, смак) і кристалографічний аналіз (форма і розмір частинок порошку). Об'єкти досліджень: лікувальна жувальна гумка, АФІ, інтенсивні підсолоджувачі, суміші АФІ з коригентами.

Для визначення смаку і, як наслідок, коригуючої здатності підсолоджувачів у лікарському препараті було використано органолептичні методи оцінки смаку за допомогою числових індексів за О. І. Тенцовою і за допомогою буквених і числових індексів за І. А. Єгоровим [1, 10].

Органолептичний метод оцінки коригентів, запропонований О. І. Тенцовою, дає змогу вивести числовий індекс смаку. Групою добровольців із 20-ти осіб оцінюється смак досліджуваних зразків, враховуючи показники: «солодкість» (1 – несолодкий, 5 – дуже солодкий), «наявність присмаку» (1 – відсутній, 5 – присутній сильний), «характер післясмаку» (1 – неприємний, 5 – дуже приємний), «сумісність смаків коригента і лікарської речовини» (1 – несумісний, 5 – сумісний), «смак у цілому» (1 – неприємний, 5 – приємний). З отриманих даних виводять індекс смаку як середньоарифметичне значення від усіх показників [1, 10].

Метод оцінки смаку за допомогою буквених і числових індексів (за І. А. Єгоровим) полягає у складанні «формули смаку» для кожного лікарського препарату за допомогою букв і цифр. Смакові відчуття умовно позначаються великими літерами: «К» – кислий, «О» – солодкий, «Г» – гіркий, «С» – солоний. Передбачено визна-

чення присмаків, тобто відтінків основного смаку, таких як «кисло-солодкий» (КО), «гірко-кисло-солодкий» (ГКО) і таке інше, де перша буква вказує на переважаючий смак. Порогові смакові відчуття за методом І. А. Єгорова позначаються індексом 1 – позбавлений смаку, еталоном яких є вода очищена. Індексом 2 відзначаються слабкі смакові відтінки. Для їх визначення готують еталонні розчини для 4 смаків: Г2 – 0,0002% водний розчин хініну гідрохлориду; К2 – 0,02% водний розчин лимонної кислоти; С2 – 0,1% водний розчин натрію хлориду і О2 – 0,38% розчин сахарози. Індекс 3 вказує на нормальну інтенсивність смаку, звичну для людини у повсякденному житті; 4 – перенасичений смак, що спричинює роздратування [1].

Кристалографічні властивості вивчали за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus-Academy» (Італія) при збільшенні окуляра у 60 разів, оснащеного камерою ScopeTek. Обробку фотографій здійснювали у програмі Scope Photo (version 3.0.12.498).

Результати дослідження та обговорення

Під час дослідження коригуючої здатності обраних інтенсивних підсолоджувачів враховували не тільки основний смак і його інтенсивність, а й сумісність смаку коригента зі смаком субстанції, ступінь маскуванню смаку АФІ смаком коригента, наявність і тривалість післясмаку, наявність охолоджуючого ефекту і смак у цілому при жуванні ЛЖГ. Більш високий числовий індекс свідчить про кращий маскуючий потенціал коригента. Отримані результати наведено в таблиці.

Згідно з отриманими результатами, всі зразки, за винятком № 5, мали коригуючу здатність і подібний кисло-солодкий смак. Однак не всі з них мали тривалий час солодкого післясмаку, що дуже важливо для цієї лікарської форми, оскільки рекомендований час жування стоматологічної лікувальної жувальної гумки становить 5–7 хв [11]. Найвищі числові показники мали зразки № 4, № 6 і № 7.

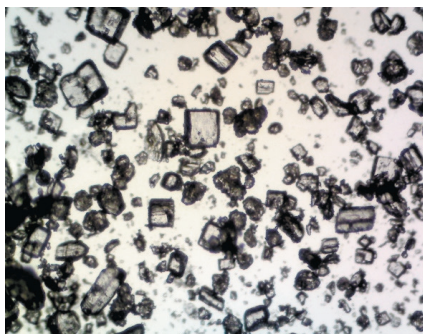
Т а б л и ц я

Результати визначення смаку зразків лікувальної жувальної гумки з різними інтенсивними підсолоджувачами

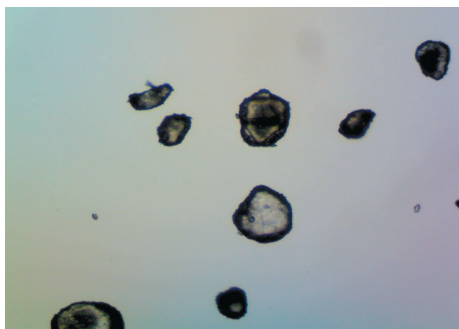
№ складу	Оцінка основного смаку	Формула смаку	Загальний смак / тривалість післясмаку
1 (контроль)	2,10 ± 0,10	КЗО2	кисло-слабосолодкий / 1 ± 0,5 хв
2	3,40 ± 0,12	КЗО2	кисло-слабосолодкий / 2 ± 0,5 хв
3	4,10 ± 0,10	КЗО3	кисло-солодкий / 4 ± 1 хв
4	4,70 ± 0,10	КЗО3	освіжаючий кисло-солодкий / 4 ± 1 хв
5	1,55 ± 0,15	Г2К3	слабогірко-кислий смак з металевим присмаком / 1 ± 0,5 хв
6	4,80 ± 0,10	КЗО4	інтенсивний кисло-солодкий з приторним солодким присмаком / 6 ± 1 хв
7	4,95 ± 0,05	КЗО3	інтенсивний кисло-солодкий з приємним солодким присмаком / 7 ± 1 хв

Відомо, що лікувальну жувальну гумку з використанням композиції Health in Gum отримують пресуванням на звичайній таблетковій машині [7]. Оскільки одним з основних фізико-хімічних параметрів, що впливають на однорідність дозування і якість одержуваної таблетки, є форма і розмір частинок порошку, з метою обґрунту-

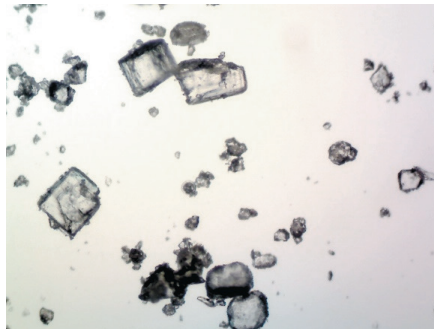
вання методу отримання жувальної гумки нами було здійснено кристалографічний аналіз суміші АФІ з додаванням різних інтенсивних підсолоджувачів. Результати наведено на рисунку.



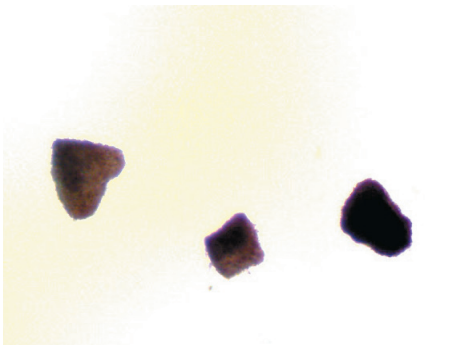
№ 1 – суміш АФІ (лізоцима г/хл + аскорбінова к-та)



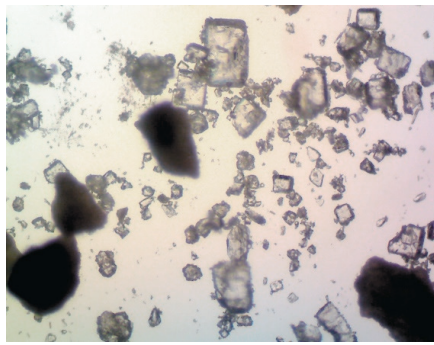
№ 2, а – ацесульфам калію



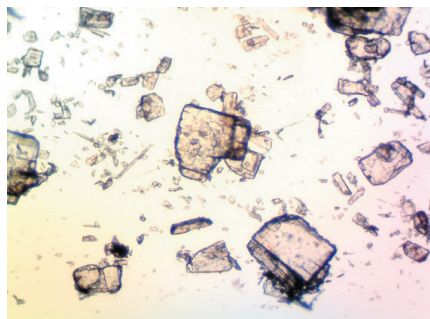
№ 2, б – суміш АФІ з ацесульфамом калію



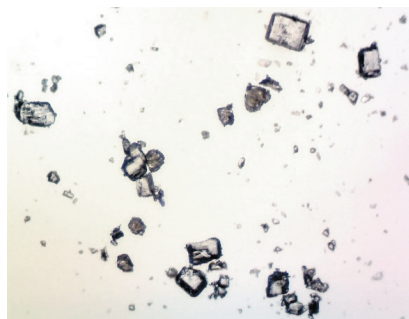
№ 3, а – аспартам



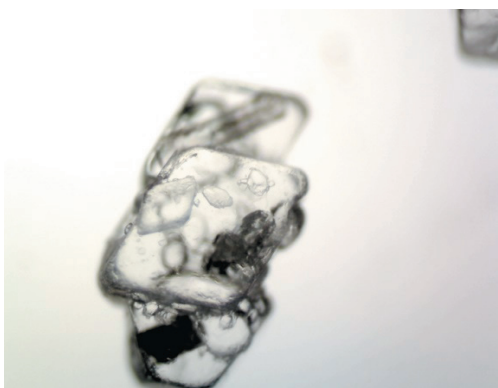
№ 3, б – суміш АФІ з аспартамом



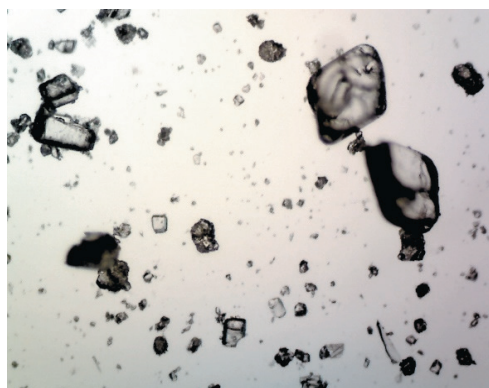
№ 4, а – циклакат натрію



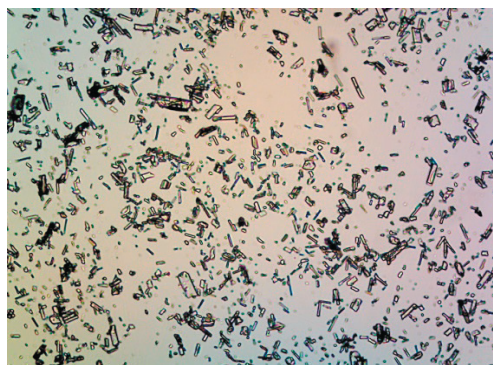
№ 4, б – суміш АФІ з циклакатом натрію



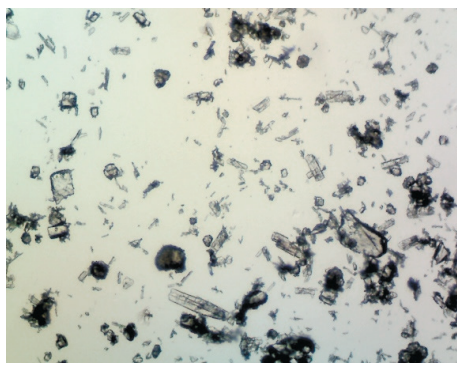
№ 5, а – сахарин натрію



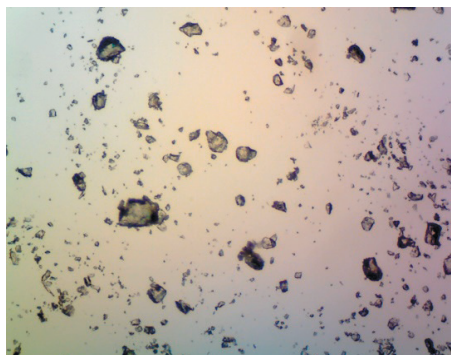
№ 5, б – суміш АФІ з сахарином натрію



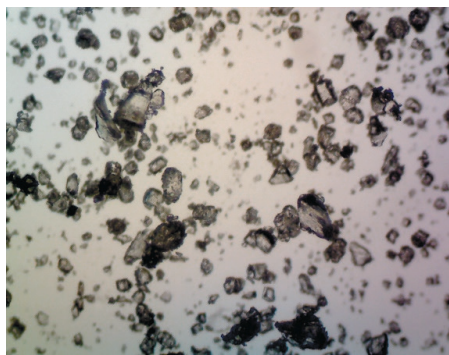
№ 6, а – стевія



№ 6, б – суміш АФІ зі стевією



№ 7, а – сукралоза



№ 7, б – суміш АФІ з сукралозою

Рис. Кристалографічний аналіз інтенсивних підсолоджувачів (а) і їх сумішей з АФІ (б)

Як випливає з рисунку (№ 1), суміш АФІ є неоднорідною системою з частинками, що мають різний фактор форми – від 0 до 1. У полі зору спостерігаються частинки аскорбінової кислоти з розміром 1,0–1,3 мкм, прозорі, з гладкою поверхнею, нерівними краями і уламками. На відміну від лізоциму гідрохлориду, який має розмір частинок від 0,2 до 0,5 мкм, округлої форми, з шорсткою поверхнею, спостерігається агломерація частинок і неоднорідний розподіл у полі зору.

