

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

ВІСНИК
ФАРМАЦІЇ



NEWS OF
PHARMACY



ВЕСТНИК
ФАРМАЦИИ

2019 – № 2 (98)

Харків
НФаУ

Головний редактор

Т. Г. Ярних, д-р фармац. наук, професор

Головний науковий консультант

А. А. Котвіцька, д-р фармац. наук, професор

Заступник головного редактора

Р. В. Сагайдак-Нікітюк, д-р фармац. наук, професор

Відповідальний секретар

Г. Б. Юр'єва, канд. фармац. наук, доцент

Редакційна колегія:

О. В. Атаман, д-р мед. наук, проф.; Л. О. Бобрицька, д-р фармац. наук, проф.;
Л. І. Вишневська, д-р фармац. наук, проф.; С. В. Власов, д-р фармац. наук, проф.;
Є. В. Гладух, д-р фармац. наук, проф.; І. С. Гриценко, д-р хім. наук, проф.;
Д. І. Дмитрієвський, д-р фармац. наук, проф.; С. М. Дроговоз, д-р мед. наук, проф.;
І. І. Заморський, д-р фармац. наук, проф.; Т. В. Ільїна, д-р фармац. наук, проф.;
Л. Ю. Клименко, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Ковальов, д-р фармац. наук, проф.;
С. М. Коваленко, д-р фармац. наук, проф.; С. В. Колісник, д-р фармац. наук, проф.;
А. М. Комісаренко, д-р фармац. наук, проф.; Н. М. Кононенко, д-р мед. наук, проф.;
О. М. Кошовий, д-р фармац. наук, проф.; А. С. Немченко, д-р фармац. наук, проф.;
Н. П. Половко, д-р фармац. наук, проф.; О. А. Рухмакова, д-р фармац. наук, доц.;
С. Г. Таран, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Толочко, д-р фармац. наук, проф.;
Н. І. Філімонова, д-р мед. наук, проф.; О. С. Шпичак, д-р фармац. наук, проф.;
С. Ю. Штриголь, д-р мед. наук, проф.; В. П. Черних, д-р фармац. наук,
д-р хім. наук, проф., акад. НАН України (*науковий консультант*);
Raal Ain, PhD (м. Тарту, Естонія); Del Bubba Massimo, PhD (м. Флоренція, Італія);
Andrzej K. Gzella, д-р фармац. наук, проф. (м. Познань, Польща)

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електронних версій рефератів журналу “Вісник фармації” на своїй веб-сторінці: <http://www.cas.org> (код журналу: VFIAA2). Журнал “Вісник фармації” входить до реферативної бази даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського, Українського реферативного журналу “Джерело”, ВИНІТИ РАН та індексується у наукометричних базах Index Copernicus та eLIBRARY.RU.

Рекомендовано ученою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 7 від 30.08.2019 р.)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу “Вісник фармації”, тел./факс (0572) 68-09-60.
E-mail: newspharm-journal@nuph.edu.ua, press@nuph.edu.ua. Сайт журналу: <http://nphj.nuph.edu.ua>

Наказ ректора Національного фармацевтичного університету № 143 від 28.03.2019 р. «Про створення наукового електронного видання»

Підписано до друку 02.09.2019 р. Формат 60x84 1/8.

Редактори О. Ю. Гурко, А. Л. Краснікова; комп'ютерна верстка О. О. Воробйов.

ISSN 2415-8844 (Online)



Шановні колеги!

Від щирого серця вітаю вас з Днем фармацевтичного працівника України!

Цього року ми відзначаємо 20-ту річницю нашого професійного свята – свята людей, які віддали себе Фармації. Наполеглива і копітка праця кожного фармацевтичного працівника є запорукою здоров'я і благополуччя людей. Відданість благородній справі, фаховий досвід та глибокі знання цінуються українським суспільством та відзначені на державному рівні. Ювілей – це не просто свято, це здобутки нашого невпинного руху вперед, спільного шляху – успішного та результативного. Крок за кроком упродовж цих років нами втілено багато сподівань і задумів задля розвитку і розбудови фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я.

Разом з вами та за вашої підтримки й участі нами проведено чотири Національних з'їзди фармацевтів України, кожен з яких був доленосним для фармацевтичної спільноти: засновано наше професійне свято, державні почесні звання, прийнято Етичний кодекс фармацевтичного працівника України, представлені такі ексклюзивні видання, як Фармацевтична енциклопедія, Rx index – Довідник еквівалентності лікарських засобів, Державна фармакопея України, презентовані досягнення національної фармацевтичної індустрії, досвід інтеграції з європейським простором, розглянуті нагальні потреби галузі та основні концептуальні напрямки розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я.

Сьогодні ми є свідками і безпосередніми учасниками прогресивного розвитку вітчизняної фармації і тих вагомих позитивних змін, що закономірно у ній відбуваються. Безумовно, є проблеми, невирішені питання, сподівання... але разом ми твердо і впевнено крокуємо нашим шляхом – служіння ідеалам добра і справедливості, вірності обраній справі, підготовки висококваліфікованих фахівців та виховання покоління інтелектуальної еліти нації.

Шановні колеги, партнери, друзі, прийміть сердечні побажання міцного здоров'я, особистого щастя, невичерпної енергії та наснаги в усіх ваших добрих справах. Нехай у вашому домі завжди панують мир і злагода, у серці – доброта, а у справах – мудрість та виваженість. Нехай доля наповнить кожен новий день приємними подіями, даруючи радість життя, незрадливу удачу, вірних і надійних друзів! Переконана у тому, що ваша фаховість і гуманність, життєві знання і досвід, доброта і людяність і надалі сприятимуть розбудові сучасної фармації!

*З повагою та найкращими побажаннями,
ректор Національного фармацевтичного
університету*

Алла Анатоліївна Котвіцька

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

УДК 615.322:615.213

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.13>Н. І. Гудзь¹, М. І. Шанайда², Л. В. Свиденко³, Я. Шимкова⁴¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна³ Сектор мобілізації та збереження рослинних ресурсів Інституту рису НААН, Україна⁴ Інститут охорони біорізномайття та біологічної безпеки при факультеті агробіології та продуктів харчування Словацького аграрного університету, Словаччина

Трава чаберу гірського (*Satureja montana* L., *Lamiaceae*) як перспективна лікарська сировина для розробки антимікробних та антиоксидантних засобів

Вступ. Для виявлення нових потенційних джерел антимікробних та антиоксидантних рослинних засобів важливе значення має аналіз джерел наукової літератури стосовно фітохімічних та фармакологічних досліджень неофіційних видів лікарських рослин. Значний інтерес у цьому плані становлять біологічно активні речовини трави чаберу гірського (*Satureja montana* L.).

Мета дослідження. Проаналізувати дані наукових першоджерел та власних експериментальних досліджень стосовно компонентного складу ефірної олії і вмісту фенольних сполук у траві чаберу гірського з метою її потенційного використання для створення рослинних препаратів з антимікробною та антиоксидантною дією.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були вітчизняні та іноземні джерела наукової літератури, сировина та настойка з трави чаберу гірського. Для вирішення поставлених завдань дослідження використовувалися пошукові та експериментальні методи, логічний аналіз літературних даних.

Результати та їх обговорення. Наведені результати аналізу основних компонентів ефірної олії чаберу гірського та інших видів цього роду. Визначено, що ефірна олія чаберу гірського складається, в основному, з карвакролу (до 53,35 %), *p*-цимену (0,66-41,4 %), тимолу (0,15-46 %), ліналоолу (0,1-50,42 %) та інших монотерпеноїдів, а також сесквітерпенів і дитерпенів. На основі проведених експериментальних досліджень автори встановили наявність особливого хемотипу *Satureja montana*, вирощеного на дослідних ділянках у Херсонській обл., в ефірній олії якого домінує *p*-тимол (81,79 %). Дана сполука раніше не була заявлена в доступних наукових першоджерелах як основний компонент ефірної олії чаберу гірського. За літературними даними ефірні олії, в яких домінують такі ароматичні компоненти як карвакрол, евгенол або тимол, чинять виражену антимікробну дію. Власні дослідження показали високий вміст поліфенолів і флавоноїдів у розробленій настійці з особливого «*p*-тимольного» хемотипу *Satureja montana*. Високий вміст поліфенолів вказує на потенційні антиоксидантні властивості водних та водно-етанольних витяжок з трави цієї рослини.

Висновки. Сировина чаберу гірського може розглядатися як перспективне джерело антимікробних та антиоксидантних засобів завдяки домінуванню в ефірній олії ароматичних компонентів, а серед фенольних сполук трави – речовин з 3-4 гідроксильними групами в молекулі. Проаналізовано новий «*p*-тимольний» хемотип чаберу гірського. Проведені дослідження є основою для розробки настійки та настою з трави рослини, які у перспективі поряд з ефірною олією можуть бути рекомендовані як рослинні лікарські препарати з антимікробною та антиоксидантною активністю, що можуть використовуватись у лікуванні інфекційних захворювань порожнини рота, шкіри, органів дихання тощо.

Ключові слова: *Satureja montana*; ефірна олія; поліфеноли; антимікробні властивості; антиоксидантна дія

N. I. Hudz¹, M. I. Shanaida², L. V. Svidenko³, Ya. Šimková⁴¹ Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine² I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine³ Sector of Mobilization and Conservation of Plant Resources of the Rice Institute of the NAAS, Ukraine⁴ Institute of Biodiversity Conservation and Biosafety of the Slovak University of Agriculture in Nitra, Nitra, Slovakia

Winter savory (*Satureja montana* L., *Lamiaceae*) herb as a promising medicinal raw material for the development of antimicrobial and antioxidant medicines

The analysis of sources of scientific literature concerning phytochemical and pharmacological studies of non-official medicinal plants is important for the identification of new potential sources of antibacterial and antioxidant herbal products. In this regard, biologically active substances of Winter Savory (*Satureja montana* L.) are of significant interest.

Aim. To analyze and generalize the data of scientific literature sources and the own experimental investigations regarding the component composition of the essential oil and the phenolic compound content of Winter Savory herb with the aim of its potential use for the development of herbal preparations with antimicrobial and antioxidant properties.

Materials and methods. The objects of our research were national and foreign sources of scientific literature; the raw material and the tincture from Winter Savory herb. To solve the tasks of the research the search and experimental methods, and logical analysis of literary sources were used.

Results and discussion. The results of the analysis of the Winter Savory essential oil and other Savory representatives are given. It has been determined that the essential oil of Winter Savory consists mainly of carvacrol (up 53.35 %), *p*-cymene (0.66-41.4 %), thymol (0.15-46 %), linalool (0.1-50.42 %), and other monoterpenoids, as well as sesquiterpenes and diterpenes. Based on the experimental studies conducted the authors have determined the presence of a special chemotype of *Satureja montana* grown on the experimental plots in the Kherson region, in its essential oil *p*-thymol prevails (about 81.79 %). This compound has not been previously stated in available scientific sources as the dominant component of the Winter Savory essential oil. According to the literature data, essential oils, in which such aromatic substances as carvacrol, eugenol or thymol dominate, have a pronounced antimicrobial effect. Our own studies have shown a high content of polyphenols and flavonoids in the tincture obtained from the special "*p*-thymol" chemotype of *Satureja montana*. The high content of polyphenols indicates the potential antioxidant properties of water and water-ethanol extracts from the herb of this plant.

Conclusions. Therefore, this medicinal plant raw material can be considered as a potential source of antimicrobial and antioxidant agents due to the prevalence of aromatic components in the essential oil, and among the phenolic compounds of the herb – substances with 3-4 hydroxyl groups in the molecule prevail. New "*p*-thymol" chemotype of Winter Savory has been analyzed. The studies conducted are the basis for the development of tinctures and herbal infusions, which in the future can be recommended as herbal medicines with the antimicrobial and antioxidant activity. They can be used in the treatment of infectious diseases of the oral cavity, skin, respiratory tract, etc.

Key words: *Satureja montana*; essential oil; polyphenols; antimicrobial properties; antioxidant action

Н. И. Гудзь¹, М. И. Шанайда², Л. В. Свиденко³, Я. Шимкова⁴

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

² Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина

³ Сектор мобилизации и сохранения растительных ресурсов Института риса НААН, Украина

⁴ Институт охраны биоразнообразия и биологической безопасности при факультете агробиологии и продуктов питания Словацкого аграрного университета, Словакия

Трава чабра горного (*Satureja montana* L., *Lamiaceae*) как перспективное лекарственное растительное сырье для разработки противомикробных и антиоксидантных средств

Введение. Для выявления новых потенциальных источников antimicrobial и антиоксидантных лекарственных растительных средств важное значение имеет анализ источников научной литературы относительно фитохимических и фармакологических исследований неофициальных видов лекарственных растений. Значительный интерес в этом плане вызывают биологически активные вещества чабра горного (*Satureja montana* L.).

Цель исследования. Проанализировать данные научных первоисточников и собственных экспериментальных исследований относительно компонентного состава эфирного масла и содержания фенольных соединений в сырье травы чабра горного с целью его потенциального использования для создания растительных препаратов с antimicrobial и антиоксидантными свойствами.

Материалы и методы. Объектами исследования были иностранные и отечественные источники научной литературы, сырье и настойка из травы чабра горного. Для решения поставленных задач исследования использовались поисковые и экспериментальные методы, логический анализ литературных источников.

Результаты и их обсуждение. Приведены результаты анализа основных компонентов эфирного масла чабра горного и других видов этого рода. Установлено, что его эфирное масло состоит в основном из карвакрола (до 53,35 %), *p*-цимена (0,66-41,4 %), тимола (0,15-46 %), линалоола (0,1-50,42 %), других монотерпеноидов, а также сесквитерпенов и дитерпенов. На основании проведенных экспериментальных исследований авторы установили наличие особенного хемотипа *Satureja montana*, выращенного на опытных участках в Херсонской обл., в эфирном масле которого доминирует *p*-тимол (около 81,79 %). Данное соединение не было заявлено раньше в доступных научных первоисточниках как доминирующее вещество эфирного масла чабра горного. Согласно литературным данным эфирные масла, в составе которых доминируют такие ароматические вещества как карвакрол, эвгенол или тимол, имеют выраженное antimicrobial действие. Собственные исследования показали высокое содержание полифенолов и флавоноидов в разработанной настойке из особого «*p*-тимольного» хемотипа *Satureja montana*. Высокое содержание полифенолов указывает на потенциальные антиоксидантные свойства водных и водно-этанольных извлечений из травы растения.

Выводы. Сырье чабра горного может рассматриваться как перспективный источник antimicrobial и антиоксидантных средств благодаря доминированию в эфирном масле ароматических компонентов, а среди фенольных соединений травы – веществ с 3-4 гидроксильными группами в молекуле. Проанализирован новый «*p*-тимольный» хемотип чабра горного. Проведенные исследования являются основанием для разработки настойки и настоя из травы растения, которые в перспективе наряду с эфирным маслом могут быть рекомендованы как растительные лекарственные средства с antimicrobial и антиоксидантной активностью; их можно будет использовать в лечении инфекционных заболеваний полости рта, кожи, органов дыхания и др.