Аналіз фотографій інтенсивних підсолоджувачів (рисунок, № 2, а–№ 7, а) свідчить, що вони різні за розміром, фактором форми і розподілом у полі зору. Зменшен-

ня розмірів із 3 мкм до 0,05 мкм спостерігається в ряду: сахарину натрію > цикламату натрію > ацесульфаму калію > аспартаму > сукралози > стевії. За фактором форми сахарин натрію, цикламат натрію, ацесульфам калію і аспартам можна віднести до частинок, наближених до ізодіаметричних. Однак у зразку з цикламатом натрію спостерігається полідисперсність за рахунок великої кількості дрібних частинок (уламків) із розміром від 0,1 до 1,0 мкм. Зразок стевії містить частинки анізодіаметричної форми з фактором форми 0,2; частинки прозорі, їхній розмір знаходиться в інтервалі 0,03–1,0 мкм. Зразок сукралози містить частинки, розмір яких від 0,01 до 1,0 мкм, що дає змогу віднести його до полідисперсного порошку; частинки мають невизначену форму, прозорі, неоднорідні по ширині.

Подальшим етапом було дослідження характеру взаємодії частинок підсолоджувача з активними компонентами препарату, що розробляють (рисунок, № 2, б–№ 7, б). Отримані результати свідчать, що зразки з ацесульфамом калію, аспартамом, сахарином натрію і цикламатом натрію є полідисперсними системами з різномірними за своїм складом і розміром частинками. Аналіз фактора форми і лінійного розміру видимих у полі зору частинок дає змогу зробити висновок про можливе розшарування досліджуваних зразків у процесі одержання твердої лікарської форми. Розмір частинок у зразках коливається від 0,1 до 1,5 мкм. Зразки зі стевією і сукралозою мають у своєму складі частинки, розмір яких знаходиться у межах 0,1–0,5 мкм, що свідчить про їхню монодисперсність. Характер розташування частинок у полі зору дає змогу припустити можливість застосування методу прямого пресування при отриманні ЛЖГ. Під час порівняння фотографій АФІ з досліджуваними зразками можна зробити висновок, що за зовнішнім виглядом, розміром і формою найбільш наближений зразок з сукралозою. Цей зразок за рахунок взаємодії активних компонентів і підсолоджувача здатен нівелювати нерівності поверхні та країв частинок, що, у свою чергу, підвищує фактор форми і буде сприяти утворенню більш структурованої системи.

Таким чином, результати кристалографічного аналізу дають змогу зробити висновок про спосіб отримання ЛЖГ залежно від використовуваного інтенсивного підсолоджувача. Для надання оптимальних технологічних властивостей таблетуемій суміші на основі аспартаму, сахарину натрію, цикламату натрію, ацесульфаму калію раціонально використовувати технологію попередньої грануляції. Встановлені кристалографічні характеристики таблеткових сумішей зі стевією та сукралозою дають змогу прогнозувати одержання ЛЖГ належної якості з використанням методу прямого пресування. Враховуючи комплекс одержаних результатів, з усіх досліджуваних інтенсивних підсолоджувачів найкращі коригуючі та фізико-хімічні характеристики має сукралоза.

Перспективою дослідження є вибір смакових добавок та ароматизаторів, які є невід'ємними компонентами жувальних гумок, визначення їх концентрації і оптимального способу введення до складу ЛЖГ, що розробляється.

В и с н о в к и

1. Для оцінки визначення смакових характеристик стоматологічної лікувальної жувальної гумки з використанням різних інтенсивних підсолоджувачів застосовували методи Тенцової О. І. та Єгорова І. А., засновані на залученні добровольців. У результаті проведених досліджень обрано сукралозу як оптимальний інтенсивний підсолоджувач та визначена її раціональна концентрація.

2. Шляхом проведення мікроскопічного аналізу сумішей АФІ з досліджуваними інтенсивними підсолоджувачами спрогнозовано можливі методи одержання твердої лікарської форми, що розробляється, – метод прямого пресування або використання попередньої грануляції.

Список використаної літератури

1. *Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б.* Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 4 (13). – С. 64–73.
2. *Маслій Ю. С., Рубан О. А., Ольховська А. Б.* Маркетинговий аналіз асортименту лікувальних жувальних гумок на сучасному фармацевтичному ринку // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2017. – Вип. 27. – С. 286–298.
3. *Abolfazl Aslani, Farnaz Rostami.* Medicated chewing gum, a novel drug delivery system // Journal of research in medical sciences. – 2015. – V. 20, N 4. – P. 403–411.
4. Маскировка вкуса горьких субстанций в прессованной жевательной резинке // Фармацевтическая отрасль. – 2017. – № 2 (61). – С. 92–94.
5. *Кузнецов А. В., Шевченко А. М., Кузнецова Л. С. и др.* Задачи и основы формирования вкуса таблетированных лекарственных препаратов // Совр. пробл. науки и образования (электронный научный журнал). – 2015. – № 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22305>.
6. Альтернативные подсластители в обстановке высоких цен на сахар // Inter. sugar organization. Mecas. London. – 2012. – Т. 12 (02). – 60 с.
7. *Кузнецов А. В., Кузнецов А. А.* Корригенты вкуса в производстве лекарственных препаратов // Фармация. – 2011. – № 2. – С. 53–56.
8. *Sharma D., Kumar D., Singh M. et al.* Taste masking technologies: a novel approach for the improvement of the organoleptic property of pharmaceutical active substance // International research journal of pharmacy. – 2012. – V. 3, N 4. – P. 108–116.
9. *Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Пятигорская Н. В., Ямбикова О. М.* Принципы коррекции вкуса пероральных гелей с синтетическими лекарственными веществами // Фармация и фармакология. – 2015. – № 4 (11). – С. 15–20.
10. *Belmar J., Ribé M.* Eye on excipients. Health in Gum by Cafosa. – Barcelona, Spain, 2013.
11. *Солецкая А. Д.* Перспективы применения лизоцима при производстве мясных продуктов // Харчова наука і технологія. – 2013. – №2 (23). – С. 64–67.
12. Витамин С (Аскорбиновая кислота). URL: <http://www.calorizator.ru/vitamin/c>
13. *Маслій Ю. С., Рубан О. А.* Жувальна гумка – оптимальна лікарська форма для профілактики та лікування стоматологічних захворювань // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23, Кн. 4. – С. 504–511.

References

1. *Anurova M. N., Bahrushina E. O., Demina N. B.* Problemyi korrektsii organolepticheskikh svoystv lekarstvennykh preparatov // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. – 2015. – № 4 (13). – S. 64–73.
2. *Maslii Yu. S., Ruban O. A., Olkhovska A. B.* Marketynhovyi analiz asortymentu likuvalnykh zhuvalnykh humok na suchasnomu farmatsevtichnomu rynku // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka. – 2017. – Vyp. 27. – S. 286–298.
3. *Abolfazl Aslani, Farnaz Rostami.* Medicated chewing gum, a novel drug delivery system // Journal of research in medical sciences. – 2015. – V. 20, N 4. – P. 403–411.
4. Maskirovka vkusa gorkih substantsiy v pressovannoy zhevatelnoy rezinke // Farmatsevticheskaya otrasl. – 2017. – № 2 (61). – S. 92–94.
5. *Kuznetsov A. V., Shevchenko A. M., Kuznetsova L. S. u dr.* Zadachi i osnovyi formirovaniya vkusa tabletirovannykh lekarstvennykh preparatov // Sovremennyye problemyi nauki i obrazovaniya (elektronnyiy nauchnyiy zhurnal). – 2015. – № 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22305>

6. Alternativnyie podslastiteli v obstanovke vyisokih tsen na sahar // International sugar organization. Mecas. London. – 2012. – Т. 12 (02). – 60 s.
7. *Kuznetsov A. V., Kuznetsov A. A.* Korrigentyi vkusa v proizvodstve lekarstvennyih preparatov // Farmatsiya. – 2011. – № 2. – S. 53–56.
8. *Sharma D., Kumar D., Singh M. et al.* Taste masking technologies: a novel approach for the improvement of the organoleptic property of pharmaceutical active substance // Inter. research j. pharmacy. – 2012. – V. 3, N 4. – P. 108–116.
9. *Anurova M. N., Bahrushina E. O., Pyatigorskaya N. V., Yambikova O. M.* Printsipyi korrektsii vkusa peroralnyih geley s sinteticheskimi lekarstvennyimi veschestvami // Farmatsiya i farmakologiya. – 2015. – № 4 (11). – S. 15–20.
10. *Belmar J., Ribé M.* Eye on excipients. Health in Gum by Cafosa. – Barcelona, Spain, 2013.
11. *Soletskaya A. D.* Perspektivyi primeneniya lizotsima pri proizvodstve myasnyih produktov // Kharchova nauka i tekhnolohiia. – 2013. – № 2 (23). – S. 64–67.
12. Vitamin C (Askorbinovaya kislota). URL: <http://www.calorizator.ru/vitamin/c>
13. *Maslii Yu. S., Ruban O. A.* Zhuvalna humka – optimalna likarska forma dlia profilaktyky ta likuvannia stomatolohichnykh zakhvoriuvan // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka. – 2014. – Vyp. 23, Kn. 4. – S. 504–511.

Надійшла до редакції 1 червня 2018 р.
Прийнято до друку 23 листопада 2018 р.

Ю. С. Маслій (<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>),
О. А. Рубан (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),
І. В. Ковалевська (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИБІР ІНТЕНСИВНОГО ПІДСОЛОДЖУВАЧА У СКЛАДІ ЛІКУВАЛЬНОЇ ЖУВАЛЬНОЇ ГУМКИ, ЩО РОЗРОБЛЯЄТЬСЯ

Ключові слова: лікувальна жувальна гумка, інтенсивні підсолоджувачі, методи оцінки смаку, мікроскопічний аналіз

А Н О Т А Ц І Я

Враховуючи простоту і зручність застосування, останнім часом все більшої уваги заслуговують лікувальні жувальні гумки (ЛЖГ), що відіграють роль оральної системи доставки ліків. Оскільки цей продукт залишається в ротовій порожнині більш тривалий час порівняно з іншими оральними лікарськими засобами, смак є однією з характерних особливостей ЛЖГ. Відомо, що одним із способів виправлення та маскування смаку лікарських засобів є додавання інтенсивних підсолоджувачів, які не тільки впливають на смакові характеристики готового продукту, але й здатні впливати на фізико-хімічні та технологічні властивості активних компонентів.

Метою роботи став вибір оптимального інтенсивного підсолоджувача у складі стоматологічної ЛЖГ, що розробляється, з лізоцима гідрохлоридом та аскорбінової кислотою.

Як коригенти нами були досліджені природні і синтетичні інтенсивні підсолоджувачі: ацесульфам калію, аспартам, цикламат натрію, сахарин натрію, стевія та сукралоза. Вибір коригентів було проведено з використанням органолептичних методів оцінки смаку за допомогою числових індексів за О. І. Тенцової та за допомогою буквених і числових індексів за І. А. Єгоровим, а також шляхом дослідження кристалографічних властивостей інтенсивних підсолоджувачів та їх сумішей з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ).

Згідно з отриманими результатами, всі композиції, за винятком зразка з сахарином натрію, мали коригуючу здатність і подібний кисло-солодкий смак. Однак не всі з них мали тривалий час солодкого післясмаку, що дуже важливо для цієї лікарської форми. Найвищі числові показники мали зразки ЛЖГ із цикламом натрію, стевією та сукралозою. Шляхом проведення мікроскопічного аналізу сумішей АФІ з досліджуваними інтенсивними підсолоджувачами спрогнозовано можливі методи одержання твердої лікарської форми, що розробляється, – метод прямого пресування або використання попередньої грануляції.

Проведені дослідження будуть використані у подальшій роботі з розроблення складу та технології стоматологічних лікувальних жувальних гумок. Однак, враховуючи комплекс одержаних результатів, з усіх досліджуваних інтенсивних підсолоджувачів найкращі коригуючі та фізико-хімічні характеристики має сукралоза.

Ю. С. Маслий (<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>),

Е. А. Рубан (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),

И. В. Ковалевская (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ВЫБОР ИНТЕНСИВНОГО ПОДСЛАСТИТЕЛЯ В СОСТАВЕ РАЗРАБАТЫВАЕМОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ

Ключевые слова: лечебная жевательная резинка, интенсивные подсластители, методы оценки вкуса, микроскопический анализ

А Н Н О Т А Ц И Я

Учитывая простоту и удобство применения, в последнее время все большего внимания заслуживают лечебные жевательные резинки, играющие роль оральной системы доставки лекарств. Так как этот продукт остается в ротовой полости в течение более длительного времени по сравнению с другими оральными лекарственными средствами, вкус является одной из характерных особенностей лечебной жевательной резинки. Известно, что одним из способов исправления и маскировки вкуса лекарственных средств является добавление интенсивных подсластителей, которые не только влияют на вкусовые характеристики готового продукта, но и способны влиять на физико-химические и технологические свойства активных компонентов.

Целью работы стал выбор оптимального интенсивного подсластителя в составе разрабатываемой стоматологической лечебной жевательной резинки с лизоцима гидрохлоридом и аскорбиновой кислотой.

В качестве корригентов были исследованы природные и синтетические интенсивные подсластители: ацесульфам калия, аспартам, цикламам натрия, сахарин натрия, стевия и сукралоза. Выбор корригентов был проведен с использованием органолептических методов оценки вкуса с помощью числовых индексов по А. И. Тенцовой и с помощью буквенных и числовых индексов по И. А. Егорову, а также путем исследования кристаллографических свойств интенсивных подсластителей и их смесей с активными фармацевтическими ингредиентами.