Ключевые слова: *Satureja montana*; эфирное масло; полифенолы; antimicrobial свойства; антиоксидантное действие

Вступ. Пошук, виявлення та вивчення нових видів ефіроолійних рослин, оцінка їх природних ресурсів і можливості культивування, фітохімічні та фармакологічні дослідження з метою створення нових фітопрепаратів є перспективним напрямком наукових досліджень у галузі фармації. Ефірні олії представників родини *Lamiaceae* Martinov використовуються в ароматерапії, у профілактиці та лікуванні інфекційних захворювань тощо [1, 2]. Увагу науковців привертає також інша група біологічно активних речовин рослин родини – зокрема, поліфеноли [2, 3-10].

Рід Чабер (*Satureja* L.) належить до підродино Котовникові (*Nepetoideae* Burnett.) родини Глухокропівові (*Lamiaceae* Martinov) і налічує 52 види та ряд підвидів і хемотипів ефіроолійних рослин [11], які поширені в середземноморській зоні, на Близькому Сході, в Західній Азії і Північній Африці [2, 12, 13]. Більшість видів цього роду (близько 30) зростає в Середземномор'ї [9]. В Україні у дикорослому стані трапляється чабер кримський (*S. taurica* Velen.), в умовах культури поширені чабер садовий (*S. hortensis* L.) та чабер гірський (*S. montana* L.) [14].

Рослини цього роду вирощують як пряно-ароматичні культури, хоча вони мають також цілий ряд лікувальних властивостей. У народній медицині ряду країн використовуються, здебільшого, чабер садовий; із надземної частини рослини отримують ефірну олію, а в деяких випадках також застосовують і саму траву. Чабер гірський використовується у народній медицині, а також як харчова приправа для надання пікантного смаку і запаху стравам з м'яса і риби, різноманітним супам і соусам тощо [2, 12, 15]. Існують рекомендації використовувати надземну частину рослин цього роду при артеріальній гіпертензії, бронхіті, ранах на шкірі, застуді, розладах травлення тощо [2]. Експериментальними дослідженнями доведено декілька видів біологічної активності ефірної олії та екстрактів з трави цієї рослини [1-3, 16, 17-21]. Встановлено високий ступінь безпечності рідкого екстракту з трави *S. hortensis* [22].

На вітчизняному фармацевтичному ринку наявний єдиний лікарський засіб, який включає сировину видів роду Чабер – комплексний протизапальний лікарський засіб рослинного походження «Мараславін», призначений для використання в стоматології, який містить відвари трав, у тому числі трави чаберу садового [23]. Загалом сировина видів цього роду не входить до вітчизняної та Європейської фармакопей [24, 25]. Таким чином, актуальним є вивчення хімічного складу та біологічної активності перспективних видів цього роду – зокрема, чаберу гірського.

Метою даного дослідження був аналіз даних наукової літератури та власних результатів експериментального вивчення основних груп біологічно активних речовин і фармакологічної активності трави чаберу гірського з метою її потенційного використання як джерела рослинних препаратів з антимікробною та антиоксидантною дією.

Матеріали та методи зумовлені поставленою метою та особливостями аналізу лікарської рослинної

сировини – чаберу гірського. Для вирішення поставлених завдань у процесі дослідження було використано комплекс взаємодоповнюючих наукових методів, серед яких:

- пошукові (виявлення, відбір, теоретичний аналіз, актуалізація, класифікація з питань дослідження та аналізу чаберу гірського);
- історичного і логічного аналізу літературних джерел для вивчення ретроспективи розвитку досліджуваних питань і їх наступного вирішення у вітчизняній та світовій науковій літературі;
- результати власних експериментальних досліджень.

Результати та їх обговорення. Чабер гірський – напівкущ, поширений як нативний вид на посушливих скелястих територіях Середземномор'я [2, 12, 13]. Ефірна олія чаберу гірського складається, в основному, з карвакролу (до 53,35 %), *p*-цимену (0,66-41,4 %), тимолу (0,15-46 %), ліналоолу (0,1-50,42 %) та інших монотерпенових сполук, а також сесквітерпенів і дитерпенів [2, 9, 12, 13, 20, 21]. Домінуючими компонентами ефірної олії, отриманої під час попередніх досліджень трави *S. hortensis*, був ароматичний спирт карвакрол (76,16 %) та моноциклічний монотерпеноїд γ -терпінен (10,16 %) [10].

У ході експериментальних досліджень нами було встановлено, що ефірна олія трави *S. montana*, вирощеної в Херсонській обл. (сектор мобілізації та збереження рослинних ресурсів Інституту рису Національної академії наук України, смт. Плодове, 2017 рік), характеризується домінуванням *p*-тимолу, вміст якого склав 81,79 %. Слід зауважити, що ця сполука не заявлена в доступних джерелах наукової літератури як основний компонент ефірної олії чаберу гірського, тому вирощувана нами рослина може розглядатись як ще один хемотип цієї рослини. Інші компоненти ефірної олії виявлені у мінорних кількостях: 2,09 % ліналоолу, 1,91 % 1-октен-3-олу, 1,65 % γ -терпінену тощо.

Згідно з дослідженнями Serrano і співавт. [20] варіабельність хімічного складу ефірної олії чаберу гірського визначається наявністю двох основних хемотипів, які базуються на домінуванні ароматичних сполук (тимолу і карвакролу) або ж терпенових (ліналоолу, *p*-цимену і α -терпінеолу). У той же час Hajdari і співавт. [13] виділяють чотири хемотипи *S. montana*, для яких характерне домінування таких компонентів: I – мірцену і віридифлоролу; II – *p*-цимену, тимолу і карвакролу; III – *p*-цимену і ліналоолу; IV – ліналоолу.

Основні компоненти ефірної олії чаберу гірського наведені у таблиці та на рис. 1.

Як свідчать дані таблиці, ефірна олія чаберу гірського характеризується значною варіабельністю хімічного складу, проте ароматичні компоненти (карвакрол, тимол), як правило, у ній домінують [12, 13, 20]. За даними літератури такі відмінності хімічного складу ефірної олії зумовлені факторами зовнішнього середовища, кліматом, ґрунтом, географічним походженням, часом збору сировини, умовами зберігання сировини, органом рослини, віком і стадією вегетативного циклу, наявністю різних хемотипів тощо [12, 13, 15]. Відповідно до Міжнародного стандарту

Таблиця

Хімічний склад ефірної олії чаберу гірського (за даними літератури)

Компонент	Вміст, %	Літературне джерело	Хімічна група компоненту
Карвакрол	3,8-37,0 53,35 0,0-17,92 24,23	Serrano et al., 2011; Miladi et al., 2013; Hajdari et al., 2016; El-Hagrassi et al., 2018	Ароматичні монотерпеноїди
Тимол	3,8-46,0 0,89 0,15-31,08	Serrano et al., 2011; Miladi et al., 2013; Hajdari et al., 2016	
<i>p</i> -Цимен	7,1-41,4 13,03 0,66-29,58	Serrano et al., 2011; Miladi et al., 2013; Hajdari et al., 2016	Ароматичний монотерпен
Гераніол	0,2-22,3	Serrano et al., 2011	Спирт, ациклічний монотерпеноїд
Борнеол	2,9-4,8 1,14 1,04-3,62	Serrano et al., 2011; Miladi et al., 2013; Hajdari et al., 2016	Спирт, біциклічний монотерпеноїд
Ліналоол	0,1-3,15 0,68-50,42 1,81	Serrano et al., 2011; Hajdari et al., 2016; Miladi et al., 2013	Спирт, ациклічний монотерпеноїд
Терпінеол	0,6-2,0	Serrano et al., 2011;	Спирт, монотерпеноїд
γ -Терпінен	13,54 0,0-8,65	Miladi et al., 2013; Hajdari et al., 2016	Моноциклічний монотерпен

(ISO 7928-1991) вихід ефірної олії чаберу гірського повинен бути не менше 0,3 %, а основними компонентами мають бути *p*-цимен, γ -терпінен, ліналоол, 1-терпінен-4-ол і карвакрол [13].

Види роду Чабер накопичують також значний вміст фенольних сполук, серед яких ідентифіковані сполуки з 2-4 гідроксильними групами у молекулі: розмаринова і кофейна кислоти, лютеолін-7-рамнозид-4'-*O*- β -глюкопіранозид, кверцетин-3-*O*- α -*L*-рамнопіранозид, кверцетин-7-*O*-глюкопіранозид, лютеолін-7-*O*-глюкопіранозид, 5-гідрокси-6,7,8,4'-тетраметоксифлавоон, апігенін, кверцетин та ін. [4-11, 26, 27].

Серед флавоноїдів у сировині представників родини переважають сполуки з класу флавону – апігенін, лютеолін та їхні похідні, які мають протизапальну, антиоксидантну, нейропротекторну, протиракову активність [9].

Накопичення розмаринової кислоти (рис. 2), яка є дієстером кофейної кислоти та виявляє антиоксидантну, протизапальну, антимікробну, седативну дію, є важливою діагностичною ознакою представників підроду Котовникові родини Глухокропівові [8, 10, 25].

Науковці встановили антимікробні, інсектицидні, протизапальні, антиоксидантні, антигіперліпемічні, гіпоглікемічні, відхаркувальні, гепатопротекторні,

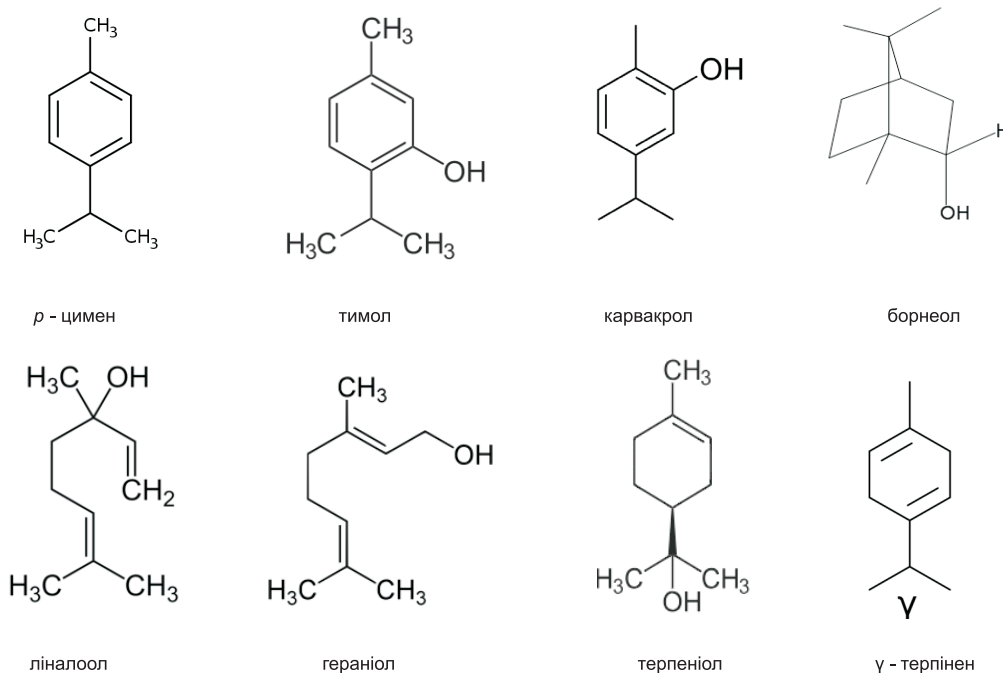


Рис. 1. Структурні формули основних компонентів ефірної олії чаберу гірського

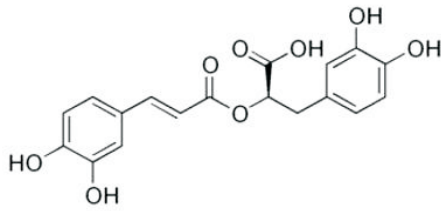


Рис. 2. Структурна формула розмаринової кислоти

аналгетичні властивості ефірної олії та витяжок із сировини видів цього роду [2, 9, 12, 13, 16-20, 27].

Дані літератури вказують на те, що ефірні олії і водно-етанольні витяжки *S. montana* містять сполуки з антимікробними властивостями. За даними Serrano та співавт. [20] мінімальні інгібуючі концентрації (МІС) екстрактів *S. montana* оцінювалися стосовно трьох грампозитивних бактерій (*Brochothrix thermosphacta*, *Listeria innocua* і *Listeria monocytogenes*) і чотирьох грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Salmonella typhimurium* та *Shewanella putrefaciens*). Особливо чутливі до ефірних олій рослини були *B. thermosphacta*, *L. innocua*, *L. monocytogenes* та *P. putida*, значення МІС складали 0,80-2,10 мкг/мл. Відповідні значення МІС екстрактів для цих чотирьох мікроорганізмів були в межах від 0,04 до 3,80 мг/мл. *E. coli* і *S. typhimurium* були найменш чутливими до спиртових екстрактів. Значення МІС становили 15,10 і 30,30 мкг/мл, відповідно [20].

Згідно з дослідженнями Miladi та співавт. [12] ефірна олія чаберу гірського мала суттєву антимікробну активність щодо 31 штамів роду *Salmonella*, включаючи 12 штамів, що належать до виду *enteritidis*. Ця ефірна олія була особливо ефективною проти *Micrococcus luteus* NCIMB 8166 і *L. monocytogenes* ATCC 19115 з діаметром інгібування більшим, ніж у ципрофлоксацину. Грамнегативні бактерії були менш чутливими до ефірної олії *S. montana* з діаметром інгібування росту від 17 мм (*E. faecalis* ATCC 29212) до 30 мм (*S. typhimurium* ATCC 1408 і *S. typhimurium* LT2DT104) [12].

Активними антимікробними сполуками ефірних олій *S. montana* вважають ароматичні компоненти (карвакрол, карвакрол-метиловий ефір, тимол), а також терпени та їх похідні (γ -терпінен, мірцен, *p*-цимен, ліналоол [12, 13]. Доведено, що ефірні олії, в яких домінують карвакрол, евгенол або тимол, володіють вираженою антимікробною дією [1, 12, 20]. Ефірна

олія *S. montana* має також виражені антиоксидантні властивості [12, 13, 20].

Науковці припускають, що мінорні леткі сполуки ефірної олії чинять певний вплив на збільшення або зменшення її антимікробної дії. Більшість досліджень механізму дії ароматичних сполук ефірної олії показує, що ці сполуки впливають на клітинні мембрани, змінюючи їх функцію і структуру, викликають набухання і збільшують їх проникність. Карвакрол і тимол впливають на проникність стінки бактеріальних клітин і діють по-різному на грампозитивні та грамнегативні бактерії. Ефірна олія чаберу гірського зазвичай демонструє сильніший антимікробний вплив стосовно грампозитивних бактерій, зокрема *B. subtilis*, але грамнегативні також досить чутливі до ефірної олії (наприклад, *P. aeruginosa*) [12, 20].

Таким чином, ефірна олія та витяжки з трави чаберу гірського у перспективі можна буде використовувати як консерванти для збереження та продовження терміну зберігання сировини, харчових продуктів, а також як компоненти лікарських рослинних засобів з антимікробними та антиоксидантними властивостями.

На основі власних технологічних та аналітичних досліджень встановлено, що розроблена з трави чаберу гірського настойка (екстрагент – 70 % етанол, співвідношення сировини до готового продукту 1 : 10) містить високий вміст поліфенолів і зокрема флавоноїдів. Визначено, що ступінь вилучення цих сполук із сировини залежить від розміру її часток. Для приготування двох серій настоек нами використано сировину рослини із розмірами часток 1-3 мм і 3-5 мм; при цьому вміст поліфенолів у настойці у перерахунку на галову кислоту склав 2441,0 мг/л і 1522,0 мг/л, відповідно; вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин становив 943,6 мг/л і 654,0 мг/л, відповідно.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Наведені вище дані становитимуть основу для розробки та подальших досліджень настоек та настоїв із трави *S. montana*, які разом з ефірною олією можуть бути використані при розробці рослинних препаратів з антимікробною та антиоксидантною активністю, наприклад, для лікування інфекційних захворювань порожнини рота, шкіри, органів дихання тощо.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Шанайда, М. І. Антимікробна активність ефірних олій культивованих представників родини Lamiaceae Juss. / М. І. Шанайда, О. В. Покришко // Annals of Mechnikov Institute. – 2015. – № 4. – С. 66–69.
2. Satureja : ethnomedicine, phytochemical diversity and pharmacological activities / S. Saeidnia, A. Reza Gohari, A. Manayi, M. Kourepaz-Mahmoodabadi. – Springer, 2016. – 122 p.
3. Experimental study on Satureja montana as a treatment for premature ejaculation / M. Zavatti, P. Zanoli, A. Benelli et al. // J. Ethnopharmacol. – 2011. – Vol. 27, Issue. 133 (2). – P. 629–633. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.058>
4. HPLC screening of phenolic compounds in Winter Savory (Satureja montana L.) extracts / G. Cetkovic, A. Mandić, J. Canadanovic-Brunet et al. // J. of Liquid Chromatography and Related Technol. – 2007. – Vol. 30 (2). – P. 293–306. <https://doi.org/10.1080/10826070601063559>
5. HPTLC quantification of some flavonoids in extracts of Satureja hortensis L. obtained by use of different techniques / I. Bros, M.–L. Soran, R. Briciu, S. Cobza // J. of Planar Chromatography – Modern TLC. – 2009. – № 22 (1). – P. 25–28. <https://doi.org/10.1556/jpc.22.2009.1.5>

6. Metabolite profiling for caffeic acid oligomers in *Satureja biflora* / S. E. Moghadam, S. N. Ebrahimi, F. Gafner et al. // *Industrial Crops and Products*. – 2015. – Vol. 76 (15). – P. 892–899. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.059>
7. Petersen, M. Rosmarinic acid / M. Petersen // *Phytochemistry*. – 2003. – Vol. 62 (2). – P. 121–125. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(02\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(02)00513-7)
8. Phenolic compounds of herbal infusions obtained from some species of the Lamiaceae family / M. Shanaida, O. Golembiovska, N. Hudz, P. P. Wieczorek // *Current Issues in Pharmacy and Med. Sci.* – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 194–199. <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0036>
9. Phytochemical study of bioactive constituents from *Saturea montana* L., growing in Egypt and their antimicrobial and antioxidant activities / A. M. El-Hagrassi, W. E. Abdallah, A. F. Osman, K. A. Abdelshafeek // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 142–148. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i4.22756>
10. Shanaida, M. Phytochemical analysis of secondary metabolites of *Satureja hortensis* L. / M. Shanaida, I. Ivanusa, I. Kernychna // *Int. J. of Pharmacy and Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 9 (2). – P. 315–318. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i2.15923>
11. The Plant List. Режим доступу : <http://www.theplantlist.org>
12. Chemical composition and cytotoxic and antioxidant activities of *Satureja montana* L. essential oil and its antibacterial potential against *Salmonella* spp. strains / H. Miladi, R. B. Slama, D. Mili et al. // *J. of Chem.* – 2013. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/275698>
13. Chemical composition of the essential oil, total phenolics, total flavonoids and antioxidant activity of methanolic extracts of *Satureja montana* L. / A. Hajdari, B. Mustafa, A. Kaçıkı et al. // *Rec. Nat. Prod.* – 2016. – Vol. 10 (6). – P. 750–760.
14. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева, М. И. Котов, Ю. Н. Прокудин и др. – К.: Фітосоціоцентр, 1999. – 548 с.
15. Essential oil composition and internal transcribed spacer (its) sequence variability of four south-croatian *Satureja* species (Lamiaceae) / N. Bezić, I. Šamanić, V. Dunkić et al. // *Molecules*. – 2009. – Vol. 14 (3). – P. 925–938. <https://doi.org/10.3390/molecules14030925>
16. Дослідження гепатопротекторної активності рідкого екстракту трави чаберу садового при тетрахлорометановому гепатиті / М. І. Шанайда, О. М. Олещук, П. Г. Лихацький, І. З. Кернична // *Фармац. часопис*. – 2017. – № 2 (42). – С. 92–97.
17. Antimicrobial and antioxidant activities of essential oils of *Satureja hortensis* growing wild in Libya / A. Giweli, A. M. Džamić, M. Soković et al. // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17 (5). – P. 4836–4850. <https://doi.org/10.3390/molecules17054836>
18. Shanaida, M. Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some Lamiaceae species / M. Shanaida // *Intern. J. of Green Pharmacy*. – 2018. – № 12 (3). – P. 200–204. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v12i03.1952>
19. Antioxidant activity of the essential oil and its major terpenes of *Satureja macrostema* (Moc. and Sessé ex Benth.) Briq. / R. Torres-Martínez, Y. M. García-Rodríguez, P. Ríos-Chávez et al. // *Pharmacognosy Mag.* – 2017. – Vol. 13 (52), Suppl. 4. – P. 875–880.
20. Antioxidant and antimicrobial activity of *Satureja montana* L. extracts / C. Serrano, O. Matos, B. Teixeira et al. // *J. Sci. Food Agric.* – 2011. – Vol. 91. – P. 1554–1560. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4347>
21. Skocibuasic, M. Chemical composition and antimicrobial variability of *Satureja montana* L. essential oils produced during ontogenesis / M. Skocibuasic, N. Bezić. *J. Ess. Oil Res.* – 2004. – Vol. 16. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698751>
22. Шанайда, М. І. Вивчення гострої токсичності рідкого екстракту трави чаберу садового / М. І. Шанайда, О. М. Олещук // *Укр. біофармац. журн.* – 2017. – № 4 (51). – С. 22–26.
23. Державний реєстр лікарських засобів України. – 2019 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.com.ua>
24. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х., 2014. – Т. 3. – 732 с.
25. European Pharmacopoeia. 9th Edition. – 2016. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>
26. Химический состав и фармакологическая активность листьев чабера садового (*Satureja hortensis* L.), произрастающего в Грузии / Э. П. Кемергелидзе, Т. Г. Сагареишвили, В. Н. Сыров, З. А. Хушбактова // *Химико-фармац. журн.* – 2004. – Т. 38, № 6. – С. 33–35.
27. Bioactive flavonoids from *Satureja atropatana* Bonge / A. Gohari, S. Saeidnia, M. Gohari // *Nat. Prod. Res.* – 2009. – Vol. 23 (17). – P. 1609–1614.

REFERENCES

1. Shanayda, M. I., Pokryshko, O. V. (2015). *Anali Mečnikiv's kogo Institutu*, 4 (1), 66–69.
2. Saeidnia, S., Reza Gohari, A., Manayi, A., Kourepaz-Mahmoodabadi, M. (2016). *Satureja: ethnomedicine, phytochemical diversity and pharmacological activities*. Springer, 122 p.
3. Zavatti, M., Zanolì, P., Benelli, A., Rivasi, M., Baraldi, C., & Baraldi, M. (2011). Experimental study on *Satureja montana* as a treatment for premature ejaculation. *Journal of Ethnopharmacology*, 133 (2), 629–633. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.058>
4. Četković, G. S., Mandić, A. I., Čanadanović-Brunet, J. M., Djilas, S. M., & Tumbas, V. T. (2007). HPLC Screening of Phenolic Compounds in Winter Savory (*Satureja montana* L.) Extracts. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 30 (2), 293–306. <https://doi.org/10.1080/10826070601063559>
5. Bros, I., Soran, M.-L., Briciu, R., & Cobzac, S. (2009). HPTLC quantification of some flavonoids in extracts of *Satureja hortensis* L. obtained by use of different techniques. *Journal of Planar Chromatography – Modern TLC*, 22 (1), 25–28. <https://doi.org/10.1556/jpc.22.2009.1.5>
6. Moghadam, S. E., Ebrahimi, S. N., Gafner, F., Ochola, J. B., Marubu, R. M., Lwande, W., ... Hamburger, M. (2015). Metabolite profiling for caffeic acid oligomers in *Satureja biflora*. *Industrial Crops and Products*, 76, 892–899. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.059>
7. Petersen, M. (2003). *Rosmarinic acid*. *Phytochemistry*, 62 (2), 121–125. [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(02\)00513-7](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(02)00513-7)
8. Shanaida, M., Golembiovska, O., Hudz, N., & Wieczorek, P. P. (2018). Phenolic compounds of herbal infusions obtained from some species of the Lamiaceae family. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 31 (4), 194–199. <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0036>
9. M El-hagrassi, A., E Abdallah, W., F Osman, A., & Abdelshafeek, K. (2018). Photochemical study of bioactive constituents from *Satureja montana* L. Growing in Egypt and their antimicrobial and antioxidant activities. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (4), 142. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i4.22756>

10. Shanaida, M., Ivanusa, I., & Kernychna, I. (2017). Phytochemical analysis of secondary metabolites of *Satureja Hortensis* L. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9 (2), 315. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i2.15923>
11. *The Plant List*. (n.d.). Available at: <http://www.theplantlist.org>
12. Miladi, H., Ben Slama, R., Mili, D., Zouari, S., Bakhrour, A., & Ammar, E. (2013). Chemical Composition and Cytotoxic and Antioxidant Activities of *Satureja montana* L. Essential Oil and Its Antibacterial Potential against *Salmonella* Spp. *Strains. Journal of Chemistry*, 2013, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/275698>
13. Hajdari, A., Mustafa, B., Kaçiku, A., Xhavit, M., Brigitte, L., Alban, I., Gjoshe, S., Johannes, N. (2016). Chemical composition of the essential oil, total phenolics, total flavonoids and antioxidant activity of methanolic extracts of *Satureja montana* L. *Rec. nat. prod.*, 10 (6), 750–760.
14. Dobrochaeva, D. N., Kotov, M. I., Prokudin, Iu. N. (1999). *Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy*. Kiev : Fitosotciotcentr, 548.
15. Bezić, N., Šamanić, I., Dunkić, V., Besendorfer, V., & Puizina, J. (2009). Essential Oil Composition and Internal Transcribed Spacer (ITS) Sequence Variability of Four South-Croatian *Satureja* Species (Lamiaceae). *Molecules*, 14 (3), 925–938. <https://doi.org/10.3390/molecules14030925>
16. Shanaida, M. I., Oleshchuk, O. M., Lykhatskyi, P. H., Kernychna, I. Z. (2017). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 2 (42), 92–97.
17. Giweli, A., Džamić, A. M., Soković, M., Ristić, M. S., & Marin, P. D. (2012). Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils of *Satureja thymbra* Growing Wild in Libya. *Molecules*, 17 (5), 4836–4850. <https://doi.org/10.3390/molecules17054836>
18. Shanaida, M. (2018) Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some Lamiaceae species. *International Journal of Green pharmacy*, 12 (3), 200–204. <http://dx.doi.org/10.22377/ijgp.v12i03.1952>
19. Torres–Martínez, R., García–Rodríguez, Y. M., Ríos–Chávez, P., Saavedra–Molina, A., López–Meza, J. E., Ochoa–Zarzosa, A., Salgado–Garciglia, R. (2017). Antioxidant activity of the essential oil and its major terpenes of *Satureja macrostema* (Moc. and Sessé ex Benth.) Briq. *Pharmacognosy Mag*, 4 (13(52)), 875–880.
20. Serrano, C., Matos, O., Teixeira, B., Ramos, C., Neng, N., Nogueira, J., ... Marques, A. (2011). Antioxidant and antimicrobial activity of *Satureja montana* L. extracts. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91 (9), 1554–1560. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4347>
21. Mirjana, S., & Nada, B. (2004). Chemical Composition and Antimicrobial Variability of *Satureja montana* L. *Essential Oils Produced During Ontogenesis. Journal of Essential Oil Research*, 16 (4), 387–391. <https://doi.org/10.1080/10412905.2004.9698751>
22. Shanaida, M., & Oleshchuk, O. (2017). Acute toxicity determination of summer savory liquid extract. *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 4 (51), 22–26. <https://doi.org/10.24959/ubphj.17.125>
23. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (2019). Available at : <http://www.drlz.com.ua>
24. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy : v 3 t.* (2014). Derzhavne pidpriemstvo “Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2–edition). Kharkiv, 732.
25. *European Pharmacopoeia. 9th Edition*. (2016). Available at : <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>
26. Kemertelidze, E. P., Sagareishvili, T. G., Syrov, V. N., Khushbaktova, Z. A. (2004). *Khimiko-farmatc. zhurnal*, 38 (6), 33–35.
27. Gohari, A., Saeidnia, S., Gohari, M. (2009). Bioactive flavonoids from *Satureja atropatana* Bonge. *Nat. Prod. Res.*, 23 (17), 1609–1614.

Відомості про авторів:

Гудзь Н. І., канд. фармац. наук, доцент кафедри технології ліків і біофармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: natali_gudz@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2240-0852>
Шанайда М. І., канд. біол. наук, доцент кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>
Свиденко Л. В., канд. біол. наук, ст. наук. співробітник сектора мобілізації та збереження рослинних ресурсів Інституту рису НААН України. E-mail: svid65@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4043-9240>
Шимкова Я., дослідник 2 категорії Інституту збереження біорізномаття і біобезпеки факультету агробіології і харчових ресурсів, Словацький аграрний університет в м. Нітра. E-mail: jana.simkova@uniag.sk

Information about authors:

Hudz N. I., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Drug Technology and Biopharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. E-mail: natali_gudz@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2240-0852>
Shanaida M. I., Candidate of Biology (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine. E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>
Svidenko L. V., Candidate of Biology (Ph.D.), senior researcher of the Sector of Mobilization and Conservation of Plant Resources of the Rice Institute of the NAAS, Ukraine. E-mail: svid65@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4043-9240>
Šimková Ya., category 2 researcher of the Faculty of Agrobiological and Food Resources, Institute of Biodiversity Conservation and Biosafety of the Slovak University of Agriculture, Nitra, Slovakia. E-mail: jana.simkova@uniag.sk

Сведения об авторах:

Гудзь Н. И., канд. фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств и биофармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. E-mail: natali_gudz@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2240-0852>
Шанайда М. И., канд. биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского. E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>
Свиденко Л. В., канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник сектора мобилизации и хранения растительных ресурсов Института риса НААН Украины. E-mail: svid65@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4043-9240>
Шимкова Я., исследователь 2 категории Института хранения биоразнообразия и биобезопасности факультета агробиологии и пищевых ресурсов, Словацкий аграрный университет в г. Нитра. E-mail: jana.simkova@uniag.sk

Надійшла до редакції 28.05.2019 р.