Согласно полученным результатам, все композиции, за исключением образца с сахарином натрия, обладали корригирующей способностью и имели подобный кисло-сладкий вкус. Однако не все из них имели продолжительное время сладкого послевкуся, что очень важно для этой лекарственной формы. Наивысшими числовыми показателями обладали образцы лечебной жевательной резинки с цикламом натрия, стевией и сукралозой. Путем проведения микроскопического анализа смесей активных фармацевтических ингредиентов с исследуемыми интенсивными

подсластителями спрогнозированы возможные методы получения разрабатываемой твердой лекарственной формы – метод прямого прессования или использование предварительной грануляции. Учитывая комплекс полученных результатов, из всех исследуемых интенсивных подсластителей наилучшими корригирующими и физико-химическими характеристиками обладает сукралоза.

Yu. S. Maslii (<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>),
O. A. Ruban (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),
I. V. Kovalevska (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

THE CHOICE OF INTENSE SWEETENER IN THE COMPOSITION OF MEDICATED CHEWING GUM UNDER DEVELOPMENT

Key words: medicated chewing gum, intense sweeteners, methods for assessing taste, microscopic analysis

A B S T R A C T

Considering the simplicity and ease of use, in recent years, more and more attention deserves medicated chewing gum (MCG), which plays the role of oral drug delivery system. Since this product remains in the oral cavity for a longer time than other oral medicines, the taste is one of the important features of the MCG. It is known, that one of the ways to correct and mask the taste of medicines is the addition of intense sweeteners, which not only affect the taste characteristics of the ready product, but also can influence the physico-chemical and technological properties of the active components.

The aim of this work was the selection of the optimal intensive sweetener in the developed dental MCG with lysozyme hydrochloride and ascorbic acid.

As natural flavourers, we studied natural and synthetic intensive sweeteners: potassium acesulfame, aspartame, sodium cyclamate, sodium saccharin, stevia and sucralose. The choice of flavouring agents was carried out using organoleptic methods for evaluating the taste with the help of numerical indexes by A. I. Tentsova and use of alphabetic and numerical indexes by I. A. Yegorov, and also by studying the crystallographic properties of intense sweeteners and their mixtures with active pharmaceutical ingredients.

According to the obtained results, all compositions, except for the sample with sodium saccharin, had a corrective property and had a similar sweet-sour taste. However, not all of them had a long sweet aftertaste, which is very important for this dosage form. The highest numerical indices were samples of MCG with sodium cyclamate, stevia and sucralose. By conducting a microscopic analysis of mixtures of active pharmaceutical ingredients with the investigated intense sweeteners were predicted possible methods of obtaining the developed solid dosage form – the method of direct compression or the use of preliminary granulation. Taking into account the complex of the obtained results, sucralose has the best correcting and physico-chemical characteristics of all the investigated intense sweeteners.

Електронна адреса для листування з авторами: julia.masliy@gmail.com

(Маслій Ю. С.)

Л. Л. ДАВТЯН¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>), д-р фарм. наук, проф.,
О. П. ШМАТЕНКО² (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>), д-р фарм. наук, проф.,
В. О. ТАРАСЕНКО² (<https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>), канд. фарм. наук, доцент,
О. М. ВЛАСЕНКО² (<https://orcid.org/0000-0001-8362-2021>), д-р мед. наук, проф.,
Г. В. ОСЬОДЛО² (<https://orcid.org/0000-0001-7563-8090>), д-р мед. наук, проф.,
Н. М. ОРЛОВА¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1444-7287>), д-р мед. наук, проф.

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Українська військово-медична академія, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ КРЕМУ З МІРАМІСТИНОМ, АНЕСТЕЗИНОМ І СО₂ ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ключові слова: мікробіологічна чистота, поживне середовище, тест-штам,
лікарський засіб, крем, мірамістин, анестезин, СО₂ екстракт ромашки

L. L. DAVTIAN¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),
O. P. SHMATENKO² (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),
V. A. TARASENKO² (<https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>),
O. M. VLASENKO² (<https://orcid.org/0000-0001-8362-2021>),
G. V. OSEDLO² (<https://orcid.org/0000-0001-7563-8090>),
N. M. ORLOVA¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1444-7287>)

¹ Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

² Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

STUDY OF MICROBIOLOGICAL PURITY WITH MYRAMISTIN, ANESTHEZINE AND CO₂ CHAMOMILE EXTRACT FOR USE IN SURGICAL PRACTICE

Key words: microbiological purity; nutrient medium; test strain; drug; cream; miramistin;
anesthesin; CO₂ chamomile extract

Процес виробництва лікарського засобу (ЛЗ) має виключати можливі причини мікробної контамінації. Мікробіологічна чистота, що регламентується ДФУ, є важливим показником гарантії якості готової продукції. Тому біофармацевтичні дослідження в аспекті встановлення показника «мікробіологічна чистота» є необхідними з метою регулювання тих факторів, що заздалегідь впливають на якість ЛЗ [1–3].

З метою випробування мікробіологічної чистоти опрацьованого м'якого лікарського засобу (МЛЗ) визначали кількість живих анаеробів (бактерії і гриби), а також присутність патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів: *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, гриби роду *Candida*, *Aspergillus*.

Дослідження показника «мікробіологічна чистота» проводили на кафедрі імунології і мікробіології ХМАПО під керівництвом проф. Бірюкової С. В. згідно з вимогами ДФУ.

Матеріали та методи дослідження

Під час проведення експериментальних досліджень авторами використані активні фармацевтичні інгредієнти – СО₂ екстракт ромашки, анестезин, мірамістин, емульгатори, вода, гідрофільні неводні розчинники [4], емульсійні основи, розроблений крем [5–8, 10].

Метою нашої роботи було проведення біологічних досліджень антибактеріальної, протизапальної та знеболювальної дії розробленого крему з мірамістином, анестезином і СО₂ екстрактом ромашки за показником «мікробіологічна чистота» (МБЧ) відповідно до вимог ДФУ [9, 10].

Визначення показника МБЧ проводили як безпосередньо після виготовлення лікарської форми (ЛФ), так і в процесі її зберігання – в природних умовах (на момент дослідження ЛФ витримана 3 роки зберігання), при двох температурних режимах: +2–+8 °С, +18–+25 °С.

Для проведення випробувань препарату на МБЧ використовували тіогліколеве напіврідке середовище, рідке середовище Сабуро, тверді поживні середовища: живильний агар, середовище Сабуро, а також середовище Чистовича, кров'яний агар на основі живильного агару та середовище Ендо, що відповідали вимогам ДФУ.

Перед дослідженням на МБЧ проводили випробування на відповідність ростових властивостей живильних середовищ. Живильні середовища інокулювали невеликою кількістю відповідних тест-штамів мікроорганізмів (10–10² колонієутворюючих (КУО) одиниць на мл середовища – КУО/мл).

Для тестування використовували робочі суспензії мікроорганізмів відповідно до вимог ДФУ [5], які вирощували кожний окремо на відповідному поживному середовищі. Тест-штами грибів вирощували на поверхні Сабуро-декстрозного агару (без додавання антибіотика) за температури 20–25 °С. На живильному агарі вирощували – *Ps. aeruginosa* і *B. subtilis*, на Чистовича – *St. aureus*. Тест-штами бактерій *E. coli* вирощували на живильному агарі та середовищі Ендо за температури 30–35 °С протягом 18–24 год. Тест-штам мікроорганізму *C. albicans* вирощували упродовж 48 год, тест-штам мікроорганізму *A. brasiliensis* – 5–7 діб. Тіогліколеве середовище витримували в термостаті за температури 35 °С три доби.

Поживні середовища відповідали за ростовими, інгібіторними, індикативними властивостями та витримували випробування на стерильність відповідно до вимог ДФУ (табл. 1).

Т а б л и ц я 1

Ростові властивості поживних середовищ

Тест-мікроорганізми	Живильні середовища	Умови культивування		Висновки
		температура, °С	тривалість, год	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Чистовича	35	24–72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Ендо	35	24–72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Сосво-казеїновий агар	35	24–72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Сосво-казеїновий агар	35	24–72	Морфологія колоній та клітин типова
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	Сабуро	25	24–120	Морфологія колоній та клітин типова
X	Тіогліколеве середовище для контролю стерильності	35	24–72	Зростання мікроорганізмів відсутнє

П р и м і т к а: X – мікроорганізми не засівали.

Дані табл. 1 свідчать, що всі культури мікроорганізмів відповідали таксономічному штаму, а морфологія колоній при культивуванні на середовищах і морфологія клітин

при мікроскопії була типовою. Тіогліколеве середовище відповідало вимогам на стерильність – зростання мікроорганізмів відсутнє, а середовище прозоре. Перелік та призначення тест-мікроорганізмів наведено у табл. 2.

Обов'язковим етапом поведених досліджень була перевірка придатності методики визначення загального числа бактерій та грибів [9].

Перевірку придатності методики визначення загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) проводили відповідно до вимог ДФУ.

Т а б л и ц я 2

Тест-мікроорганізми, використані для перевірки придатності методики

Тест-мікроорганізм	Номер штаму	Придатність методики випробування
<i>Bacillus subtilis</i>	АТСС 6633	На загальне число аеробних мікроорганізмів
<i>Staphylococcus aureus</i>	АТСС 6538	На загальне число аеробних мікроорганізмів та випробування на окремі види мікроорганізмів
<i>Escherichia coli</i>	АТСС 25922	На загальне число аеробних мікроорганізмів та випробування на окремі види мікроорганізмів
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	АТСС 9027	На загальне число аеробних мікроорганізмів та випробування на окремі види мікроорганізмів
<i>Candida albicans</i>	АТСС 10231	На загальне число аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	АТСС 16404	На загальне число аеробних мікроорганізмів і дріжджових та плісневих грибів

Кількісне визначення КУО тест-мікроорганізмів у суспензіях проводили методом висівання у чашки Петрі з соєво-казеїновим агаром (СКА) для ТАМС та з Сабуро-декстрозним агаром (СДА) для ТУМС.

Для верифікації умов випробування проводили негативний контрольний дослід, використовуючи для висівання у живильні середовища стерильний розчинник. Інкубували посіви згідно з вимогами ДФУ, підраховували число колоній на кожній чашці Петрі, визначали середнє арифметичне значення числа колоній.

Дослідження проводили на п'яти серіях (по п'ять зразків у кожній). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Дані в таблицях наведено у вигляді $x \pm SE$, де x – середнє значення показника, SE – стандартна похибка. Результати вважались статистично достовірними за $P < 0,05$ [11].

Результати дослідження та обговорення

Для перевірки придатності методики визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) готували випробовуваний зразок препарату у розведенні 1:10 та 1:100 по п'ять зразків (табл. 3).

Дані таблиці свідчать, що випробовуваний препарат в розведенні 1:10 пригнічує ріст *B. subtilis*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*. В розведенні 1:100 пригнічує ріст *B. subtilis*, *S. aureus*.

**Результати перевірки придатності методики випробування
на загальне число ТАМС і ТУМС**

Назва зразка	Середнє число КУО в 1 мл зразка						
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>		<i>A. brasiliensis</i>	
	СКА	Чистовича	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Розведення 1:10							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ 1:10	0/0	0/0	28/24	58/60	64/63	69/71	71/70
Контрольна суспензія мікроорганізмів	87/93	75/78	56/58	63/62	61/62	72/74	70/73
Негативний конторольний дослід	Ріст відсутній						
Розведення 1:100							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ м/о	43/46	30/36	52/54	60/61	-	68/73	-
Контрольна суспензія мікроорганізмів	87/93	75/78	56/58	63/62	-	72/74	-
Негативний конторольний дослід	Ріст відсутній						

У зв'язку зі зазначеним, із метою усунення антимікробної дії препарату були використані інактиватори у складі фізіологічно-буферного розчину (ФБР): саме 5% – полісорбат-80, 0,5% – соєвий лецитин, 0,1% – гістидин гідрохлорид (табл. 4).

**Оцінка впливу фізіологічно-буферного розчину на антимікробну дію
досліджуваного лікарського засобу**

Назва зразка	Середнє число КУО в 1 мл зразка						
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>		<i>A. brasiliensis</i>	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Розведення 1:10							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ	0/0	0/0	20/22	81/76	83/81	64/60	65/64
Контрольна суспензія мікроорганізмів	92/94	66/68	51/53	83/84	85/81	63/63	66/68
Негативний конторольний дослід	Ріст відсутній						
Розведення 1:100							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ	23/21	13/21	52/48	82/84	-	62/66	-
Контрольна суспензія мікроорганізмів	92/94	66/68	51/53	83/84	-	85/81	-
Негативний конторольний дослід	Ріст відсутній						

Дані таблиці свідчать, що випробовуваний препарат в розведенні 1:10 та 1:100 пригнічує ріст тест-мікроорганізмів *B. subtilis*, *St. aureus* та *Ps. aeruginosa*.