В. С. Кисличенко, О. М. Новосел, В. В. Король

Національний фармацевтичний університет, Україна

Порівняльне вивчення флавоноїдів груші звичайної листя сортів Ноябрська, Лісова красуня та Лимонка

Мета. Вивчити якісний склад та визначити кількісний вміст флавоноїдів у груші звичайної листі сортів Ноябрська, Лісова красуня та Лимонка.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження нами були обрані груші звичайної листя сортів Ноябрська, Лісова красуня та Лимонка. Ідентифікацію флавоноїдів здійснювали за допомогою якісних реакцій та хроматографії у тонкому шарі сорбенту. Кількісний вміст визначали спектрофотометричним методом.

Результати та їх обговорення. У листі груші звичайної сортів Ноябрська, Лісова красуня та Лимонка за допомогою якісних реакцій встановлено наявність флавоноїдів. Методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту листя груші сортів, що досліджувалися, були ідентифіковані серед глікозидів космосіїн, цинарозид, астрагалін, рутин, гіперозид, кверцитрин, ізокверцитрин, серед агліконів – апігенін, лютеолін, кемпферол, кверцетин. Вміст флавоноїдів у перерахунку на рутин у листі груші звичайної сортів Ноябрська, Лісова красуня та Лимонка склав $2,88 \pm 0,07\%$, $1,31 \pm 0,03\%$ та $1,64 \pm 0,03\%$ відповідно.

Висновки. Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у листі груші звичайної сортів Ноябрська, Лісова красуня та Лимонка показало, що вони за вмістом не поступаються дикорослій груші та можуть бути додатковим джерелом одержання флавоноїдів з метою створення на їх основі препаратів рослинного походження.

Ключові слова: груша звичайна; флавоноїди; якісний та кількісний аналіз; спектрофотометрія

V. S. Kislychenko, O. M. Novosel, V. V. Korol
National University of Pharmacy, Ukraine

The comparative study of flavonoids in pear leaves of Noyabraska, Forest beauty and Lemonka varieties

Aim. To study the qualitative composition and determine the quantitative content of flavonoids in pear leaves of Noyabraska, Forest beauty and Lemonka varieties.

Materials and methods. As objects of research, leaves of ordinary pears of Noyabraska, Forest beauty and Lemonka varieties were selected. Identification of flavonoids was performed using qualitative reactions and thin-layer chromatography. The quantitative content was determined by the spectrophotometric method.

Results and discussion. The presence of flavonoids in leaves of ordinary pears of Noyabraska, Forest beauty and Lemonka varieties was found by qualitative reactions. Using thin-layer chromatography the following components were identified in leaves of pears of the varieties studied: among glycosides – kosmosien, cynaroside, astragaline, rutin, hyperoside, quercitrin, isoquercitrin, among aglycons – apigenin, luteolin, kaempferol, quercetin. The content of flavonoids calculated with reference to rutin in leaves of ordinary pears of Noyabraska, Forest beauty and Lemonka varieties was $2.88 \pm 0.07\%$, $1.31 \pm 0.03\%$ and $1.64 \pm 0.03\%$, respectively.

Conclusions. The study of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in leaves of ordinary pears of Noyabraska, Forest beauty and Lemonka varieties has shown that they are not inferior to wild pear trees and can be an additional source of flavonoids for the purpose of creating herbal medicines on their basis.

Key words: ordinary pear; flavonoids; qualitative and quantitative analysis; spectrophotometry

V. S. Кисличенко, Е. Н. Новосел, В. В. Король
Национальный фармацевтический университет, Украина

Сравнительное изучение флавоноидов груши обыкновенной листьев сортов Ноябрьская, Лесная красавица и Лимонка

Цель. Изучить качественный состав и определить количественное содержание флавоноидов в груши обыкновенной листьях сортов Ноябрьская, Лесная красавица и Лимонка.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования нами были выбраны груши обыкновенной листья сортов Ноябрьская, Лесная красавица и Лимонка. Идентификацию флавоноидов осуществляли с помощью качественных реакций и хроматографии в тонком слое сорбента. Количественное содержание определяли спектрофотометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. В листьях груши обыкновенной сортов Ноябрьская, Лесная красавица и Лимонка с помощью качественных реакций установлено наличие флавоноидов. Методом хроматографии в тонком слое сорбента в листьях груши исследуемых сортов были идентифицированы среди гликозидов космосиин, цинарозид, астрагаллин, рутин, гиперозид, кверцитрин, изокверцитрин, среди агликонов – апигенин, лютеолин, кемпферол, кверцетин. Содержание флавоноидов в пересчете на рутин в листьях груши обыкновенной сортов Ноябрьская, Лесная красавица и Лимонка составил $2,88 \pm 0,07\%$, $1,31 \pm 0,03\%$ и $1,64 \pm 0,03\%$ соответственно.

Выводы. Исследование качественного состава и количественного содержания флавоноидов в листьях груши обыкновенной сортов Ноябрьская, Лесная красавица и Лимонка показало, что они по содержанию не уступают дикорастущей груше и могут быть дополнительным источником получения флавоноидов с целью создания на их основе препаратов растительного происхождения.

Ключевые слова: груша обыкновенная; флавоноиды; качественный и количественный анализ; спектрофотометрия

Вступ. Флавоноїди – це одна з найбільш різноманітних і поширених груп фенольних сполук, що активно досліджуються впродовж багатьох років. Вони належать до непластидних пігментів рослин жовтого, помаранчевого, червоного, синього та фіолетового кольору. Флавоноїди містять у молекулі реакційноздатні фенольні радикали та карбонільну групу. Завдяки цьому вони беруть участь у різноманітних метаболічних процесах, що зумовлює їхню біологічну активність. Усі природні флавоноїди малотоксичні і чинять широкий спектр фізіологічної дії на організм людини: беруть участь в окисно-відновних процесах, реакціях імунітету, зумовлюють протизапальну, сенсibiliзуючу, протипухлинну, радіозахисну дію. Більшість флавоноїдів, особливо катехіни, володіють високим рівнем антиоксидантної активності [1, 2]. У медицині флавоноїди застосовуються переважно як Р-вітамінні та капіляррозміцнювальні засоби. Найбільше використання знайшли рутин і кверцетин. Рутин забезпечує захист судин, зменшує проникність і крихкість капілярів, перешкоджає утворенню набряків і венозних кровотеч; знижує високий кров'яний тиск, перешкоджає розвитку атеросклерозу, судинних ускладнень і діабету [3]; розширює коронарні судини, поліпшує скорочуваність міокарда, а отже, й насосну функцію серцевого м'яза; перешкоджає утворенню артеріальних тромбів; знижує рівень холестерину; діє як сечогінний засіб; має бактерицидні, фунгіцидні, протівірусні властивості; має гепатопротекторну, жовчогінну дію, полегшує біль при кишкових коліках; є протизапальним засобом. Кверцетин та похідні катехіну блокують поділ клітин, тому можуть бути використані в якості протипухлинних засобів та як засоби профілактики онкологічних захворювань. Похідні дифенілпропанового ряду захищають тканини від руйнівної дії ацетальдегіду, стимулюють активність ферментативних систем організму [4].

Зважаючи на широке розповсюдження флавоноїдів у рослинному світі та різнобічний спектр їх фармакологічної активності, актуальним є дослідження даного класу сполук у перспективних видах рослин з достатньою сировинною базою флори України.

Серед плодів культур груша посідає друге місце за площами насаджень після яблуні. Станом на 2017 рік площі, зайняті під вирощування різних сортів груш в Україні, становлять 12,1 тисяч гектарів, виробництво плодів складає 165,4 тис. тонн. У Державному реєстрі 2018 року зареєстровано 42 сорти груші звичайної, які культивуються в Україні. Але більшість з них вивчена недостатньо [5]. Раніше на кафедрі хімії природних сполук під керівництвом проф. Кисличенко В. С. було проведено дослідження флавоноїдів листя дикорослої груші звичайної [6]. Тому доцільним було провести аналіз даної групи природних речовин у груші звичайної листі культивованих сортів.

Метою роботи було дослідження флавоноїдів груші звичайної листя сортів Ноябрьська, Лісова красуня та Лимонка.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження нами було обрано груші звичайної листя сортів Ноябрьська, Лісова красуня та Лимонка. Листя груші сорту Ноябрьська заготовляли у серпні 2018 р. в Івано-Франківській області, листя груші сорту Лісова красуня – у вересні 2018 р. у Запорізькій області, листя груші сорту Лимонка – у серпні 2018 р. у Харківській області.

Для ідентифікації флавоноїдів у лікарській рослинній сировині, що вивчалася, використовували якісні реакції та хроматографію у тонкому шарі сорбенту. Хроматографування здійснювали у системах розчинників: *n*-бутанол – кислота оцтова льодяна Р – вода (4 : 1 : 2); 15 % кислота оцтова; хлороформ – кислота оцтова льодяна Р – вода (13 : 6 : 2). Ідентифікацію флавоноїдів (космосіїн, цинарозид, астрагалін, рутин, гіперозид, кверцитрин, ізокверцитрин, апігенін, лютеолін, кемпферол, кверцетин) проводили у порівнянні зі стандартними зразками порівнянням величин R_f та флуоресценції в УФ-світлі [6, 7].

Визначення кількісного вмісту флавоноїдів проводили спектрофотометричним методом [8, 9]. Здрібнену на порошок сировину знежирювали гептаном Р. Вилучення флавоноїдів з рослинної сировини здійснювали за допомогою метанолу Р. У якості комплексоутворювача використовували розчин 20 г/л алюмінію хлориду Р у метанолі Р. Оптичну густину забарвленого розчину вимірювали через 15 хв на спектрофотометрі «Optizen» за довжини хвилі 425 ± 2 нм у перерахунку на рутин.

Вміст флавоноїдів (X, %) у перерахунку на рутин та абсолютно суху сировину обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 1000}{m \cdot 37},$$

де: А – оптична густина випробовуваного розчину; m – маса наважки випробовуваної сировини, г.

Використовували питомий показник поглинання рутину, який становить 370 [8, 9].

Результати та їх обговорення. Позитивні результати реакцій на флавоноїди (ціанідинова реакція, реакції з розчинами натрію гідроксиду, заліза (III) хлориду, алюмінію хлориду та свинцю (II) ацетату) дозволили стверджувати про їх наявність у листі груші звичайної сортів, що досліджувалися. За результатом ціанідинової реакції за Бріантом (інтенсивність рожевого забарвлення водної фази більша, ніж органічної) можна припустити, що у листі груші сортів Ноябрьська, Лісова красуня та Лимонка флавоноїди містяться переважно у формі глікозидів.

Хроматографічні дослідження у порівнянні зі стандартними зразками флавоноїдів дозволили ідентифікувати серед глікозидів космосіїн, цинарозид, астрагалін, рутин, гіперозид, кверцитрин, ізокверцитрин, серед агліконів – апігенін, лютеолін, кемпферол, кверцетин.

Результати визначення кількісного вмісту флавоноїдів у груші звичайної листі сортів Ноябрьська, Лісова красуня та Лимонка наведені в таблиці.

Таблиця

Результати визначення флавоноїдів у листі сортів груші звичайної, що досліджувалося

m	n	X _i	X _{сеп.}	S ²	S _{сеп.}	P	t (P, n)	Довірчий інтервал	ε, %
Листя груші звичайної сорту Ноябрська									
5	4	2,81	2,88	0,0031	0,0248	0,95	2,78	2,88 ± 0,07	2,39
		2,84							
		2,88							
		2,91							
		2,95							
Листя груші звичайної сорту Лісова красуня									
5	4	1,28	1,31	0,0007	0,0121	0,95	2,78	1,31 ± 0,03	2,56
		1,30							
		1,31							
		1,33							
		1,35							
Листя груші звичайної сорту Лимонка									
5	4	1,61	1,64	0,0006	0,0132	0,95	2,78	1,64 ± 0,03	2,12
		1,63							
		1,64							
		1,67							
		1,69							

Результати кількісного вмісту флавоноїдів, визначеного спектрофотометричним методом, наведені в таблиці та свідчать, що листя груші звичайної сорту Ноябрська містить 2,88 ± 0,07 % флавоноїдів, сорту Лісова красуня – 1,31 ± 0,03 %, сорту Лимонка – 1,64 ± 0,03 %. Найбільший вміст флавоноїдів спостерігався у листі груші звичайної сорту Ноябрська. Листя груші сортів Лісова красуня та Лимонка має майже однаковий вміст флавоноїдів. Одержані дані свідчать про те, що вміст даної групи біологічно активних речовин у листі груші звичайної сорту Ноябрська майже у 2 рази вищий, ніж у листі сорту Лісова красуня та у 1,7 разів вищий, ніж у листі груші сорту Лимонка. Порівнюючи одержані результати з результатами попередніх досліджень дикорослої груші

звичайної, де вміст флавоноїдів склав 2,51 ± 0,04 % [6], можна зазначити, що культивовані сорти не поступаються за вмістом даного класу сполук дикорослій рослині.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведено вивчення якісного складу та визначення кількісного вмісту флавоноїдів у листі груші звичайної сортів Ноябрська, Лісова красуня та Лимонка.

2. Одержані результати свідчать, що культурні сорти груші звичайної, які широко культивуються на території України, можуть бути додатковим джерелом одержання флавоноїдів та створення на їх основі препаратів рослинного походження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Войцехівська, О. В. Фенольні сполуки : різномаяття, біологічна активність, перспективи застосування / О. В. Войцехівська, О. В. Ситар, Н. Ю. Таран // Вісник Харківського національного аграрного університету. Серія біологія. – 2015. – Вип. 1 (34). – С. 104–119.
2. Хомич, Г. П. Фенольні сполуки дикорослих плодів і ягід : склад, властивості, зміни при переробці : монографія. – Полтава : ПУЕТ, 2013. – 217 с.
3. Порівняльне дослідження впливу різних поліфенолів на порушення обміну глюкози в умовах інсулінорезистентності / В. П. Филімоненко, А. Л. Загайко, Ю. І. Кочубей, О. А. Красільнікова // Україна. Здоров'я нації. – 2017. – № 2 (43). – С. 107–110.
4. Смірнов, О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2011. – Вип. 56. – С. 3–11.
5. Пінкевич, В. О. Дослідження елементного складу груші звичайної листя сорту Ноябрська / В. О. Пінкевич, О. М. Новосел // Мед. та клін. хімія. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 136–140. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9826>
6. Новосел, О. М. Фармакогностичне вивчення представників родів Malus та Pirus : Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х. : Райдер, 2007. – 20 с.
7. Кацуба, І. К. Дослідження фенольних сполук листя мати-й-мачухи / І. К. Кацуба, В. С. Кисличенко, О. М. Новосел // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 6. – С. 92–94.
8. Методика підготовки та проведення лабораторних занять з фармакогнозії : навч.-метод. посіб. : у 2 т. / В. С. Кисличенко, С. М. Марчишин, З. І. Омельченко та ін. ; за ред. В. С. Кисличенко, С. М. Марчишин. – Тернопіль : ТДМУ, 2018. – Т. 2. – 304 с.
9. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доп. 1. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

REFERENCES

1. Voitsekhivska, O. V., Sytar, O. V., Taran, N. Yu. (2015). *Visnyk kharkivskoho natsionalnoho ahrarnoho universytetu. Seriya biolohiia, I (34)*, 104–119.
2. Khomych, H. P. (2013). *Fenolni spoluky dykoroslykh plodiv i yahid: sklad, vlastyvoli, zminy pry pererobtsi: monohrafiia*. Poltava : PUET, 217.
3. Fylymonenko, V. P., Zahaiko, A. L., Kochubei, Yu. I., Krasilnikova, O. A. (2017). *Ukraina. Zdorov'ia natsii, 2 (43)*, 107–110.
4. Smirnov, O., Kosyk, O. (2011). *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriya biolohichna, 56*, 3–11.
5. Pinkevych, V. O., Novosel, O. M. (2018). *Medychna ta klinichna khimiia, 20 (4)*. 136–140. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i4.9826>
6. Novosel, O. M. (2007). *Farmakohnostychnye vyvchennia predstavnykiv rodiv Malus ta Pyrus. Extended abstract of candidate's thesis*. Kharkiv : Raider, 20.
7. Katsuba, I. K., Kyslychenko, V. S., Novosel, O. M. (2011). *Ukrainskyi medychnyi almanakh, 14 (6)*, 92–94.
8. Kyslychenko, V. S., Marchyshyn, S. M., Omelchenko, Z. I., Novosel, O. M., Khvorost, O. P., Zhuravel, I. O., Popyk, A. I. (2018). *Metodyka pidhotovky ta provedennia laboratornykh zaniat z farmakohnozii: navch.-metod. posibnyk, 2*. Ternopil: TDMU, 304.
9. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy*. (2016). Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2–edition, dopovnennia 1). Kharkiv : Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 360.

Відомості про авторів:

Кисличенко В. С., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: cnc@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0851-209X>

Новосел О. М., канд. фармац. наук, доцент кафедри хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: lenanovosel1@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6010-339X>

Король В. В., канд. фармац. наук, доцент кафедри хімії природних сполук, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: cnc@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-6906>

Information about authors:

Kislychenko V. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Chemistry of Natural Compounds,

National University of Pharmacy. E-mail: cnc@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0851-209X>

Novosel O. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds,

National University of Pharmacy. E-mail: lenanovosel1@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6010-339X>

Korol V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds,

National University of Pharmacy. E-mail: cnc@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-6906>

Информация об авторах:

Кисличенко В. С., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой химии природных соединений,

Национальный фармацевтический университет. E-mail: cnc@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0851-209X>

Новосел Е. Н., канд. фармац. наук, доцент кафедры химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: lenanovosel1@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6010-339X>

Король В. В., канд. фармац. наук, доцент кафедры химии природных соединений, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: cnc@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-6906>

Надійшла до редакції 28.05.2019 р.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.454.2.011:582.929.4-035.85

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.8>

Л. А. Фуклева, Л. О. Пучкан

Запорізький державний медичний університет, Україна

Розробка лікарської форми з ефірною олією чебрецю звичайного для профілактики гінекологічних захворювань

Мета роботи. Визначення параметрів фармацевтичної доступності фітозасобу для профілактики гінекологічних захворювань – овулів з ефірною олією чебрецю звичайного (констант, що характеризують кінетику вивільнення та період напіввивільнення тимоли ($T_{1/2}$)).

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були овулі з ефірною олією чебрецю звичайного. За допомогою методу діалізу через напівпроникну мембрану та титриметричного методу аналізу в дослідках *in vitro* проводили визначення тимоли в лікарській формі. Лабораторними методами аналізу вивчали антибактеріальні властивості та бактеріостатичну дію досліджуваних зразків ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного.

Результати та їх обговорення. Якісне лікування запальних та бактеріальних гінекологічних захворювань у жінок має медичне та соціальне значення. Використання лікарських рослин та біологічно активних речовин на їх основі є одним з широко вживаних методів лікування зазначених процесів. Представники роду *Thymus* L. (чебрець) родини *Lamiaceae* L. містять високі концентрації біологічно активних речовин фенольної, терпенової та флавоноїдної природи, які проявляють широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, антимікробну, антиоксидантну та ін.) і досить низьку токсичність.

Висновки. Зроблена оцінка ефективності та якості нової лікарської форми овулів з ефірною олією чебрецю звичайного. Визначені параметри фармацевтичної доступності, необхідні при пошуку нового лікарського фітозасобу. Підтверджений оптимальний склад розробленого фітопрепарату. Використані сучасні методики досліджень. Використання повторних досліджень у дослідках *in vitro* дало змогу збудувати достовірні графіки залежності концентрації вивільнення тимоли від часу. Встановлена висока антимікробна і протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного по відношенню до штамів патогенних грибів роду *Candida*, а також паличок і бактерій *St. aureus*, *St. pyogenes*, *B. anthracoides*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*.

Ключові слова: вагінальні захворювання; ефірна олія чебрецю звичайного; фармацевтична доступність; антибактеріальна активність

L. A. Fukleva, L. O. Puchkan
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Development of a medicinal form with the essential oil of Thyme for the prophylaxis of gynecological diseases

Aim. To determine parameters of the pharmaceutical availability of the herbal medicine for the prophylaxis of gynecological diseases – egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme (the constants characterizing the kinetics of release and the half-release of thymol ($T_{1/2}$)).

Materials and methods. The study object was egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme. Using the dialysis method through a semi-permeable membrane and the titrimetric method of analysis thymol was determined in a medicinal form in the *in vitro* experiments. The antibacterial properties and the bacteriostatic effect of the samples of the essential oil and egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme were studied using the laboratory methods of analysis.

Results and discussion. The qualitative therapy of inflammatory and bacterial gynecologic diseases in women has great medical and social importance. The use of medicinal plants and biologically active substances on their basis is one of the most widely spread methods for treating these pathologies. Representatives of *Thymus* L. (*Thyme*) genus of *Lamiaceae* L. family contain high concentrations of biologically active substances of phenolic, terpenes and flavonoid origin exhibiting a wide range of the pharmacological activity (anti-inflammatory, antibacterial, antioxidant, etc.) and possessing rather low toxicity.

Conclusions. The estimation of efficiency and quality of a new medical form of egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil of Thyme is given. The parameters of pharmaceutical availability required when searching a new herbal medicine have been conducted. The optimal composition of the herbal medicine developed has been confirmed. The modern methods of research have been used. In the *in vitro* experiments the use of repeated research has allowed us to build the reliable graphs of the dependence of the concentration of thymol release from time. The high antibacterial and antimycotic effects of the essential oil and egg-shaped vaginal suppositories with the essential oil from Thyme have been determined in relation to strains of *Candida* pathogenic fungi, as well as bacilli and bacteria of *St. aureus*, *St. pyogenes*, *B. anthracoides*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*.

Key words: vaginal diseases; essential oil of Thyme; pharmaceutical availability; antibacterial activity

Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Разработка лекарственной формы с эфирным маслом чабреца для профилактики гинекологических заболеваний

Цель работы. Определение параметров фармацевтической доступности фитопрепарата для профилактики гинекологических заболеваний – овулей с эфирным маслом чабреца (констант, характеризующих кинетику высвобождения и период полувыведения тимола ($T_{1/2}$)).

Материалы и методы. Объектом исследования были овули с эфирным маслом чабреца обыкновенного. С помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану и титриметрического метода анализа в опытах *in vitro* проводили определение тимола в лекарственной форме. Лабораторными методами анализа изучали антибактериальные свойства и бактериостатическое действие исследуемых образцов эфирного масла и вагинальных овулей с эфирным маслом чабреца обыкновенного.

Результаты и их обсуждение. Качественное лечение воспалительных и бактериальных гинекологических заболеваний у женщин имеет медицинское и социальное значение. Использование лекарственных растений и биологически активных веществ на их основе является одним из широко применяемых методов лечения указанных процессов. Представители рода *Thymus* L. (чабрец) семьи *Lamiaceae* L. содержат высокие концентрации биологически активных веществ фенольной, терпеновой и флавоноидной природы, которые проявляют широкий спектр фармакологического действия (противовоспалительное, противомикробное, антиоксидантное и др.) и достаточно низкую токсичность.

Выводы. Дана оценка эффективности и качества новой лекарственной формы овулей с эфирным маслом чабреца обыкновенного. Определены параметры фармацевтической доступности, которые необходимы при поиске нового лекарственного фитопрепарата. Подтвержден оптимальный состав разработанного фитопрепарата. Используются современные методики исследований. Использование повторных исследований в опытах *in vitro* позволило построить достоверные графики зависимости концентрации высвобождения тимола от времени. Установлена высокая противомикробная и противогрибковая активность эфирного масла и вагинальных овулей с эфирным маслом чабреца обыкновенного по отношению к штаммам патогенных грибов рода *Candida*, а также палочек и бактерий *St. aureus*, *St. pyogenes*, *B. anthracoides*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*.

Ключевые слова: вагинальные заболевания; эфирное масло чабреца обыкновенного; фармацевтическая доступность; антибактериальная активность

Вступ. Сучасні технології фармацевтичної промисловості дозволяють створювати нові лікарські форми для профілактики та лікування різних захворювань. Місцеве призначення антимікробних та проти-грибкових засобів при лікуванні інфекцій є необхідним для зменшення клінічних проявів у місці ураження та прискорення епітелізації. Найбільш раціональною лікарською формою для місцевого лікування в гінекологічній практиці є вагінальні супозиторії та пєсарії.

Останнім часом, незважаючи на велику кількість синтетичних лікарських засобів, які використовуються в сучасній медицині, не втрачають своєї актуальності фітопрепарати на рослинній основі, лікувальна цінність яких обумовлена вмістом цілого комплексу біологічно активних речовин.

На теперішній час відомо більше 2000 ефіро-олійних рослин; вміст ефірних олій в них залежить від ряду причин і коливається від 0,1 % до 4,0 %. Ефірні олії лікарських рослин привертають увагу як невичерпні джерела сировини, а також для створення препаратів противірусної, імуномодельної та проти-запальної дії [1]. До складу олій входять монотерпе-

ни, монотерпеноли, терпенофеноли, оксиди, прості та складні етери, альдегіди, кетони, кислоти алі-фатичного ряду та циклічні кислоти. Багаторічні дослідження вчених довели, що ефірні олії мають дуже складний хімічний склад і містять біологічно активні сполуки, схожі за будовою і механізмом дії з антибіотиками, антисептиками, гормонами, вітамінами [2].

Значне місце посідає ефірна олія представників роду *Thymus* L. (чабрець) родини *Lamiaceae* L., яка містить високі концентрації біологічно активних речовин фенольної, терпенової та флавоноїдної природи, а також проявляє широкий спектр фармакологічної дії (протизапальну, антимікробну, антиоксидантну та ін.) і досить низьку токсичність. Ефірній олії чабрецю звичайного притаманна відсутність резистентності при тривалому використанні, практична нешкідливість, добра переносимість та наявність вітчизняного серійного випуску, тому вона є перспективним об'єктом для досліджень [3].

Ефірні олії роду *Thymus* L. застосовують у медичній практиці для лікування захворювань травних органів та печінки, при виразках шлунка; гострих і хроніч-

них інфекціях дихальних шляхів, при опіках, вегетосудинній дистонії, глистних інвазіях сечостатевих органів [4, 5, 6, 7].

Впровадження сучасних технологій в клінічну мікробіологію дозволило суттєво розширити спектр дослідів і підтвердити, що негативний вплив факторів зовнішнього середовища різної локалізації на мікрофлору організму, в тому числі піхви, веде до розвитку різноманітних патологічних процесів як запального, так і не запального генезу, що інколи не дозволяє вірно підібрати етіотропну терапію.

До запальних захворювань специфічної етіології відносяться вагініти, вульвіти, кандидози [4, 8].

Антисептичні препарати, які використовуються в сучасній медицині, не повністю задовольняють потреби та попит хворих. Вони мають певні негативні наслідки. Це алергічні реакції та побічні ускладнення (рецидивуючі запальні захворювання, патологічні маточні кровотечі та ін.). У зв'язку з цим доречним було б використання фітопрепаратів, які б не чинили такого негативного впливу на слизову оболонку піхви та були здатні покращувати якісний склад мікрофлори піхви [9, 10].

Об'єктом дослідження були обрані: вагінальні овулі з ефірною олією чебрецю звичайного, склад яких був розроблений методами математичного планування та моделювання експерименту (поліпропіленгліколь + проксанол 268 + ПЕО₄₀₀ + твін 80 + ефірна олія чебрецю звичайного).

У дослідях визначали тимол, кількість якого в ефірній олії чебрецю звичайного складала 30 % від загальної кількості всіх компонентів [7].

Матеріали та методи. Для визначення тимолу в дослідях *in vitro* був використаний метод діалізу через напівпроникну мембрану та титриметричний метод аналізу.

Визначення тимолу в лікарській формі проводили методом діалізу по Л. Крувчинському [8, 11].

Лікарську форму розміщували в спеціальний пристрій для діалізу, який імітує проникнення лікарської речовини на слизові оболонки тканинного субстрату. Моделлю напівпроникної мембрани був целофан (марки «Купроксат») із площею 9 см² і товщиною 0,09 мм. В якості акцепторної фази використовували 20 мл 0,1 Н натрієвого лугу. В ході експерименту систему термостатували при температурі (37 ± 2) °С. Проби відбирали в кількості 5 мл через певні проміжки часу (15, 25, 35, 45, 55, 65 хв). Після забору проби проводили відповідне поповнення акцепторної фази (5 мл).

Мета роботи – встановлення деяких параметрів фармацевтичної доступності досліджуваного фітозасобу – овулів з ефірною олією чебрецю звичайного, а саме констант, що характеризують кінетику вивільнення та період напіввивільнення тимолу (T_{1/2}).