Приведені результати спричинили необхідність вивчення можливості використання для визначення загального числа бактерій методу мембранного фільтрування (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

Перевірка придатності методики випробування на загальне число ТАМС методом мембранного фільтрування

Назва зразка	Число КУО на одному фільтрі						
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>		<i>A. brasiliensis</i>	
	СКА	СКА	СКА	СКА	СДА	СКА	СДА
Розведення 1:10							
Суспензія мікроорганізмів + досліджуваний ЛЗ	69/65	63/59	46/48	55/59	55/56	75/73	80/78
Контрольна суспензія мікроорганізмів	66/68	54/57	43/44	60/64	60/57	81/80	83/81
Негативний контрольний дослід	Ріст відсутній						

Дані таблиці свідчать, що антимікробна дія випробовуваного препарату відносно зазначених тест-штамів бактерій і грибів методом мембранної фільтрації показує, що ріст тест-мікроорганізмів в присутності та відсутності ЛЗ не відрізняється. Випробовувана методика може бути використана для визначення ТАМС та ТУМС.

Наступним етапом досліджень було проведення перевірки придатності методики випробування на окремі види мікроорганізмів (*St. aureus* та *Ps. aeruginosa*).

Підготовку тест-мікроорганізмів проводили методом послідовних кратних розведень суспензії монокультур тест-мікроорганізмів *St. aureus* та *Ps. aeruginosa* у фосфатному буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном, рН 7,0, до концентрації не більше 10³ КУО/мл. Кількісне визначення КУО тест-мікроорганізмів у робочій суспензії проводили методом висівання 0,1 мл суспензії у кожен з двох чашок Петрі з живильним середовищем СКА (табл. 6).

Т а б л и ц я 6

Результати перевірки придатності методики при випробуванні на наявність *St. aureus* і *Ps. aeruginosa*

Тест-мікроорганізм	Наявність росту на середовищах						КУО
	дослід		контроль		негативний контрольний дослід		
	на рідких	на густих	на рідких	на густих	на рідких	на густих	
<i>St. aureus</i>	Розведення 1:10						76/72
	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	
	Розведення 1:50						
	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	
<i>Ps. aeruginosa</i>	Розведення 1:10						57/60
	-/-	-/-	+/+	+/+	-/-	-/-	
	Розведення 1:50						
	-/-	+/-	+/+	+/+	-/-	-/-	

П р и м і т к и: «+» – наявність росту; «-» – відсутність росту.

З метою усунення антимікробної дії препарату було використано метод мембранної фільтрації.

Використовували мембранні фільтри діаметром пор 0,45 мкм фірми MILLIPORE, виробництва Франція. Інкубацію посівів проводили за температури 30–35 °С 18–24 год відповідно до вимог ДФУ. Після закінчення терміну інкубації проводили пересівання на поверхню манітно-сольового агару. Посіви інкубували в термостаті за температури 30–35 °С упродовж 18–72 год (табл. 7).

Т а б л и ц я 7

Результати перевірки придатності методики випробування методом мембранної фільтрації

Тест-мікроорганізм	Наявність росту на середовищах						КУО
	дослід		контроль		негативний контрольний дослід		
	на рідких	на густих	на рідких	на густих	на рідких	на густих	
<i>St. aureus</i>	препарат в розведенні 1:10						72/69
	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	
<i>Ps. aeruginosa</i>	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	65/71

П р и м і т к и: «+» – наявність росту; «-» – відсутність росту.

Результати, наведені в табл. 7, свідчать, що метод мембранної фільтрації усуває антимікробну дію відносно тест-штамів.

Наступним етапом наших досліджень було проведення випробування опрацьованого МЛЗ, який був витриманий в різних умовах зберігання, згідно з розробленими методиками за показником МБЧ.

Визначення загального числа ТАМС і ТУМС проводили таким чином: пропускали через мембранні фільтри по 10 мл підготовленої проби зразка ЛЗ, відмивали п'ятьма порціями по 100 мл 0,9%-го стерильного розчину NaCl, фільтри вміщували на поверхню СКА та СДА. Інкубували в термостаті за температури 30–35 °С упродовж 3–5 діб (для ТАМС) та 20–25 °С упродовж 5–7 діб (для ТУМС).

Випробування на відсутність *St. aureus* і *Ps. aeruginosa* проводили таким чином: пропускали через мембранний фільтр 10 мл підготовленої проби ЛЗ, відмивали п'ятьма порціями по 100 мл 0,9%-го стерильного розчину NaCl. Фільтр вміщували у 100 мл СКБ.

Після закінчення терміну інкубації проводили пересівання на поверхню манітно-сольового агару (*St. aureus*) та на поверхню цетримідного агару (*Ps. aeruginosa*). Посіви інкубували в термостаті за температури 30–35 °С упродовж 18–72 год (табл. 8).

Т а б л и ц я 8

Результати дослідження розробленого крему на мікробіологічну чистоту

Умови та термін зберігання	Крем				
	№ зразка	Загальна кількість			
		ТАМС	ТУМС	<i>St. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
1. Безпосередньо після виготовлення	1	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
2. Зберігання 27 міс в природних умовах					
2.1. за +18 – +25 °С	1а	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні
2.2. за +2 – +8 °С	1б	менше 100	менше 10	Відсутні	Відсутні

Висновки

1. Нормування МБЧ розробленого крему встановлено відповідно до вимог ДФУ як для готових ЛЗ категорії 2.

2. Розроблено методику випробувань опрацьованого крему для вивчення МБЧ. Встановлено, що оптимальним є метод мембранного фільтрування для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій, а для грибів – метод прямого висівання.

Результати експерименту можуть бути використані як основа для розроблення крему з антибактеріальною, протизапальною та анестезуючою дією.

Список використаної літератури

1. *Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P.* An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. – J. Pharmaceutical Sci. – 2016. – V. 105, N 7. – P. 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>

2. *Maisch T.* Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future. *Lasers in Medical Science.* – 2007. – V. 22, N 2. – P. 83–91. <https://doi.org/10.1007/s10103-006-0409-7>

3. *Некрасова Л. С., Свита В. М., Глушкевич Т. Г. та ін.* Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: Метод. вказівки МВ 9.9.5-143-2007. – К.: Офіц. вид., 2007. – 73 с.

4. *Руденко В. В., Власенко І. О., Ващук В. А.* Вивчення осмотичної активності комбінації гідрофільних неводних розчинників для моделювання препарату при лікуванні I фази ранового процесу // *Фармац. журн.* – 2013. – № 1. – С. 46–49.

5. *Chan B. A., Sunting X., Li A. et al.* Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties // *Biopolymers.* – 2017. <https://doi.org/10.1002/bip.23070>

6. *Haag R., Kratz F.* Polymer therapeutics: concepts and applications // *Angewandte Chemie Inter. Edition in English.* – 2006. – V. 45, N 8. – P. 1198–1215. <https://doi.org/10.1002/anie.200502113>

7. *Kadajji V. G., Betageri G. V.* Water soluble polymers for pharmaceutical Applications // *Polymers.* – 2011. – V. 3, N 4. – P. 1972–2009. <https://doi.org/10.3390/polym3041972>

8. *Swarbrick J.* Encyclopedia of pharmaceutical science and technology. – Fourth Edition, Six Volume Set Daseil Marcel Dekker, New York, 2013. ISBN 9781841848198-CAT# H100233.

9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Друге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 775–776.

10. *Scientia Pharmaceutica: Abstracts of 4th Central European Symp. on Pharmaceutical Technology, 23–25 Sep., 2001. – Suppl. 1, Sci. Pharm. 69. – 330 p.*

11. *Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В.* Методы обработки медицинской информации: Уч. пособие. – К.: Вища школа, 2003. – 271 с.

References

1. *Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P.* An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe. – J. Pharmaceutical Sci. – 2016. – V. 105, N 7. – P. 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>

2. *Maisch T.* Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future. *Lasers in Medical Science.* – 2007. – V. 22, N 2. – P. 83–91. <https://doi.org/10.1007/s10103-006-0409-7>

3. *Nekrasova L. S., Svita V. M., Hlushkevich T. G.* Vyznachennya chutlyvosti mikroorhanizmv do antybakterial'nykh preparative. Method. instructions. MB 9.9.5-143-2007. – Kyiv, 2007.

4. *Rudenko V. V., Vlasenko I. O., Vashchuk V. A.* Vyvchennya osmotychnoyi aktyvnosti kombinatsiy hidrofil'nykh nevodnykh rozchynnykiv dly modelyuvannya preparatu, dlya likuvannya I fazy ranovoho protsesu // *Pharmac. J.* – 2013. – N 1. – P. 46–49. ISSN 0367-3057.

5. *Chan B. A., Sunting X., Li A. et al.* Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties // *Biopolymers.* – 2017. <https://doi.org/10.1002/bip.23070>

6. Haag R., Kratz F. Polymer therapeutics: concepts and applications // *Angewandte Chemie Inter. Edition in English*. – 2006. – V. 45, N 8. – P. 1198–1215. <https://doi.org/10.1002/anie.200502113>

7. Kadaji V. G., Betageri G. V. Water soluble polymers for pharmaceutical Applications // *Polymers*. – 2011. – V. 3, N 4. – P. 1972–2009. <https://doi.org/10.3390/polym3041972>

8. Swarbrick J. *Encyclopedia of pharmaceutical science and technology*. – Fourth Edition, Six Volume Set Dassel Marcel Dekker, New York, 2013. ISBN 9781841848198-CAT# H100233.

9. Hryzodub O. I. (ed.), *Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny. DP «Ukrayins'kiy naukoviy farmakopeyniy tsestr yakosti likars'kykh zasobiv»*. – Kharkiv, 2015. – T. 1. – S. 775–776. ISBN 978-966-97390-0-1.

10. *Scientia Pharmaceutica: Abstracts of 4th Central European Symp. on Pharmaceutical Technology*, 23–25 Sep., 2001. – Suppl. 1, *Sci. Pharm.* 69. – 330 s.

11. Mincer O. P., Voronenko Y. V., Vlasov V. V. *Obroblennya klinichnykh i eksperymental'nykh danykh u medytsyni*. – K.: Vishha shkola, 2003. – 271 s. ISBN 966-6420160-7.

Надійшла до редакції 1 грудня 2018 р.

Прийнято до друку 10 грудня 2018 р.

Л. Л. Давтян¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),

О. П. Шматенко² (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),

В. О. Тарасенко² (<https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>),

О. М. Власенко² (<https://orcid.org/0000-0001-8362-2021>),

Г. В. Осьодло² (<https://orcid.org/0000-0001-7563-8090>),

Н. М. Орлова¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1444-7287>)

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Українська військово-медична академія, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ КРЕМУ З МІРАМІСТИНОМ, АНЕСТЕЗИНОМ І СО₂ ЕКСТРАКТОМ РОМАШКИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ключові слова: мікробіологічна чистота, поживне середовище, тест-штам, лікарський засіб, крем, мірамістин, анестезин, СО₂ екстракт ромашки

А Н О Т А Ц І Я

Мікробній контамінації піддаються будь-які готові лікарські форми, в тому числі і м'які лікарські форми. Її причиною може бути мікробне забруднення рослинної лікарської сировини, повітря, виробничих приміщень, обладнання, посуду, води, рук персоналу, загальне недотримання санітарно-епідемічного режиму виробництва і т. д.

Метою роботи було проведення біологічних досліджень розробленого крему з мірамістином, анестезином і СО₂ екстрактом ромашки за показаником «мікробіологічна чистота» відповідно до вимог ДФУ.

Об'єктом дослідження були СО₂ екстракт ромашки, анестезин, мірамістин, емульгатори, розроблений крем.

Кількісне визначення КУО тест-мікроорганізмів у суспензіях проводили методом висівання в чашки Петрі з соєво-казеїновим агаром для бактерій і середовищем Сабуро для грибів.

Дослідження мікробіологічної чистоти досліджуваних зразків крему проводили відповідно до вимог ДФУ 1 вид., п. 5.1.4.. Випробування проводили з використанням методу прямого висівання. Оцінка ступеня мікробного обсіменіння досліджуваних зразків кремів складалася з визначення загального числа аеробних бактерій і грибів в 1,0 г зразка, а також з відсутності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *St. aureus* і *Ps. aeruginosa*.

Для верифікації умов дослідження проводили негативне контрольне дослідження, використовуючи для висівання в живильні середовища стерильний розчинник.

На підставі експериментальних досліджень встановлено, що оптимальним для визначення загального числа життєздатних аеробних бактерій є метод мембранного фільтрування, а для грибів – метод прямого висівання.

У ході проведеного експерименту встановлено, що загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів менше 100, а дріжджових і плісневих грибів менше 10 в 1 г кожного зразка; *St. aureus* і *Ps. aeruginosa* і деяких інших грамнегативних бактерій не визначено, що відповідає вимогам ДФУ.

Л. Л. Давтян¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),
А. П. Шматенко² (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),
В. А. Тарасенко² (<https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>),
О. Н. Власенко² (<https://orcid.org/0000-0001-8362-2021>),
Г. В. Оседло² (<https://orcid.org/0000-0001-7563-8090>),
Н. М. Орлова¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1444-7287>)

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев*

² *Украинская военно-медицинская академия, г. Киев*

ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ КРЕМА С МИРАМИСТИНОМ, АНЕСТЕЗИНОМ И СО₂ ЭКСТРАКТОМ РОМАШКИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: микробиологическая чистота, питательная среда, тест-штамм, лекарственное средство, крем, мирамистин, анестезин, СО₂ экстракт ромашки

А Н Н О Т А Ц И Я

Микробной контаминации подвергаются любые готовые лекарственные формы, в том числе и мягкие лекарственные формы. Ее причиной может быть микробное загрязнение растительного лекарственного сырья, воздуха, производственных помещений, оборудования, посуды, воды, рук персонала, общее несоблюдение санитарно-эпидемического режима производства и т. п.

Целью работы было проведение биологических исследований разработанного крема с мирамистином, анестезином и СО₂ экстрактом ромашки по показателю «микробиологическая чистота» в соответствии с требованиями ГФУ.

Объектом исследования были СО₂ экстракт ромашки, анестезин, мирамистин, эмульгаторы, разработанный крем.

Количественное определение КУО тест-микроорганизмов в суспензиях проводили методом висевания в чашки Петри с соево-казеиновым агаром для бактерий и средой Сабуро для грибов.

Исследования микробиологической чистоты образцов крема проводили в соответствии с требованиями ГФУ 1 изд., п. 5.1.4.. Испытания проводили с использованием метода прямого высевания. Оценка степени микробного обсеменения исследуемых образцов кремов состояла в определении общего числа аэробных бактерий и грибов в 1,0 г образца, а также отсутствия бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*.

Для верификации условий исследования проводили негативное контрольное исследование, используя для висевания на питательные среды стерильный растворитель.

На основании экспериментальных исследований установлено, что оптимальным для определения общего числа жизнеспособных аэробных бактерий есть метод мембранного фильтрования, а для грибов – метод прямого висевания.

В ходе проведенного эксперимента установлено, что общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов меньше 100, а дрожжевых и плесневых грибов меньше 10 в 1 г каждого образца; *St. aureus* и *Ps. aeruginosa* и некоторых других грамотрицательных бактерий не определено, что соответствует требованиям Государственной Фармакопеи Украины.

L. L. Davtian¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),
O. P. Shmatenko² (<https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>),
V. A. Tarasenko² (<https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>),
O. M. Vlasenko² (<https://orcid.org/0000-0001-8362-2021>),
G. V. Osedlo² (<https://orcid.org/0000-0001-7563-8090>),
N. M. Orlova¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1444-7287>)

¹ *Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv*

² *Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv*

STUDY OF MICROBIOLOGICAL PURITY WITH MYRAMISTIN, ANESTHEZINE AND CO₂ CHAMOMILE EXTRACT FOR USE IN SURGICAL PRACTICE

Key words: microbiological purity; nutrient medium; test strain; drug; cream; miramistin; anesthesin; CO₂ chamomile extract

A B S T R A C T

Any finished dosage forms, including soft dosage forms, are subject to microbial contamination. It can be caused by microbial contamination of plant-based medicinal raw materials, air, industrial premises, equipment, utensils, water, personnel's hands, general non-compliance with the sanitary and epidemic regime of production, etc.

The aim of the study was to conduct a biological study of the developed cream with Miramistin, anesthesin and CO₂ chamomile extract in terms of "microbiological purity" in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The object of the study was CO₂ chamomile extract, anesthesin, miramistin, emulsifiers, the developed cream.

Quantitative determination of the colony forming units of test microorganisms in suspensions was carried out by hanging in Petri dishes with soybean casein agar for bacteria and Saburo medium for fungi.

Studies of the microbiological purity of the investigated samples of the cream were carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine 1 ed., Paragraph 5.1.4.. Tests were performed using the direct sowing method. The assessment of the degree of microbial contamination of the investigated creams samples consisted of determining the total number of aerobic bacteria and fungi in 1.0 g of the sample, as well as the absence of bacteria of the family *Enterobacteriaceae*, *St. aureus* and *Ps. aeruginosa*.

To verify the study conditions, a negative control study was performed using a sterile solvent for hanging on nutrient media.

On the basis of experimental studies, it was found that the optimum method is membrane filtration for determining the total number of viable aerobic bacteria, and for fungi, the direct hanging method.

In the course of the experiment, it was established that the total number of viable aerobic microorganisms is less than 100, and yeast and mold fungi are less than 10 per 1 g of each sample; *St. aureus* and *Ps. aeruginosa* and some other gram-negative bacteria are not defined, which meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Електронна адреса для листування з авторами: vikatarasenko83@ukr.net

(Тарасенко В.О.)

N. Ya. GOLOVENKO¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),

V. B. LARIONOV¹ (0000-0003-2678-4264),

A. S. REDER² (<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>),

I. P. VALIVODZ'¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7465-7089>)

¹ *Bogatskii Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences, Odesa*

² *SLC «INTERCHEM», Odesa*

INHIBITION OF 4-AMINOPYRIDINE-INDUCED SEIZURES IN MICE BY A NOVEL 3-SUBSTITUTED 1,4-BENZODIAZEPINE

Key words: propoxazepam, 4-aminopyridine, anticonvulsive action, potassium channels

М. Я. ГОЛОВЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>), акад. НАМН України, д-р біол.

наук, проф., В. Б. ЛАРІОНОВ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>), д-р біол. наук,

А. С. РЕДЕР² (<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>), канд. хім. наук, ст. наук. співроб.,

І. П. ВАЛІВОДЗЬ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7465-7089>)

¹ *Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса*

² *ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса*

ГАЛЬМУВАННЯ СУДОМ, СПРИЧИНЕНИХ 4-АМІНОПІРИДИНОМ У МИШЕЙ, НОВИМ 3-ЗАМІЩЕНИМ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНОМ

Ключові слова: пропоксазепам, 4-амінопіридин, протисудомна дія, калієві канали

The epilepsies constitute a family of disorders characterized by spontaneous disturbances in the normal electrical activity of the brain associated with changes in behavior (seizures). Both the electrical and the behavioral aspect of seizures can be quite variable and complex, even in a single patient. Seizures can be induced by a variety of pathologic conditions, including acquired injuries and genetic abnormalities [1].

Therapy with antiepileptic drugs (AEDs) remains the mainstay of treatment of patients with epilepsy. Most clinically significant AEDs have their principal actions on four classes of ion channels, the central currency of membrane excitability: these include chloride channels associated with inhibitory GABA_A receptors, ligand-gated sodium and calcium channels associated with inotropic excitatory glutamate receptors (NMDA, N-methyl-D-aspartate; AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), kainate; voltage-dependent sodium channels and voltage-dependent calcium channels). More recently, AED development also has targeted both pre- and postsynaptic membrane-bound receptors and enzymes involved in neurotransmitter metabolism [2].

A novel 3-substituted 1,4-benzodiazepines, 7-bromo-5-(*o*-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one (propoxazepam), has been found to have a potent anticonvulsant effect in models of chemically (picrotoxin, pentylenetetrazol, strychnine, bemegride) and maximal electroshock-induced seizures [3–5].

Propoxazepam had shown high activity on the model of GABA-deficient thiosemicarbazide-induced convulsions [6]. On the basis of dose–effect curves, using comparative quantile analysis for chemoconvulsants with different action mechanisms, we showed different stages of interaction of propoxazepam with GABA and glycine receptors under *in vivo* conditions.

A radio-ligand binding assay [7] on rat membranes to determine the target receptor of propoxazepam showed that substance had a strong affinity for the central benzodiazepine binding site of GABA_A – receptor (GABA-R). Calculations have shown that GABA-shift for propoxazepam is 1.9, which allows it to regard it as full GABA-R agonist.

Using the method of molecular docking we showed [8] that there are several binding sites of propoxazepam to the part of GABA-R with the complexes formation energy from -78.64 to -85.29 kcal/mol. The largest contribution to the complex formation is carried out by the remnants of polar amino acids (serine, asparagine, methionine and arginine), which create a polar binding subcenter). For individual conformers, aromatic amino acids, preferably phenylalanine (Phe-31 and Ala-135 – hydrophobic binding subcenter), play a significant role.

Therefore, the aim of this study was to investigate the anticonvulsant effects of propoxazepam on 4-aminopyridine-induced seizures in mice for better understanding the propoxazepam`s antiepileptic profile and action mechanisms.

Methods

All experimental procedures with animals (white outbred mice of both sexes) were conducted in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, Used for Experimental and Other Scientific Purposes» in accordance with the Directive of the Council of the European Union 86/609 of the EU of November 24 1986.

To determine the propoxazepam anticonvulsive action on the model of 4-aminopyridine (4-AP) – induced seizures the chemoconvulsant was injected subcutaneously (at dose 10.3 mg/kg, LD₉₇ for mice) 30 min followed by intraperitoneal propoxazepam administrations (at doses 20, 28, 40, 60 and 80 mg/kg). The anticonvulsive action value was estimated as relative quantity of animals survived 2 hours after chemoconvulsant injection). The following indices have also been recorded – time and the quantity of myoclonic and tonic convulsions as well as total time to the lethal effect. The data are represented as first-third quartile, median (maximal, minimal value). Significance level of differences was made on the base of non-parametric Mann-Whitney U-criteria [9].

Results and Discussion

Aminopyridines have been used as standard reference compounds in a variety of studies involving the functions and properties of K1 channels (Kv1). These compounds have been classically used as blockers of Kv1 efflux and conductance in a number of physiological preparations from both central and peripheral tissues [10]. The stimulation effects of 4-AP on neurotransmitter release have been reported for norepinephrine, dopamine, gamma-aminobutyric acid and glutamate.

Paying attention to the fact diazepam (as well as propoxazepam being the 1.4-benzodiazepine derivative) inhibits the onset of tonic-clonic seizures caused by 4-aminopyridine (4-AP) and death of mice [11] it is expedient to investigate its protective effect on this model. This makes it possible to characterize the possible role of propoxazepam in the modulation of the function of voltage dependent potassium channels.

In our studies, the «dose–effect» curve of the protective effect of propoxazepam on the 4-AP-induced model of convulsion has a S-shaped shape, but even at high propoxazepam doses (80 mg/kg) 100% effect is not reached. This is similar to propoxazepam anticonvulsive action in the strychnine-induced seizures model [4] and may also indicate that the anticonvulsant effect of the test compound is not receptor-agonistic, but through the different mediatory systems, the effectiveness of the interaction between which determines the maximal effect achieved. However, the slope of the curve (s) is 1.15, which corresponds to the receptor mechanism of interaction with the effect increasing within wide doses range (approximately 1.0 per log scale). The propoxazepam average effective dose for this test

was 37.3 ± 7.9 mg/kg, which is almost twice that of strychnine (16.4 ± 6.1 mg/kg) and also indicates that it has no significant effect directly to this type of receptor. For a real antagonist of GABA-R picrotoxin, this value is 1.67 ± 0.09 mg/kg [4]. Based on the anticonvulsive effect value in this test, it can be concluded that propoxazepam does not exhibit direct and pronounced action on potassium channels that are blocked by the 4-AP.

However, different indicators of 4-AP-induced seizures against the background of propoxazepam administration (Fig. 1, *A*) demonstrate slight antagonistic interactions between these compounds. In the whole range of doses used, the latency time of myoclonic seizures development (an indicator of the beginning of the destabilization development in the central nervous system) does not show statistically significant differences from the control values (Mann-Whitney U-criteria) and is within 5–7 minutes (only at a dose of 60 mg/kg taking a high value).

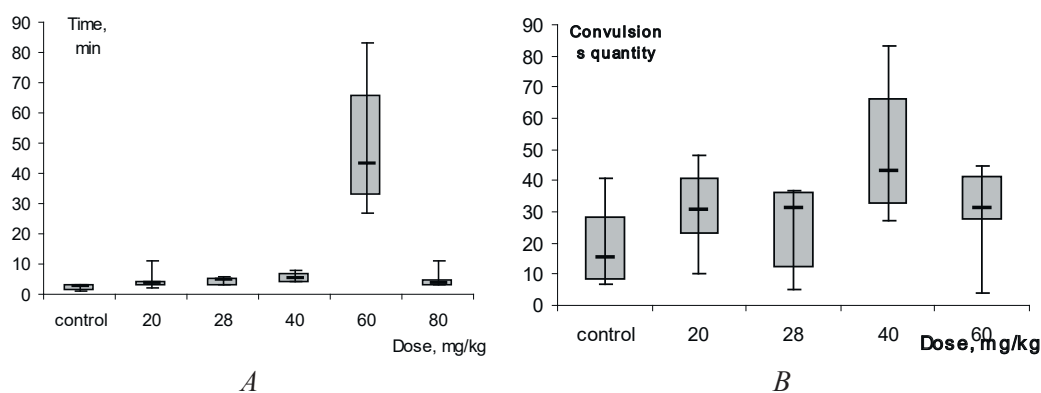


Fig. 1. Change of latency time of myoclonic seizures (*A*) and their number (*B*) development in mice after 4-AP injection (10.3 mg/kg) after previous propoxazepam administration in different doses (first–third quartile, median (minimum, maximum value))

Also there is has statistically significant difference in the number of episodes of myoclonic seizures (Fig. 1, *B*), although there is a tendency for a small increase in their number with an increase in the dose of propoxazepam. It should be noted that the balance between episodes of myoclonic and tonic seizures reflects the rate and intensity of development and generalization of the excitatory process in the CNS. Rapid suppression of inhibitory processes leads to the fact that the myoclonic component is practically not registered in the structure of convulsive attack (for example, when strychnine is used as a seizure agent) and a partial increase in the number of myoclonic seizures with an increase in the dose of propoxazepam may be due to activation of the actual GABA-ergic system. The absence of direct antagonism between propoxazepam and 4-AP at the level of potassium channels is also indicated by the development of the tonic component of convulsive attack. Thus, at almost all doses administered the latent time of myoclonic seizures development (as an indicator of the beginning of the development of uncontrolled destabilization in the central nervous system) did not undergo statistically significant differences. A similar process is observed in the analysis of paroxysmal activity parameters, which is manifested in a partial increase in the time of development of tonic seizures (Fig. 2, *A*) and a significant increase in their number (Fig. 2, *B*).