Результати та їх обговорення. При оцінці ефективності лікарського фітозасобу велике значення приділялось встановленню параметрів фармацевтичної доступності в дослідях *in vitro*. Кількість

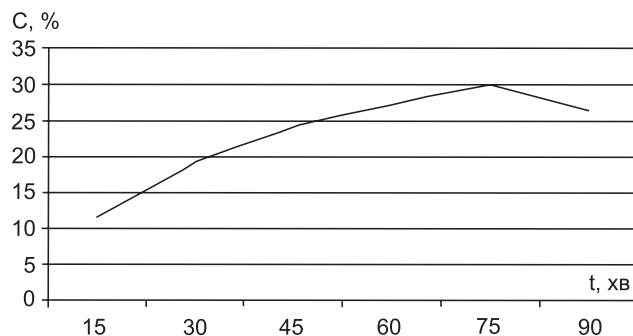


Рис. Кінетична крива вивільнення тимолу з овулів із ефірною олією чебрецю звичайного

ефірної олії чебрецю звичайного в лікарській формі складала 5 % від загальної маси лікарського засобу. Концентрація ефірної олії чебрецю звичайного була підібрана на підставі мікробіологічних досліджень. Параметром оптимізації була кількість тимолу, який вивільняється з лікарських форм за певні проміжки часу.

Титриметричним методом аналізу (броматометричним) визначали кількість вивільненого тимолу з лікарської форми. За отриманими результатами будували діаграму залежності кількості вивільненого тимолу від часу (рис.) [8].

Згідно з отриманими результатами з розробленого складу препарату поступово вивільняється тимол, і вже через 75 хв із овулів вивільняється 30 % тимолу. Розраховані константи вивільнення та період напіввивільнення тимолу з лікарського фітозасобу становлять:

$$K_{\text{вивільнення}} = 0,04 \text{ хв}^{-1}$$

$$K_{\text{напіввивільнення}} = 35,8 \text{ хв (} T_{1/2} \text{)}.$$

Отримані результати досліджень вагінальної лікарської форми свідчать, що фітозасіб володіє високими показниками фармацевтичної доступності: T_{1/2} для овулів складає 35,8 хв, що передбачає їх високу біологічну доступність у дослідях *in vivo* та дає можливість рекомендувати в гінекологічній практиці для пролонгованої дії вагінальні овулі.

Вивчення антибактеріальних властивостей досліджуваних зразків ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного проводили в лабораторії по відношенню до штамів: *Candida albicans* (ATCC-885653), *Candida utilis* (клініч.), *Candida albicans* (клініч.), мікст-дріжджі № 1; бактеріостатичну дію на штами бактерій *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Staphylococcus pyogenes* (клініч.), *Escherichia coli* (клініч.) та *Klebsiella pneumoniae* (клініч.). Результати досліджень показали, що ефірна олія чебрецю та вагінальні овулі з ефірною олією чебрецю звичайного проявляють виражену антибактеріальну активність по відношенню до всіх досліджуваних штамів бактерій, які найбільш часто викликають інфекційні захворювання сечостатевих органів у жінок.

Ефірна олія чебрецю звичайного є перспективною сировиною для створення нових м'яких фіто-

препаратів протигрибкової та антимікробної дії для лікування гінекологічних захворювань у жінок (хламідіозу, кандидозу, вагінозу) [12].

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вивчені кінетичні закономірності вивільнення тимолу з овулів з ефірною олією чебрецю звичайного.

2. Визначені константи вивільнення та періоди напіввивільнення тимолу з лікарської форми, що

дозволяють рекомендувати овулі з ефірною олією чебрецю звичайного для подальших біологічних досліджень.

3. Встановлена висока антимікробна і протигрибкова активність ефірної олії та вагінальних овулів з ефірною олією чебрецю звичайного по відношенню до штамів патогенних грибів, а також паличок і бактерій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. К вопросу создания лекарственных препаратов с эфирными маслами для лечения генитального герпеса в гинекологии / Ю. В. Левачкова, А. Н. Литвинова, Т. Г. Ярных, В. Н. Чушенко // Фармация Казахстана. – 2015. – № 1. – С. 40–44.
2. Litvinova, O. The development of combined pessaries with acyclovir and essential oils laboratory technology / A. N. Litvinova, Yu. V. Levachkova, V. M. Chushenko // Вісник фармації. – 2017. – № 3 (91). – С. 38–42. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2171>
3. Василюк, В. М. Обзор тимьянов (*Thymus L.*, *Lamiaceae*) Самарской области / В. М. Василюк // Известия Самарского науч. центра РАН. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 64–68.
4. Обґрунтування складу пессаріїв «Фітовагін» для лікування запальних гінекологічних захворювань / Ю. В. Левачкова, Т. Г. Ярних, В. М. Чушенко, А. В. Малоштан // Клініч. фармація. – 2011. – № 1. – С. 30–33.
5. Противогрибковая активность некоторых эфирных масел / Л. П. Быкова, О. А. Седельникова, Ю. В. Корначева и др. // Проблемы мед. микол. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 66–67.
6. Фенольные соединения и антиоксидантная активность уральских представителей рода *Thymus* (*Lamiaceae*) / Л. И. Алексеева, Л. В. Тетернюк, А. Г. Быструшкин, А. Булышева // Растит. ресурсы. – 2012. – № 1. – С. 110–118.
7. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. ; під. ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
8. Державна фармакопея України. Доп. 3 / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 279 с.
9. Vaginal films for drug delivery / R. M. Machado, A. Palmeira-De-Oliveira, J. Martinez-De-Oliveira et al. // J. of Pharmac. Sci. – 2013. – Vol. 102, № 7. – P. 2069–2081. <https://doi.org/10.1002/jps.23577>
10. Фуклева, Л. А. Изучение состава и возможность использования чабреца обыкновенного и крымского в фармацевтической практике / Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан // Научные ведомости БелГУ. – Белгород : Изд-во НИУ БелГУ, Серия : Медицина. Фармация. – 2013. – № 18 (161). – С. 207–210.
11. Малецька, З. В. Вивчення осмотичних властивостей вагінальних супозиторіїв комбінованої дії з антимікробною та протизапальною активністю / З. В. Малецька, Л. Л. Давтян // Фармац. журн. – 2013. – № 3. – С. 57–61.
12. Лечение неспецифических вагинитов влагалитными суппозиториями на полимерных основах / В. Ф. Беженарь, А. Н. Дрыгин, В. А. Михайлюкова, Л. Н. Ерофеева // Клинич. больница. – 2013. – № 4 (06). – С. 50–56.

REFERENCES

1. Levachkova, Yu. V., Litvinova, A. N., Iarnykh, T. G., Chushenko, V. N. (2015). *Farmatsiia Kazakhstana*, 1, 40–44.
2. Litvinova, O. M., Levachkova, Y. V., & Chushenko, V. M. (2017). Development of the laboratory technology of the combined pessaries with acyclovir and essential oils. *Visnik Farmacii*, 3 (91), 28–33. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2171>
3. Vasiukov, V. M. (2012). *Izvestiia Samarskogo nauchnogo tcentra RAN*, 14 (1), 64–68.
4. Levachkova, Yu. V., Iarnykh, T. H., Chushenko, V. M., Maloshtan, A. V. (2011). *Klinichna farmatsiia*, 1, 30–33.
5. Bykova, L. P., Sedelnikova, O. A., Kornacheva, Yu. V., Godovalov, A. P. (2011). *Problemy meditsinskoj mikologii*, 13 (2), 66–67.
6. Alekseeva, L. I., Teterniuk, L. V., Bystrushkin, A. G., Bulysheva, A. (2012). *Rastitelnyi resursy*, 1, 110–118.
7. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I. (2008). *Matematychni planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii*. Ternopil: Ukrmedknyha, 368.
8. *Derzhavna Farmakopeya Ukraini. Dopovnennya 3*. (2009). Derzhavne pidpriemstvo “Naukovo-ekspertnij farmakopejnij centr”. Kharkiv : Derzhavne pidpriemstvo “Naukovo-ekspertnij farmakopejnij centr”, 279.
9. Machado, R. M., Palmeira-De-Oliveira, A., Martinez-De-Oliveira, J., & Palmeira-De-Oliveira, R. (2013). Vaginal Films for Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102 (7), 2069–2081. <https://doi.org/10.1002/jps.23577>
10. Fukleva, L. A., Puchkan, L. A. (2013). *Seriia: Meditsina. Farmatsiia*, 18 (161), 207–210.
11. Maletska, Z. V., Davtian, L. L. (2013). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 57–61.
12. Bezhenar, V. F., Drygin, A. N., Mikhailiukova, V. A., Erofeeva, L. N. (2013). *Klinicheskaia bolnitca*, 4 (06), 50–56.

Відомості про авторів:

Фуклева Л. А., канд. фармац. наук, асистент кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків факультету післядипломної освіти, Запорізький державний медичний університет. E-mail: fukleva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Пучкан Л. О., канд. фармац. наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медичний університет. E-mail: fukleva@ukr.net

Information about authors:

Fukleva L. A., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology of Drugs of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: fukleva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Puchkan L. O., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Technology of Drugs. Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: fukleva@ukr.net

Сведения об авторах:

Фуклева Л. А., канд. фармац. наук, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств факультета последипломного образования. Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: fukleva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Пучкан Л. А., канд. фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: fukleva@ukr.net

Надійшла до редакції 15.05.2019 р.

О. І. Тихонов, Л. Г. Алмакаєва, О. С. Шпичак

Національний фармацевтичний університет, Україна

Розробка технології ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолої

Онкологічні захворювання залишаються однією з найпоширеніших причин летальних наслідків серед населення більшості країн світу. У цьому аспекті на особливу увагу заслуговують нові лікарські субстанції з продуктів бджільництва, зокрема отрути бджолої, численні компоненти якої стимулюють та зміцнюють організм у цілому, а разом з тим і його захисні та відновні функції.

Мета роботи. Розробка технології ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолої.

Матеріали та методи. У ході створення та організації промислового виробництва лікарських засобів на основі отрути бджолої як технологічний прийом було запропоновано ліофілізацію, яка забезпечує довготривале зберігання лікарських засобів і використовується для отримання стабільних ліофілізованих порошків, зокрема для приготування розчинів для ін'єкцій (наприклад, антибіотиків та ін.). Основним етапом експериментальних досліджень була розробка технології отримання ліофілізату для ін'єкцій. Для цього вивчалися умови заморожування розчину на основі отрути бджолої. Послідовно проводили визначення температури та способу заморожування розчину, вивчали вплив тривалості заморожування на якість кінцевого продукту та процес сублімаційного сушіння препарату.

Результати та їх обговорення. З метою встановлення евтектичної температури, що має конкретне значення для кожної речовини при заморожуванні розчину на основі отрути бджолої, нами було використано термічний спосіб, який вважається найбільш простим і вигідним. У процесі вивчення впливу швидкості заморожування на структуру препарату розчин на основі отрути бджолої розливали по 1 мл в ампули або у флакони і заморожували на полицях сублімаційної установки до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, застосовуючи повільне (постадійне) та швидке заморожування. Оцінку впливу способу заморожування на якість ліофілізату для ін'єкцій отрути бджолої проводили за такими показниками: зовнішній вигляд препарату, прозорість, волога, розчинність, значення рН, кількісний вміст отрути бджолої (за мелітином), кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду.

Висновки. Розроблено технологію ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолої, а саме: вивчено та встановлено оптимальний режим ліофілізації. За результатами проведених досліджень встановлені показники якості препарату.

Ключові слова: розчин для ін'єкцій; ліофілізований порошок отрути бджолої; технологія

О. І. Tykhonov, L. G. Almaeva, O. S. Spychak

National University of Pharmacy, Ukraine

Development of the technology of a lyophilized powder for preparing the solution for injections based on bee venom

Cancer remains one of the most common causes of death among the population of most countries of the world. In this aspect, special attention is paid to new medicinal substances from bee products, including bee venom, which numerous components stimulate and strengthen the body as a whole, and at the same time its protective and restorative functions.

Aim. To develop the technology of a lyophilized powder for preparing the solution for injections based on bee venom.

Materials and methods. When creating and organizing industrial production of medicines based on bee venom the lyophilization was proposed as a technological method. It provides a long-term storage of drugs and is used to obtain stable freeze-dried powders, in particular for preparing solutions for injections (e.g. antibiotics, etc.) The main stage of the experimental research was development of the technology for obtaining a lyophilizate for injections. For this purpose, the conditions for freezing the solution based on bee venom were studied. The determination of the temperature and method of freezing the solution was carried out sequentially, the effect of the freezing duration on the quality of the final product and the process of sublimation drying of the drug were studied.

Results and discussion. In order to determine the eutectic temperature having a specific value for each substance when freezing the solution based on bee venom we used the thermal method considered to be the most simple and advantageous. In the process of studying the effect of the freezing rate on the structure of the drug the solution based on bee venom was poured in 1 ml ampoules or in vials and frozen on the shelves of the sublimation unit to $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$; $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, applying slow (stage-by-stage) and rapid freezing. The effect of the freezing method on the quality of a lyophilizate for injections from bee venom was assessed according to the following indicators: the appearance of the preparation, transparency, moisture, solubility, pH, the quantitative content of bee venom (in the cell), the quantitative content of lidocaine hydrochloride.

Conclusions. The technology of a freeze-dried powder for preparing the solution for injections based on bee venom has been developed, namely: the optimal freeze-drying regime has been studied and determined. According to the results of the research the quality indicators of the drug have been determined.

Key words: solution for injections; lyophilized bee venom powder; technology

А. И. Тихонов¹, Л. Г. Алмакаева, О. С. Шпичак
Национальный фармацевтический университет, Украина

Разработка технологии лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе яда пчелиного

Онкологические заболевания остаются одной из самых распространенных причин летальных исходов среди населения большинства стран мира. В этом аспекте особого внимания заслуживают новые лекарственные субстанции из продуктов пчеловодства, в частности яда пчелиного, многочисленные компоненты которого стимулируют и укрепляют организм в целом, а вместе с тем и его защитные и восстановительные функции.

Цель работы. Разработка технологии лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе яда пчелиного.

Материалы и методы. В ходе создания и организации промышленного производства лекарственных средств на основе яда пчелиного в качестве технологического приема было предложено лиофилизацию, которая обеспечивает долговременное хранение лекарственных средств и используется для получения стабильных лиофилизированных порошков, в частности для приготовления растворов для инъекций (например, антибиотиков и др.). Основным этапом экспериментальных исследований была разработка технологии получения лиофилизата для инъекций. Для этого изучали условия замораживания раствора на основе яда пчелиного. Последовательно проводили определение температуры и способа замораживания раствора, изучали влияние продолжительности замораживания на качество конечного продукта и процесс сублимационной сушки препарата.