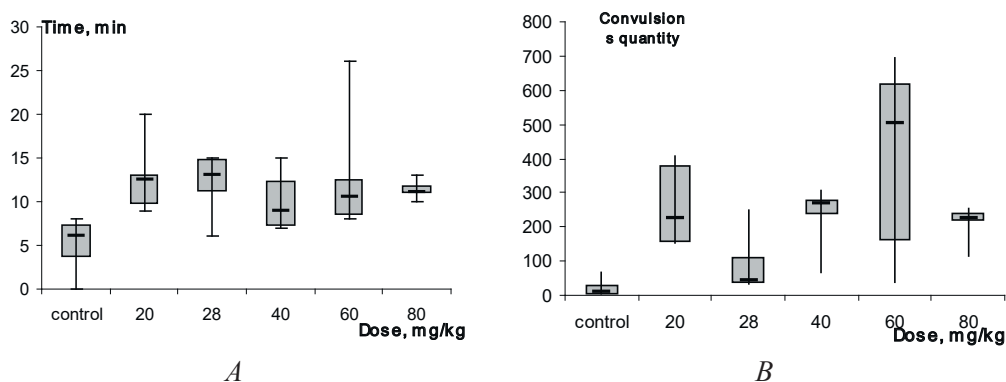


Fig. 2. Change in tonic seizures latency time (A) and their quantity (B) in mice after 4-AP injection (10.3 mg/kg) after previous propoxazepam administration in different doses (first–third quartile, median (minimum, maximum value))

In animals of the control group the tonic seizures development quickly leads to a lethal effect by blocking respiratory muscles, while with propoxazepam increasing dose the CNS ability to control these processes increases. As a result not only the seizures onset time widens (with simultaneous increase of tonic seizures latency time and their quantity) but also their quantity, since the specific frequency of the paroxysmal activity foci remains unchanged with the longer period of their manifestations.

However, as previously suggested, since propoxazepam does not exhibit direct antagonism with 4-AP at the level of potassium channels, its protective effect is manifested at doses that are significantly higher than those in tests using GABA-R antagonists (pen-tylenetetrazol and picrotoxin). Also, as a result, the increase of total lifetime of animals (the onset of a lethal effect after the administration of a seizure-inducing agent) has a hyperbolic shape – reaches the maximum value at a dose increase (~ 30–35 min) with the simultaneous narrowing of the experimental values range (Fig 3, A). The possible explanation is that during this time there is a complete absorption of the seizure agent from the injection site, the maximum blockade of the inhibitory processes in the central nervous system and, accordingly, the propagation of uncontrolled excitation with subsequent lethal effect.

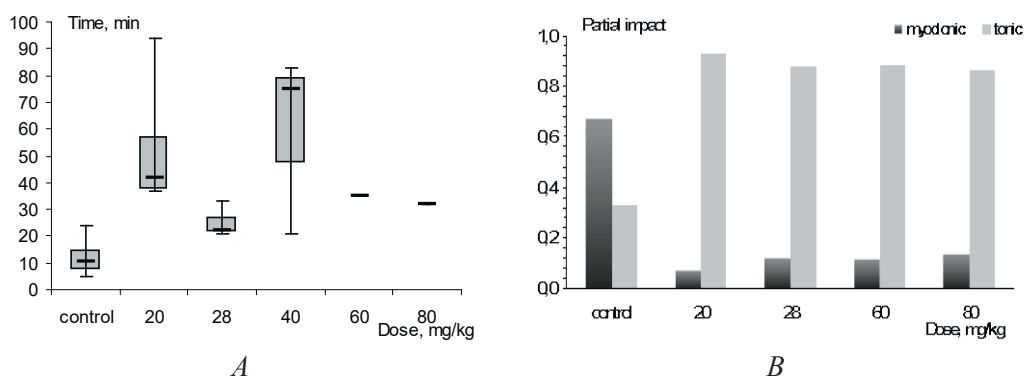


Fig. 3. Change of life duration of mice (A), and the contribution of individual components of the seizures to the general structure of convulsive attack (B) after the 4-AP injection (10.3 mg/kg) after previous propoxazepam administration at different doses

Conclusion

Thus, on the models of 4-AP-induced convulsions (a blocker of fast potentially dependent potassium channels), propoxazepam shows moderate activity ($ED_{50} = 37.3 \pm 7.9$ mg/kg). Even at high doses (80 mg/kg) its anticonvulsant effect did not reach 100%, indicating no possible component of the antagonistic interaction with 4-AP at the receptor level.

The number of myoclonic seizures and the myoclonic/tonic convulsions development latency time do not show statistically significant differences in comparison with the control animals. On the contrary, the number (and percentage representation) of tonic seizures in the general paroxysmal attack increases. The possible explanation for this is the inhibitory effect of propoxazepam, which is mainly is carried out through GABA-ergic mechanisms. The total lifetime of animals (the onset of a lethal effect after the administration of the seizure-inducing agent) has a hyperbolically reaches the maximum values in 30–35 minutes in a dose-increasing condition.

References

1. Jefferys J. Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures // Seizure. – 2010. – N 19. – P. 638–646.
2. Jong M. Rho, Raman Sankar. Progress in epilepsy. Research the pharmacologic basis of antiepileptic drug action // Epilepsia. – 1999. – N 40. – P. 1471–1483.
3. Golovenko M. Ya., Larionov V. B., Reder A. S., Valivodz I. P., Mykhailova T. V. Antagonism of GABAA-receptor complex allosteric modulators – propoxazepam and beme-gridee, possessing affinity to different macromolecule subunits // Med. clin. chemistry. – 2018. – V. 20, N 2. – P. 18–26.
4. Golovenko N. Ya., Larionov V. B., Reder A. S., and Valivodz`I. P. An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and glycine receptors // Neurochem. J. – 2017. – V. 11, N 4. – P. 302–308.
5. Larionov V. B., Reder A. S., Golovenko N. Ya., Valivodz`I. P. Propoxazepam antiepileptic efficacy on the maximal electroshock model // Pharmacol. Drug Toxicol. – 2017. – N 53. – P. 47–53.
6. Golovenko M. Ya., Reder A. S., Larionov V. B., Balivodz`I. P. Propoxazepam influence on thiosemicarbazide-induced GABA-deficient seizures development in mice // Clin. Pharmacy. – 2017. – V. 21, N 2. – P. 34–40.
7. Golovenko N. Ya., Larionov V. B., Andronati S. A., Valivodz`I. P., Yurpalova T. A. Pharmacodynamic analysis of propoxazepam interaction with GABA-benzodiazepine-receptor-ionophore complex // Neurophysiol. – 2018. – N 50. – P. 2–10.
8. Larionov V., Golovenko N., Reder S., Valivodz`I. Propoxazepam conformation and its orientation in the GABA_A-receptor binding site // Ukr. Biopharmac. J. – 2018. – N 54. – P. 10–17.
9. Urbach V. U. Statistical analysis in biological and medical research. – M.: Medicine, 1975. – 297 p.
10. Medina-Ceja L., Morales-Villagrarn A., Tapia R. Action of 4-aminopyridine on extracellular amino acids in hippocampus and entorhinal cortex: a dual microdialysis and electroencephalographic study in awake rats // Brain Res. Bull. – 2000. – V. 53. – P. 255–262.
11. Yamaguchi S., Rogawski M. A. Effects of anticonvulsant drugs on 4-aminopyridine-induced excretion in mice // Epilepsy Res. – 1992. – N 11. – P. 9–16.

Надійшла до редакції 14 листопада 2018 р.

Прийнято до друку 3 грудня 2018 р.

М. Я. Головенко ¹(<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),
В. Б. Ларіонов ¹(<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>),
А. С. Редер ²(<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>),
І. П. Валиводзь ¹(<https://orcid.org/0000-0001-7465-7089>)

¹ *Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса*

² *ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса*

ГАЛЬМУВАННЯ СУДОМ, СПРИЧИНЕНИХ 4-АМІНОПІРИДИНОМ У МИШЕЙ, НОВИМ 3-ЗАМЩЕНИМ 1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНОМ

Ключові слова: пропоксазепам, 4-амінопіридин, протисудомна дія, калієві канали
А Н О Т А Ц І Я

Поліmodalність фармакологічної дії притаманна деяким з вискоєфективних протіепілептичних засобів та зумовлює можливість їх застосування при патогенетично споріднених станах. Вплив на гальмівні медіаторні системи у мозку визначає можливість поєднання у їхньому фармакологічному спектрі дії протіепілептичної, анальгетичної (антинейропатичної) та інших видів активності.

Метою роботи була оцінка протисудомної дії 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-ону (пропоксазепам) на моделі судом, спричинених 4-амінопіридином (4-АП), та характеристика його можливої участі в модуляції функції потенціал-залежних калієвих каналів.

4-АП (10,3 мг/кг, підшкірно) вводили через 30 хв після внутрішньоочеревинного ведення різних доз пропоксазепаму (20, 28, 40, 60 та 80 мг/кг) і оцінювали кількість і час настання різних типів судом.

Встановлено, що на цій моделі пропоксазепам виявляв помірну активність ($ED_{50} = 37,3 \pm 7,9$ мг/кг). Навіть за високих доз (80 мг/кг) досліджуваної сполуки протисудомна дія не досягала 100%. Кількість міоклонічних судом і латентний час їх розвитку не зазнають статистично значущих відмінностей порівняно з показниками тварин контрольної групи. Навпаки, підвищується кількість (і процентна репрезентація) тонічних судом у загальному судомному нападі, що зумовлено можливою гальмівною дією пропоксазепаму, яка реалізується переважно через ГАМК-ергічні механізми.

Н. Я. Головенко ¹(<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),
В. Б. Ларионов ¹(<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>),
А. С. Редер ²(<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>),
И. П. Валиводзь ¹(<https://orcid.org/0000-0001-7465-7089>)

¹ *Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, г. Одесса*

² *ОДО «ИНТЕРХИМ», г. Одесса*

ИНГИБИРОВАНИЕ СУДОРОВ, ВЫЗВАННЫХ 4-АМИНОПИРИМИДИНОМ У МЫШЕЙ, НОВЫМ 3-ЗАМЕЩЕННЫМ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИНОМ

Ключевые слова: пропоксазепам, 4-аминопиридин, протисудорожное действие, калиевые каналы

А Н Н О Т А Ц І Я

Полиmodalность фармакологического действия свойственна некоторым высокоэффективным противосудорожным средствам и обуславливает возможность их использования при патогенетически родственных состояниях. Влияние на тормозные медиаторные системы в мозге определяет возможность объединения в фармакологическом спектре противосудорожной, анальгетической (антинейропатической) и других видов активности.

Целью работы была оценка противосудорожного действия 7-бром-5-(о-хлорфенил)-3-пропокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он (пропоксазепам) на модели острых миоклонических судорог, вызванных 4-аминопиридином (4-АП), и характеристика его возможного участия в модуляции функции потенциал-зависимых калиевых каналов.

4-АП (10,3 мг/кг, подкожно) вводили через 30 мин после внутривентриального введения разных доз пропоксазепам и оценивали количество и время наступления различных типов судорог.

Установлено, что на этой модели пропоксазепам проявлял умеренную активность ($ED_{50} = 37,3 \pm 7,9$ мг/кг). Даже при высоких дозах (80 мг/кг) исследуемого соединения противосудорожное действие не достигало 100%. Количество миоклонических судорог и латентное время их развития не претерпевают статистически значимых отличий по сравнению с животными контрольной группы. Наоборот, повышается количество (и процентная репрезентация) тонических судорог в общем судорожном приступе, что обусловлено возможным тормозным действием пропоксазепам, реализующегося преимущественно через ГАМК-эргические механизмы.

N. Ya. Golovenko ¹(<https://orcid.org/0000-0003-1485-128X>),

V. B. Larionov ¹(<https://orcid.org/0000-0003-2678-4264>),

A. S. Reder ²(<https://orcid.org/0000-0002-1801-8378>),

I. P. Valivodz' ¹(<https://orcid.org/0000-0001-7465-7089>)

¹*Bogatskii Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences, Odesa*

²*SLC «INTERCHEM», Odesa*

INHIBITION OF 4-AMINOPYRIDINE-INDUCED SEIZURES IN MICE BY A NOVEL 3-SUBSTITUTED 1,4-BENZODIAZEPINE

Key words: propoxazepam, 4-aminopyridine, anticonvulsive action, potassium channels
A B S T R A C T

Some of highly effective antiepileptic substances share the polymodal pharmacological action which determines the possibility of their use for treatment of pathogenetically similar diseases. Inhibitory mediator systems influence for example, suggests the combination in the pharmacological spectrum such actions as antiepileptic, analgesic (antineuropathic) and other actions.

The aim of the study was evaluation of anticonvulsant effect of 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-3-propoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one (propoxazepam) on the model of 4-aminopyridine (4-AP) – induced myoclonic seizures and characterization of its possible participation in modulation of the function of voltage-dependent potassium channels.

4-AP (10.3 mg/kg, subcutaneously) was administered 30 minutes after intraperitoneal administration of propoxazepam different doses (20, 28, 40, 60 and 80 mg/kg) and the time and quantity of myoclonic and tonic convulsions as well as total time to the lethal effect were evaluated.

It was found that in this model, propoxazepam possess moderate activity ($ED_{50} = 37,3 \pm 7.9$ mg/kg) Even at high doses (80 mg/kg) of the test compound, anticonvulsive action did not reach 100%. The quantity of myoclonic seizures and the latency time of their onset have no statistically significant differences in comparison with the data of animals of the control group. On the contrary, the number (and percentage representation) of tonic convulsions in the common seizure episode increased, which is due to the possible inhibitory effect of propoxazepam, which is carried out primarily through GABA-ergic mechanisms.

Електронна адреса для листування з авторами: lvb_78@ukr.net (Ларионов В. Б.)

С. О. СОЛОВІЙОВ (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), канд. біол. наук, доцент,

І. В. ДЗЮБЛИК (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), д-р мед. наук, проф.

В. В. ТРОХИМЧУК (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>), д-р фарм. наук, проф.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

БІОІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РОТАВІРУСНИХ**ВАКЦИН**

Ключові слова: ротавірусна інфекція, генотип, вакцина, біоінформатика

S. O. SOLOVIOV (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

I. V. DZIUBLYK (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),

V. V. TROKHIMCHUK (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

BIOINFORMATION ANALYSIS OF ROTAVIRUS VACCINE EFFICIENCY

Key words: rotavirus infection, genotype, vaccine, bioinformatics

Проблема глобального поширення гострих кишкових інфекцій (ГКІ) на сьогодні залишається актуальною [1], оскільки вони займають одне з провідних місць серед інфекційних захворювань, поступаючи за частотою лише грипу та гострим респіраторним захворюванням [2, 3]. Низка досліджень свідчить, що саме віруси спричинюють від 25 до 60% випадків ГКІ, серед яких ротавірусам належить провідна роль у структурі дитячих ГКІ вірусної етіології [4]. За даними дослідження «Глобальний тягар захворювань» у 2015 р., ротавірусна інфекція (РВІ) залишається провідною причиною захворюваності та смертності у віці до п'яти років, незважаючи на зменшення кількості випадків госпіталізації, пов'язаних з діареєю та смертю

[5, 6]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ вакцинація проти РВІ має бути включена до національної програми імунізації [7–10]. У календарі профілактичних щеплень (наказ МОЗ України № 947 від 18. 05. 2018 р.) вакцинація проти РВІ віднесена до рекомендованих щеплень, очікуваною метою якої є зменшення кількості важких випадків РВІ серед дітей п'ятирічного віку. У зв'язку з різноманіттям циркулюючих генотипів ротавірусів актуальним залишається питання ефективності вакцинопрофілактики РВІ з огляду на динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ в часі.

Метою дослідження було моделювання динаміки молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ та проведення біоінформаційного аналізу ефективності ротавірусної вакцини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом аналізу стали результати молекулярно-епідеміологічних досліджень РВІ з 2007 по 2015 рр. у м. Києві [11]. Проводили аналіз молекулярно-генетичного спектра збудників та визначали частки ротавірусів різних генотипів у загальній циркуляції збудника, що групували відповідно до різних ступенів гомології з вакцинним штамом G1P [8], а саме: збігались за G- та P-генотипами; збігались тільки за одним із G- або P-генотипом; не збігались за жодним із генотипів. Прогнозування динаміки генотипового спектра здійснювали за допомогою марківської моделі, яка передбачала заміщення з часом часток молекулярно-генетичного спектра ротавірусів іншими відповідно до гомології з вакцинним штамом: гомологія за обома G- та P-генотипами,

гомологія за G-генотипом, гомологія за P-генотипом, відсутня гомологія за обома G- та P-генотипами (рис. 1) [12].

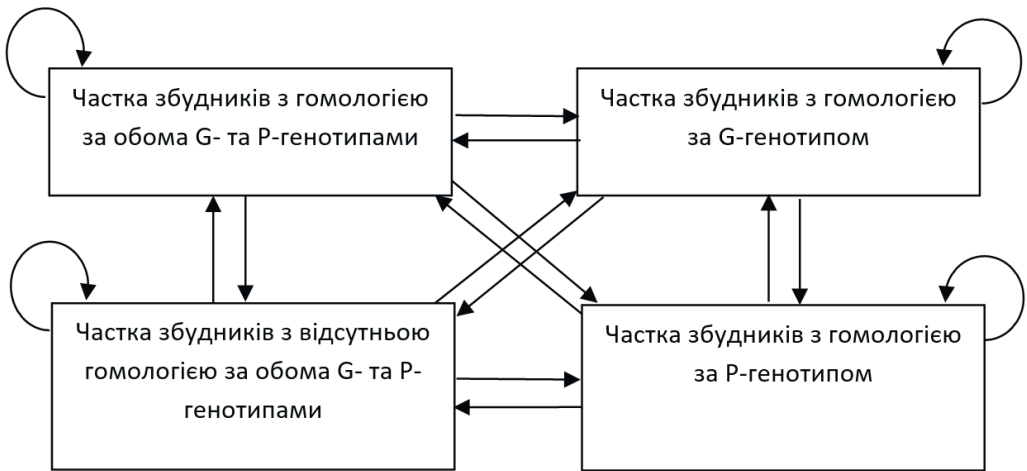


Рис. 1. Модель динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму

Метод розрахунку ефективності ротавірусної вакцини ґрунтувався на даних клінічних спостережень ефективності вакцини, де було показано різний ступінь її ефективності проти важкого гастроентериту, спричиненого ротавірусами з різними генотипами [13]. Частки кожної групи в загальній циркуляції генотипів (w_j) приймалися як ваги ступеню гомології стосовно вакцинного штаму, а ефективність вакцини проти штамів певної групи гомології (v_j) була отримана з даних клінічних спостережень. Повну генотип-специфічну ефективність ротавірусної вакцини розраховували за формулою (1) як суму добутків ефективності вакцини щодо групи штамів певної гомології на відповідну частку цієї групи в загальній циркуляції збудника:

$$w = \sum_{j=1}^N w_j \cdot v_j \quad (1)$$

Результати дослідження та обговорення

На рис. 2. наведено динаміку часток ротавірусів різних генотипів у загальній циркуляції збудника, що згруповані відповідно до різних ступенів гомології з вакцинним штамом (за даними [11]).

На основі таких даних було побудовано марківську модель динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів, а матриця ймовірностей переходів такої моделі (табл.) була визначена за допомогою функції Аналізу рішень в Microsoft Excel, за умови, що побудовані на основі математичної моделі криві розподілів молекулярно-генетичного спектра ротавірусів (рис. 3) будуть якнайкраще відповідати спостережним (рис. 2).

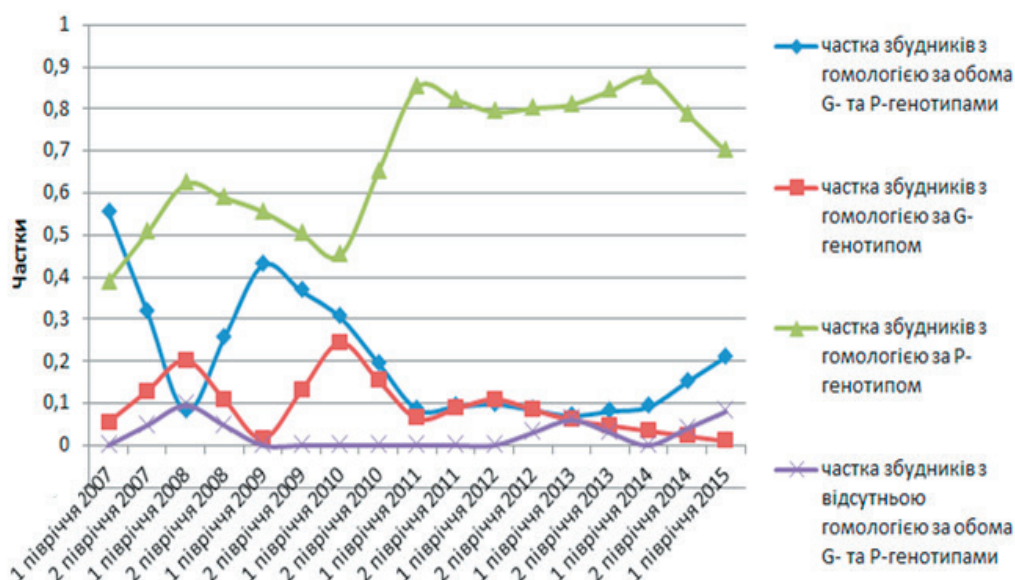


Рис. 2. Динаміка розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві (за даними [11])

Таблиця
Матриця переходів моделі динаміки генетичного спектра ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму (м. Київ)

	Частка збудників із гомологією за обома G- та P-генотипами	Частка збудників із гомологією за G-генотипом	Частка збудників із гомологією за P-генотипом	Частка збудників із відсутньою гомологією за обома G- та P-генотипами
Частка збудників із гомологією за обома G- та P-генотипами	0,378617	0,155105	0,05272555	0,119266
Частка збудників із гомологією за G-генотипом	0,375628	0,230379	0,03159175	0,240693
Частка збудників із гомологією за P-генотипом	0,115635	0,610436	0,9156827	0,477145
Частка збудників із відсутньою гомологією за обома G- та P-генотипами	0,130121	0,00408	0	0,162895

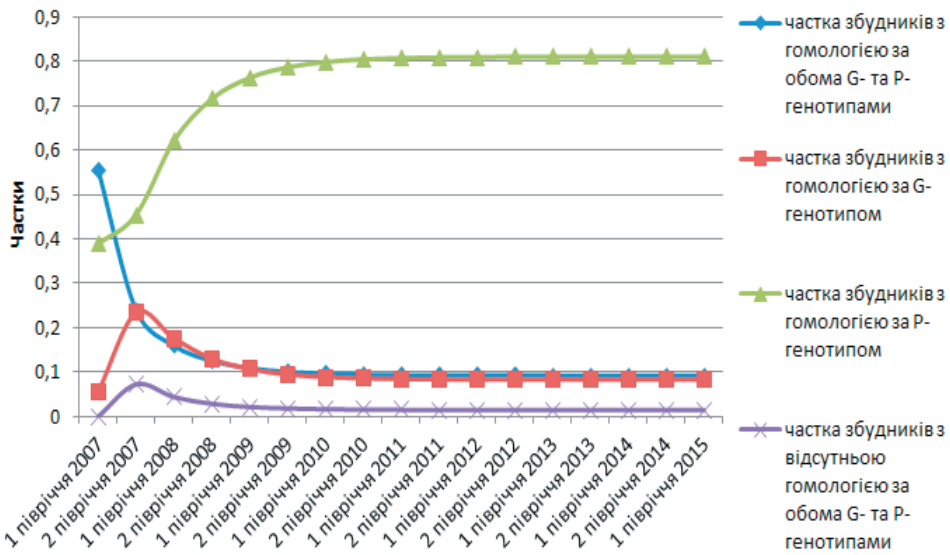


Рис. 3. Динаміка розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві (за побудованою моделлю)

Результати аналізу на основі побудованих кривих розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві та з використанням формули 1 показали, що незважаючи на спостережну динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ, очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини буде сталою зі значенням 0,835 або 83,5% проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari > 11 балів (рис. 4).

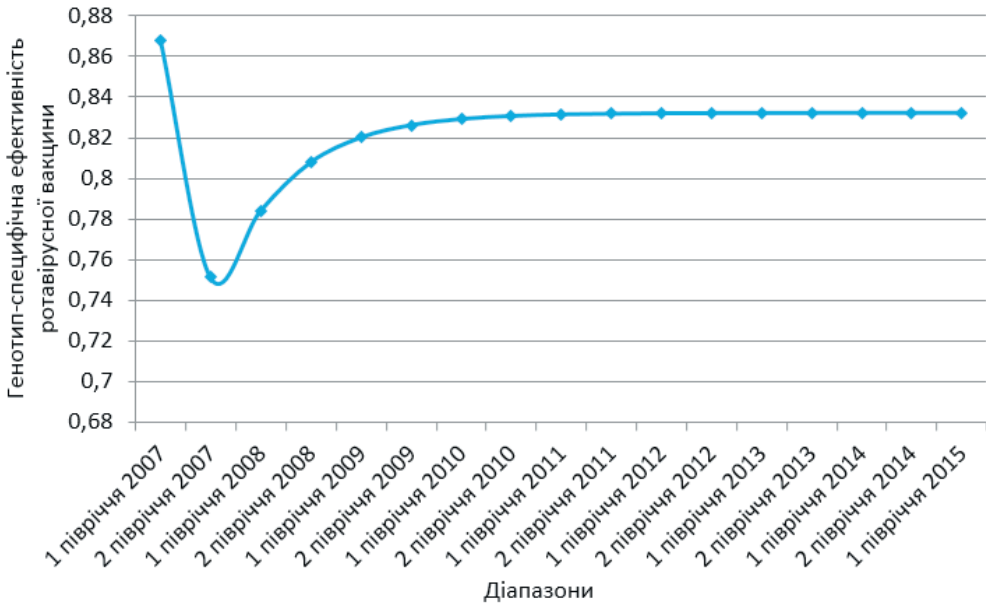


Рис. 4. Очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини (за даними молекулярно-епідеміологічних досліджень по м. Києву)

Результати аналізу виявилися зіставними ефективності ротавірусної вакцини для м. Києва, яка була визначена в попередніх дослідженнях – 0,841 проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari > 11 балів [14].