Результаты и их обсуждение. С целью установления эвтектической температуры, которая имеет конкретное значение для каждого вещества при замораживании раствора на основе яда пчелиного, нами был использован термический способ, который считается наиболее простым и выгодным. В процессе изучения влияния скорости замораживания на структуру препарата раствор на основе яда пчелиного разливали по 1 мл в ампулы или во флаконы и замораживали на полках сублимационной установки до -50°C ; -60°C , применяя медленное (постадийное) и быстрое замораживание. Оценку влияния способа замораживания на качество лиофилизата для инъекций яда пчелиного проводили по следующим показателям: внешний вид препарата, прозрачность, влажность, растворимость, значение pH, количественное содержание яда пчелиного (по меллитину), количественное содержание лидокаина гидрохлорида.

Выводы. Разработана технология лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе яда пчелиного, а именно: изучен и установлен оптимальный режим лиофилизации. По результатам проведенных исследований установлены показатели качества препарата.

Ключевые слова: *раствор для инъекций; лиофилизированный порошок яда пчелиного; технология*

Вступ. У сучасних умовах онкологічні захворювання залишаються однією з найпоширеніших причин летальних наслідків серед населення більшості країн світу. Патологія онкозахворювань має не лише соціальне значення, але й потребує обов'язкового вирішення на державному рівні [1]. Незважаючи на ефективну фармакотерапевтичну роль хіміотерапії при лікуванні раку різної етіології, більшість антинеопластичних препаратів спричиняє токсичну дію безпосередньо на здорові клітини організму, а генотоксичний ефект хіміотерапевтичних препаратів призводить до генерування вторинних злоякісних пухлин [2].

У цьому аспекті на особливу увагу заслуговують нові лікарські субстанції з продуктів бджільництва [3]. Численні компоненти отрути бджолиної (ОБ) стимулюють та зміцнюють організм у цілому, а разом з тим і його захисні та відновні функції. Тривале вживання такої природної сировини підвищує опір організму до онкопатологій, стимулює роботу імунної системи [4]. Отрута бджолина як сировина є нестійкою сполукою, у зв'язку з чим створення лікарського засобу (ЛЗ) на її основі потребує розробки відповідної технології виготовлення [5].

Матеріали та методи. З метою створення та організації промислового виробництва ЛЗ на основі ОБ необхідно було розробити оптимальну технологію одержання лікарського препарату, яка б забезпечила збереження фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних, фармакологічних та інших властивостей впродовж не менше 2-х років. Такий технологічний прийом як ліофілізація забез-

печує тривале зберігання ЛЗ і використовується для отримання стабільних ліофілізованих порошків, зокрема для приготування розчинів для ін'єкцій (наприклад, антибіотиків та ін.) [6].

Ліофілізація є перспективним технологічним прийомом для забезпечення стабільності ЛЗ, але в кожному конкретному випадку потребує науково-експериментального підходу. Враховуючи вищезазначене, актуальною є розробка науково-практичних підходів і впровадження у фармацевтичне виробництво ЛЗ протипухлинної та імуностимулюючої дії на основі ОБ, що є певним вирішенням проблеми лікування хворих з послабленим імунітетом та мієлосупресією, викликаною цитостатичною терапією.

Необхідність створення ЛЗ для ін'єкцій на основі ОБ зумовлена тим, що ОБ містить близько 40 БАР, які є надзвичайно ефективними у лікуванні різних захворювань [4, 7]. Основний АФІ в ОБ – мелітин, який у поєднанні з іншими складовими частинами ОБ стимулює імунну систему та прискорює процес відновлення уражених тканин. Хімічні процеси, викликані дією ОБ, стимулюють викид у кров гормону кортизону, а також особливих речовин (допаміну, серотоніну і норадреналіну), кожен з яких може допомогти полегшити біль і повернути колишню рухливість суглобів, ушкоджених артритом [4, 7, 8]. Крім того, ОБ може бути використана як імуностимулятор для лікування пухлинних захворювань [4, 7].

Основним етапом експериментальних досліджень була розробка технології отримання ліофілізату для ін'єкцій. Концентрація розчинів з ОБ була обрана

на основі літературних даних і проведених попередніх фармакологічних досліджень і становила у перерахунку на мелітин 1 мг/мл, що відповідає терапевтичній концентрації АФІ в аналогічних препаратах на основі ОБ [9-11].

При розробці готової ЛФ – ліофілізату ОБ по 1 мг у флаконах більш детально вивчали умови проведення процесу ліофілізації. Технологічні дослідження з розробки режиму ліофілізації виконувались на базі ПАТ «Фармстандарт-Біолік» (м. Харків).

Заморожування розчину – перша стадія процесу ліофілізації, від якого багато в чому залежить ефективність всього процесу. Наприкінці стадії заморожування близько 70-90 % вихідної вологи знаходиться у замороженому стані, а її кількість, що залишилася, знаходиться в адсорбованому вигляді. Температура та швидкість заморожування і ступінь охолодження – важливі фактори, що впливають на загальний час сушіння та якість продукту. На підставі фізичних і хімічних властивостей продукту можна оптимізувати алгоритм дій при заморожуванні з метою досягнення найбільш ефективних результатів ліофілізації, особливо таких, як висока якість препарату і тривалість сушки [12, 13].

Для розробки режиму ліофілізації спочатку вивчали умови заморожування розчину на основі ОБ. Послідовно проводили визначення температури та способу заморожування розчину; вивчення впливу тривалості заморожування на якість кінцевого продукту та процес сублімаційного сушіння препарату.

Результати та їх обговорення. При розробці технології ліофілізації препарату на основі ОБ для встановлення певної температури заморожування розчину необхідно визначити евтектичну температуру, що має конкретне значення для кожної речовини [14].

Нами був використаний термічний спосіб визначення евтектичної температури, як найбільш простий. В основі даного способу лежить фіксування температури зразка, замороженого нижче за евтектичну точку в процесі повільного відтаювання. На кривій вимірювання температури матеріалу при досягненні евтектичної точки утворюється плато, відповідне часу, коли тепло, яке надходить ззовні, не призводить до підвищення температури, а витрачається на плавлення льоду при даній евтектичній «концентрації» розчину. Для заморожування використовували розроблений нами розчин ОБ з концентрацією 1 мг/мл, який розливали по 1 мл в ампули або флакони. Використовуючи термічний метод, встановлювали точку евтектики розчину на основі ОБ – 5 °С.

Першим етапом при розробці технології ліофілізації розчину з ОБ було вивчення режимів заморожування препарату (повільний та швидкий). Наступним етапом був процес сублімаційного сушіння. Досліджували декілька режимів сублімаційного сушіння (режими 1-4).

У процесі вивчення впливу швидкості заморожування на структуру препарату розчин на основі ОБ розливали по 1 мл в ампули або у флакони і заморожували на полицях сублімаційної установки до -50 °С;

-60 °С, застосовуючи наступні способи заморожування [6, 14-15]:

1. Повільне (постадійне) заморожування – препарат завантажували на полиці камери при температурі +20 °С, охолоджували полиці до -20 °С і витримували впродовж 2 год. Далі полиці охолоджували від -20 °С до -30 °С і витримували ще 2,5 год, потім знижували температуру полиць від -30 °С до -40 °С і витримували препарат ще 2,5 год. Далі температуру знижували до -50 °С і витримували препарат впродовж 13 год при даній температурі.

2. Швидке заморожування – препарат завантажували на полиці сублімаційної камери при температурі +20 °С, охолоджували його за 1 год до -20 °С, ще за 1 год – до -30 °С, за наступну годину – до -50 °С, після чого температура препарату сягала -50 °С, та витримували його при даній температурі впродовж 5 год.

Оцінку впливу способу заморожування на якість ліофілізату для ін'єкцій ОБ проводили за такими показниками: зовнішній вигляд препарату, прозорість, волога, розчинність, значення рН, кількісний вміст ОБ за мелітином, кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду. Показники якості ліофілізату для ін'єкцій на основі ОБ представлені в табл. 1.

Ліофілізацію ЛЗ проводили в сублімаційній установці ТГ-50 [12, 16, 17]. Для оптимізації технологічного процесу та отримання якісного препарату вивчали вплив швидкості підігріву продукту, тривалість сублімаційного сушіння і температури досушування. Розчин ОБ дозували по 1 мл у флакони ємністю 5 мл (товщина шару становила 9-10 мм) і піддавали швидкому заморожуванню. Після цього проводили сублімаційне сушіння замороженого розчину ОБ, використовуючи при цьому наступні режими:

Режим 1. Полиці витримували при температурі -50 °С і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °С до -10 °С зі швидкістю 3 °С/год. Потім полиці нагрівали від -10 °С до 10 °С – зі швидкістю 20 °С/год, а від +10 °С до +22 °С – зі швидкістю 4 °С/год. Після досягнення препаратом температури +22 °С (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при даній температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 41 год (рис. 1).

Режим 2. Полиці витримували при температурі -50 °С і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °С до -10 °С зі швидкістю 6 °С/год. Потім полиці нагрівали від -10 °С до +50 °С зі швидкістю 30 °С/год, а від +5 °С до +15 °С – зі швидкістю 2 °С/год. Далі полиці нагрівали від +15 °С до +22 °С зі швидкістю 3 °С/год. Після досягнення препаратом температури +22 °С (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при даній температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 33 год (рис. 2).

Режим 3. Полиці витримували при температурі -50 °С і мінімальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °С до -100 °С зі швидкістю 10 °С/год. Потім полиці нагрівали від

Таблиця 1

Результати вивчення впливу способу заморожування на стабільність ліофілізованого препарату на основі отрути бджолоїної

Показники якості	Тривалість зберігання, міс.	Спосіб заморожування	
		повільний	швидкий
Зовнішній вигляд (суха пориста маса білого кольору)	0 (вихідні дані)	суха пориста маса білого кольору	суха пориста маса білого кольору
	12	суха пориста маса білого кольору	суха пориста маса білого кольору
Після розчинення у воді для ін'єкцій			
Прозорість (має бути прозорим порівняно з водою P)	0	прозорий	прозорий
	12	прозорий	прозорий
рН (4,0-6,0)	0	5,50 ± 0,05	5,55 ± 0,06
	12	5,40 ± 0,04	5,45 ± 0,04
Розчинність (легко розчинний в 1 мл впродовж 1 хвилини)	0	відповідає	відповідає
	12	відповідає	відповідає
Вологість (не більше 4,0 %)	0	2,60 ± 0,02	2,62 ± 0,03
	12	2,62 ± 0,01	2,63 ± 0,02
Кількісний вміст ОБ в перерахунку на мелітин, мг/мл (0,90-1,10)	0	0,96 ± 0,04	0,97 ± 0,03
	12	0,96 ± 0,02	0,96 ± 0,03
Кількісний вміст лідокаїну гідрохлориду, мг/мл (0,45-0,55)	0	0,49 ± 0,03	0,50 ± 0,02
	12	0,48 ± 0,03	0,49 ± 0,02

Примітка: кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

-10 °C до 10 °C зі швидкістю 5 °C/год, а від +10 °C до +22 °C – зі швидкістю 10 °C/год. Після досягнення препаратом температури +22 °C (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при цій температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 26 год (рис. 3).

Режим 4. Полиці витримували при температурі -50 °C і мініальному тиску в камері (4,0-6,0 Па) впродовж 4 год, далі їх нагрівали від -50 °C до -10 °C

зі швидкістю 4 °C/год. Потім полиці нагрівали від -10 °C до 0 °C зі швидкістю 2 °C/год, а від 0 °C до +22 °C – зі швидкістю 5 °C/год. Після досягнення препаратом температури +22 °C (мінімальний тиск у камері – 4,0 Па) його витримували при цій температурі впродовж 4 год. Ліофілізація тривала 33 год (рис. 4).

Після завершення процесу сушіння вакуум у сушімачійній камері гасили чистим азотом, пропущеним