В и с н о в к и

1. Запропоновано математичну модель для прогнозування динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів з огляду на гомологію генотипів збудників РВІ по відношенню до вакцинного штаму.
2. За літературними даними молекулярно-епідеміологічних досліджень ротавірусів в м. Києві визначено параметри запропонованої математичної моделі, а на її основі – динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ.
3. З використанням математичного моделювання визначено очікувану генотип-специфічну ефективність ротавірусної вакцини на прикладі м. Києва.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. *Покровский В. И., Брико Н. И.* Инфекционные болезни в эпоху глобализации // Вестник РАМН. – 2010. – № 11. – С. 6–11.
2. *Сергеевич В. И.* Острые кишечные инфекции. Проявления эпидемического процесса // Врач. – 2013. – № 9. – С. 18–20.
3. *Шилов Г. Ю., Смирнова Е. А.* Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации, США и странах Евросоюза // Пищевая промышленность. – 2013. – № 10. – С. 50–54.
4. *Лаврёнова Э. С., Подколзин А. Т., Коновалова Т. А. и др.* Оценка роли условно-патогенной флоры в развитии острых диарейных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 53–55.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – V. 388. – P. 1459–1544.
6. *Lanata C. F. et al.* Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review // PloS one. – 2013. – V. 8, N. 9. – P. e72788.
7. *Cortese M. M., Dahl R. M., Curns A. T., Parashar U. D.* Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine // J. Infect. Dis. – 2015. – V. 211 (4). – P. 558–562.
8. *Cherian T., Wang S., Mantel C.* Rotavirus vaccines in developing countries: the potential impact, implementation challenges, and remaining questions // Vaccine. – 2012. – V. 30 (Suppl. 1). – P. A3–A6.
9. *Vesikari T.* Rotavirus vaccination: a concise review // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – V. 18 (Suppl. 5). – P. 57–63.
10. *Steele A. D., Neuzil K. M., Cunliffe N. A. et al.* Human rotavirus vaccine Rotarix provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial // BMC Infect. Dis. – 2012. – V. 12. – P. 213.
11. *Чернишова Л. І., Тесленко М. Ю., Радіонова Н. М. та ін.* Лонгітудинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках // Здоровье ребенка. – 2016. – № 7. – С. 117–123.
12. *Moses M. W. et al.* Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model // Sci. reports. – 2016. – V. 6. – P. 30781.
13. *Ruiz-Palacios G. M., Perez-Schael I., Velazquez F. R. et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis // New Engl. J. Med. – 2006. – V. 354 (1). – P. 11–22.
14. *Дзюблик І. В., Соловійов С. О.* Нові підходи до прогнозування генотипспецифічної ефективності вакцини Ротарікс для профілактики ротавірусної інфекції в Україні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 3. – С. 80–83.

References

1. Pokrovskij V. I., Briko N. I. Infekcionnye bolezni v jepohu globalizacii // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. – 2010 – № 11. – S. 6–11.
2. Sergevnin, V. I. Ostrye kishechnye infekcii. Projavlenie jepidemicheskogo processa // Vrach. – 2013 – № 9. – S. 18–20.
3. Shilov G. Ju., Smirnova E. A. Analiz zabolevaemosti ostrymi kishechnymi infekcijami v Rossijskoj Federacii, SShA i stranah Evrosojuza // Pishhevaja promyshlennost'. – 2013. – № 10. – S. 50–54.
4. Lavrjonova Je. S., Podkolzin A. T., Konovalova T. A., Bochkov I. A. Ocenka roli uslovno-patogennoj flory v razvitii ostryh diarejnyh zabolevanij // Infekcionnye bolezni. – 2012. – T. 10, № 3. – S. 53–55.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – V. 388. – P. 1459–1544.
6. Lanata C. F. et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review // PloS one. – 2013. – V. 8, N. 9. – P. e72788.
7. Cortese M. M., Dahl R. M., Curns A. T., Parashar U. D. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine // J. Infect. Dis. – 2015. – V. 211 (4). – P. 558–562.
8. Cherian T., Wang S., Mantel C. Rotavirus vaccines in developing countries: the potential impact, implementation challenges, and remaining questions // Vaccine. – 2012. – V. 30 (Suppl. 1). – P. A3–A6.
9. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – V. 18 (Suppl. 5). – P. 57–63.
10. Steele A. D., Neuzil K. M., Cunliffe N. A. et al. Human rotavirus vaccine Rotarix provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial // BMC Infect. Dis. – 2012. – V. 12. – P. 213.
11. Chernyshova L. I., Teslenko M. Yu., Radionova N. M. ta in. Lonhitudynal'ne sposterezheniya za rotavirusnoyu infektsiyeyu u ditey vikom do 5 rokiv, yakykh hospitalizували v dva tsentry Ukrayiny v 2006–2015 rokakh // Zdorov'e rebenka. – 2016. – № 7. – S. 117–123.
12. Moses M. W. et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model // Sci. reports. – 2016. – V. 6. – P. 30781.
13. Ruiz-Palacios G. M., Perez-Schael I., Velazquez F. R. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis // New Engl. J. Med. – 2006. – V. 354 (1). – P. 11–22.
14. Dzyublyk I. V., Solovyov S. O. Novi pidkhody do prohnozuvannya henotypspetsyficynoї efektyvności vaktsyny ROTARIKS dlya profilaktyky rotavirusnoyi infektsiyi v Ukrayini // Pediatriya, akusherstvo ta hinekolohiya. – 2011. – T. 73, № 3. – S. 80–83.

Надійшла до редакції 2 грудня 2018 р.

Прийнято до друку 10 грудня 2018 р.

С. О. Соловійов (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), І. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

БІОІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РОТАВІРУСНИХ ВАКЦИН

Ключові слова: ротавірусна інфекція, генотип, вакцина, біоінформатика

А Н О Т А Ц І Я

Низка досліджень свідчить, що саме віруси спричинюють від 25 до 60% випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ), серед яких ротавірусам належить провідна роль в структурі дитячих ГКІ вірусної етіології. Відповідно до рекомендацій ВООЗ вакцинація проти ротавірусної інфекції (РВІ) має бути включена до національної програми імунізації. У зв'язку з різноманіттям циркулюючих генотипів ротавірусів актуальним залишається питання ефективності вакцинопрофілактики РВІ з огляду на динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ в часі.

Мета дослідження – моделювання динаміки молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ та проведення біоінформаційного аналізу ефективності ротавірусної вакцини.

Об'єктом аналізу стали результати молекулярно-епідеміологічних досліджень РВІ в м. Києві, проведених з 2007 по 2015 рр. Моделювання динаміки молекулярно-генетичного спектра проводили за допомогою марківської моделі, яка передбачала заміщення з часом часток молекулярно-генетичного спектра ротавірусів іншими відповідно до гомології з вакцинним штамом: гомологія за обома G- та P-генотипами, гомологія за G-генотипом, гомологія за P-генотипом, відсутня гомологія за обома G- та P-генотипами. Метод розрахунку ефективності ротавірусної вакцини ґрунтувався на даних клінічних спостережень ефективності вакцини, де було показано різний ступінь її ефективності проти важкого гастроентериту, спричиненого ротавірусами з різними генотипами. Частки кожної групи в загальній циркуляції генотипів приймалися як ваги ступеню гомології стосовно вакцинного штаму, а ефективність вакцини проти штамів певної групи гомології була отримана з даних клінічних спостережень.

Результати аналізу на основі побудованих кривих розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві свідчать, що незважаючи на спостережну динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ, очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини буде сталою зі значенням 0,835 або 83,5% проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari > 11 балів.

Запропоновано математичну модель для прогнозування динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів з огляду на гомологію генотипів збудників РВІ по відношенню до вакцинного штаму. За даними молекулярно-епідеміологічних досліджень ротавірусів в м. Києві визначено параметри запропонованої математичної моделі, а на її основі – динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ. З використанням математичного моделювання визначено очікувану генотип-специфічну ефективність ротавірусної вакцини на прикладі м. Києва.

С. О. Соловьев (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), И. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

*Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шутика, г. Киев*

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РОТАВИРУСНЫХ ВАКЦИН

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, генотип, вакцина, биоинформатика

АННОТАЦИЯ

Ряд исследований показал, что именно вирусы вызывают от 25 до 60% случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), среди которых ротавирусам принадлежит ведущая роль в структуре детских ОКИ вирусной этиологии. Согласно рекомендациям ВОЗ вакцинация против ротавирусной инфекции (РВИ) должна быть включена в национальные программы иммунизации. В связи с многообразием циркулирующих генотипов ротавирусов актуальным остается вопрос эффективности вакцинопрофилактики РВИ учитывая динамику молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ во времени.

Цель исследований – моделирование динамики молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ и проведение биоинформационного анализа эффективности ротавирусной вакцины.

Объектом анализа стали результаты молекулярно-эпидемиологических исследований РВИ в г. Киеве, проведенных с 2007 по 2015 годы. Моделирование динамики генотипического спектра проводили с помощью марковской модели, которая предусматривала замещение со временем частей молекулярно-генетического спектра ротавирусов другими согласно гомологии с вакцинным штаммом: гомология по обоим G- и P-генотипам, гомология по G-генотипу, гомология по P-генотипу, отсутствует гомология по обоим G- и P-генотипам. Метод расчета эффективности ротавирусной вакцины основан на данных клинических наблюдений эффективности вакцины, где было показано разную степень ее эффективности против тяжелого гастроэнтерита, вызванного ротавирусами с разными генотипами. Доли каждой группы в общей циркуляции генотипов принимались как вес степени гомологии относительно вакцинного штамма, а эффективность вакцины против штаммов определенной группы гомологии была получена из данных клинических наблюдений.

Результаты анализа на основе построенных кривых распределения молекулярно-генетического спектра ротавирусов по отношению к вакцинному штамму в г. Киеве показали, что, несмотря на наблюдаемую динамику молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ, ожидаемая генотип-специфическая эффективность ротавирусной вакцины будет постоянной со значением 0,835 или 83,5% против ротавирусного гастроэнтерита с тяжестью по шкале Vesikari > 11 баллов.

Предложена математическая модель для прогнозирования динамики молекулярно-генетического спектра ротавирусов с учетом гомологии генотипов возбудителей РВИ по отношению к вакцинному штамму. По данным молекулярно-эпидемиологических исследований ротавирусов в г. Киеве определены параметры предложенной математической модели и динамика молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ. С использованием математического моделирования определена ожидаемая генотип-специфическая эффективность ротавирусной вакцины на примере г. Киева.

S. O. Soloviov (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), I. V. Dziublyk (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), V. V. Trokhymchuk (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

BIOINFORMATION ANALYSIS OF ROTAVIRUS VACCINE EFFICIENCY

Key words: rotavirus infection, genotype, vaccine, bioinformatics

ABSTRACT

A couple of studies have shown that viruses cause from 25 to 60% of acute intestinal infections (AII) cases, among which rotaviruses play a leading role in the structure of children's AII of viral etiology. According to the WHO recommendations, vaccination against rotavirus infection should be included into national immunization programs. Due to a wide diversity of circulating rotavirus genotypes, the issue of RVI vaccine efficiency, taking into account the dynamics of the molecular-genetic spectrum of RVI pathogens over time, remains relevant.

The aim of the work – modeling the dynamics of the molecular genetic spectrum of RVI pathogens and bioinformation analysis of f rotavirus vaccine efficiency.

The object of the analysis was the results of molecular and epidemiological studies of RVI in Kyiv, conducted from 2007 to 2015. The dynamics of the genotypic spectrum was modeled using a Markov model, which involved replacing shares of the molecular genetic spectrum of rotaviruses with others ones according to homology with the vaccine strain: homology in both G and P genotypes, homology in G genotype or P genotype, no homology in both G and P genotypes. The method of rotavirus vaccine efficiency evaluation is based on data from clinical observations of vaccine efficiency, where different degrees of its efficiency against severe gastroenteritis caused by rotaviruses with different genotypes were shown. The shares of each genotype group in the general circulation of genotypes were taken as weights of the degree of homology relative to the vaccine strain, and the effectiveness of the vaccine against the strains of a specific homology group was obtained from clinical observations.

The results of the analysis based on the constructed distribution curves of the molecular genetic spectrum of rotaviruses due to rotavirus vaccine strain homology in Kiev showed that, despite the observed dynamics of the molecular genetic spectrum of RVI pathogens, the expected genotype-specific efficiency of rotavirus vaccine would be constant with a value of 0.835 or 83.5% against rotavirus gastroenteritis with a Vesikari severity of > 11 points.

It was proposed mathematical model for prediction of molecular genetic spectrum of rotaviruses dynamics, taking into account the homology of the genotypes of RVI pathogens with respect to the vaccine strain. According to the literature data of molecular and epidemiological studies of rotaviruses in Kyiv, the parameters of the proposed mathematical model and the dynamics of the molecular genetic spectrum of RVI pathogens were determined. Using mathematical modeling, the expected genotype-specific efficiency of the rotavirus vaccine was determined based on Kyiv regional retrospective molecular and epidemiological data.

Електронна адреса для листування з авторами: soloviov.ntape@gmail.com (Соловійов С. О.)