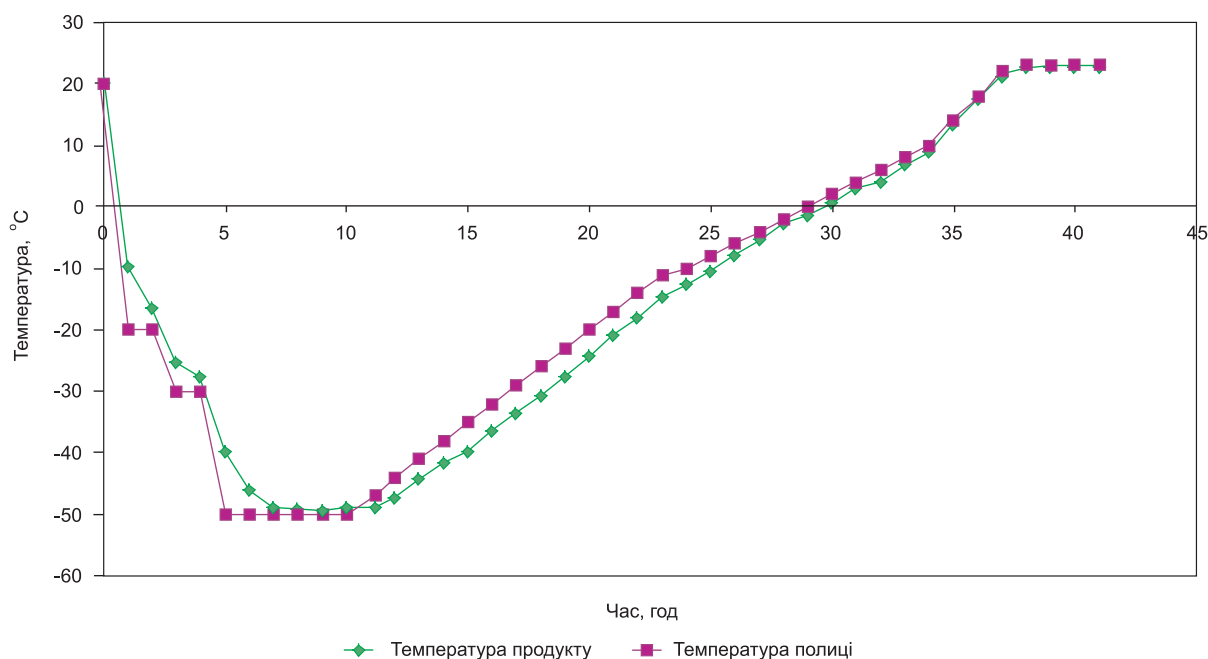


Рис. 1. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 1

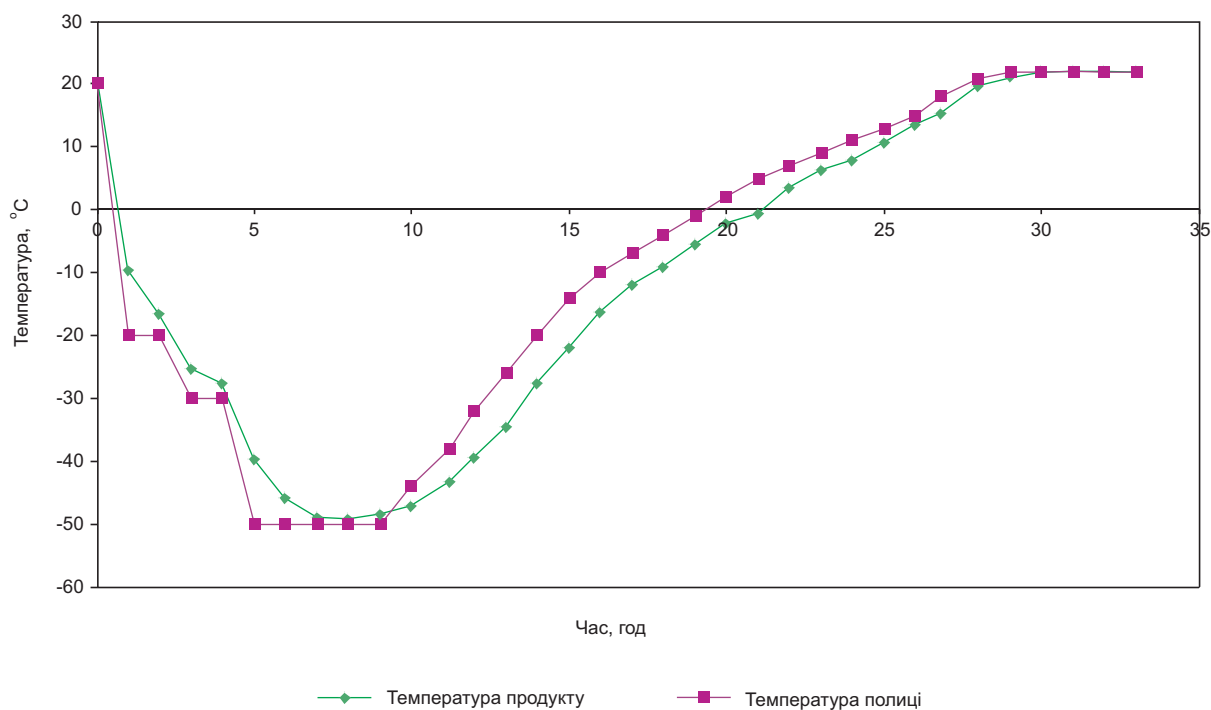


Рис. 2. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 2

через стерильний фільтр з розміром пор 0,22 мкм. Флакони з препаратом вивантажували із сублімаційної камери, закривали пробками і герметизували за допомогою алюмінієвих ковпачків.

За результатами проведених досліджень препарат відповідав показникам якості: опис (колір, пористість, однорідність), розчинність у воді, прозорість і значення рН після розчинення в 1 мл води для ін'єкцій, втрата у масі при висушуванні [10].

При аналізі отриманих даних був обраний оптимальний режим ліофілізації, при якому можна отримувати препарат на основі ОБ, що відповідає всім встановленим параметрам якості (табл. 2).

Таким чином, нами розроблено режим ліофілізації розчину для ін'єкцій на основі ОБ при швидкому заморожуванні напівпродукту та при режимі ліофілізації № 4. Обраний режим вимагає меншого часу сушіння, тобто менших енерговитрат з отриманням продукту відповідної якості та з найменшою вологістю продукту – 2,6 %.

На основі проведених нами досліджень було розроблено та апробовано у промислових умовах тех-

мувати препарат на основі ОБ, що відповідає всім встановленим параметрам якості (табл. 2).

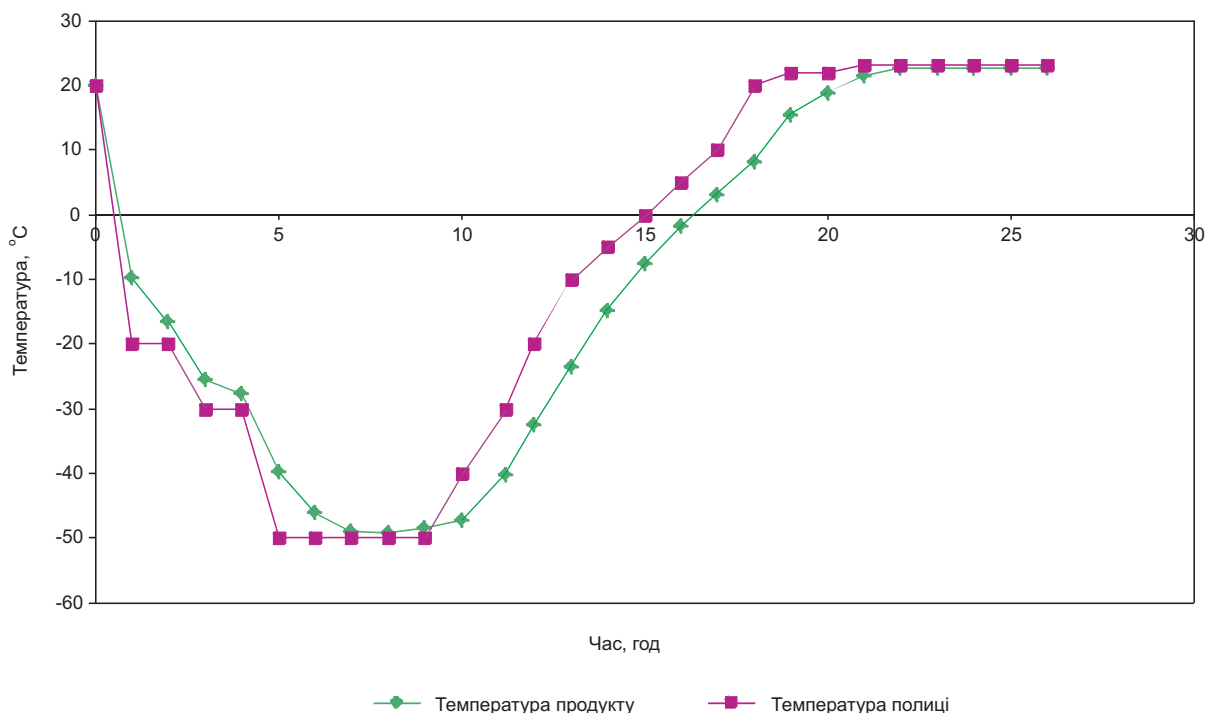


Рис. 3. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 3

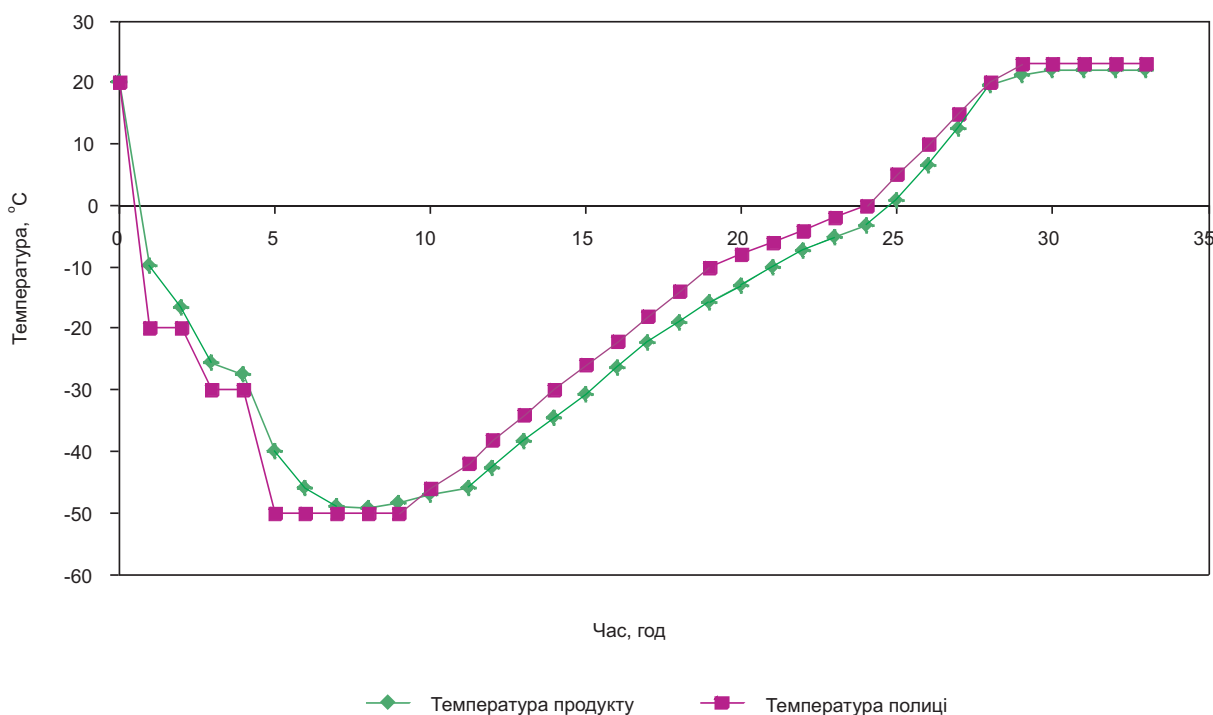


Рис. 4. Кінетична крива ліофілізації розчину ОБ відповідно до режиму № 4

нологію отримання ЛЗ «Апікаїн-Р», ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій по 1 мг у скляних флаконах на 5 мл.

Технологічний процес одержання ЛЗ включає наступні стадії [18-20]: санітарна підготовка виробництва; підготовка первинного пакування; приготування і фільтрація розчину; наповнення флаконів розчином; ліофілізація; герметизація флаконів; контроль на механічні вклучення та інші види браку; маркування та пакування флаконів.

Приготування та ліофілізацію розчину на основі ОБ відпрацьовували на промислових установках сублимаційної сушки ТГ-50 в умовах підприємства ПАТ «Фармстандарт-Біолік», м. Харків». У промислових умовах проводилась оптимізація критичних параметрів технологічного процесу.

Процес виробництва ЛЗ «Апікаїн-Р» здійснюється у приміщеннях із класами чистоти С (зона А), D, які визначаються за максимально припустимим вмістом механічних часток і мікроорганізмів у повітрі робочої зони. У класі чистоти С здійснюються процеси приготування розчинів; у класі С (А) проводять сте-

рилізуючу фільтрацію, наповнення флаконів розчином, ліофілізацію та герметизацію. У приміщеннях класу чистоти D проводять підготовку первинного пакування (мийку, сушіння і стерилізацію флаконів, пробок та ковпачків), перегляд флаконів із препаратом на механічні вклучення, маркування та пакування флаконів у пачки або коробки.

Приготування розчину для ЛЗ «Апікаїн-Р» здійснюють у реакторі з нержавіючої сталі, оснащеним якірною мішалкою і паровою сорочкою для підігріву та охолодження вмісту реактора. З установки водопідготовки води для ін'єкцій по трубопроводу самопливом у реактор заливають близько 70 л води для ін'єкцій по мітці на мірному склі реактора при температурі $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$. При подачі в парову сорочку реактора холодної води охолоджують воду для ін'єкцій у реакторі до температури $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$. Включають мішалку реактора та завантажують у нього відважену на вагах розраховану кількість натрію хлориду та маніту, перемішують впродовж 10-15 хвилин. Одночасно проводять барботацію розчину, подаючи в реактор інертний газ (азот). Потім додають розраховану

Таблиця 2

Результати впливу різних режимів ліофілізації на якість препарату

Режим сушки	Опис	Розчинність	Залишкова вологість, %	Прозорість
№ 1	Суха щільна маса білого кольору	Розчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 3 хв	2,0	прозорий
№ 2	Суша пориста маса білого кольору	Розчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 5 хв	3,0	прозорий
№ 3	Неоднорідна пориста маса	Розчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 5 хв, розчин мутний	3,8	не прозорий
№ 4	Суха пориста маса білого кольору	Легкорозчинний в 1 мл води для ін'єкцій впродовж 1 хв	2,6	прозорий

кількість ОБ та розраховану кількість лідокаїну гідрохлориду, перемішують впродовж 15-20 хвилин. Після повного розчинення відключають мішалку і доводять об'єм розчину до позначки на мірному склі 80,0 л водою для ін'єкцій, включають мішалку і перемішують впродовж 5-10 хв.

Після приготування розчину проводять відбір проби на аналіз перед фільтрацією та наповненням у флакони за наступними показниками: прозорість, кольоровість, рН, кількісний вміст. Згідно зі специфікацією до МКЯ розчин має бути прозорим, кольоровість – не перевищувати У5, рН – від 4,0 до 6,0; вміст в 1 мл препарату: ОБ (у перерахунку на мелітин) – 0,90 мг до 1,10 мг, лідокаїну гідрохлориду – 0,45 мг до 0,55 мг [10].

Після одержання позитивних результатів аналізу розчин передають на фільтрацію через систему фільтрів за допомогою інертного газу азоту. Діаметр пор послідовних фільтруючих елементів складає 0,45 мкм та 0,22 мкм. Підготовлену систему для фільтрації перевіряють на герметичність.

Приготовлений розчин ЛЗ з реактора під тиском азоту 0,6 МПа через нижній зливний кран подається через систему фільтрації у проміжний збірник чистого розчину. Через 15-20 хв з початку фільтрації відбирають пробу фільтрованої розчину для контролю на відсутність механічних включень неозброєним оком у світлі електролампи 60 Вт на чорно-білому екрані. Механічні включення у фільтрованому розчині повинні бути відсутні.

Розчин зі збірника подається на установку для наповнення флаконів розчином. У процесі виробництва використовуються флакони зі скла марки УСП-1 місткістю 5 мл, пробки з гумової суміші марки 52-599/1 та ковпачки алюмінієві типу К-2-14.

Перед початком наповнення налагоджують машину для наповнення на відповідний об'єм розчину у флаконі (1 мл). Після заповнення системи розчином перевіряють дозу наповнення об'ємним способом за допомогою шприца. Стерильні флакони в касетах подають до машини на дозуючий пристрій установки. Наповнені флакони за допомогою передаточного диску збирають у спеціальні касети, в яких їх подають у камеру ліофільної установки.

Ліофілізацію проводять в установках сублімаційної сушки типу ТГ-50. Спочатку проводять заморожування продукту. Препарат завантажували на полиці камери при температурі від +20 °С, охолоджували полиці до -20 °С і витримували 1 год. При заморожуванні продукту застосовували розроблений нами метод швидкого заморожування № 2.

Після повного циклу заморожування препарату включали підігрів полиць від -50 °С до -10 °С зі швидкістю 4 °С/г. При сушінні використовували розроблений нами спосіб № 4. Процес сушіння продовжувався 33 год. Після досягнення атмосферного тиску в камері касети з препаратом вивантажують і передають на операцію укупорки і герметизації флаконів.

Флакони з ліофілізатом закривають попередньо підготовленими стерильними гумовими пробками, а потім герметизують алюмінієвими ковпачками на установці. Обтиснені флакони подають на стіл для перегляду якості укупорки та інших видів браку. Відбирається проба для аналізу вологості, рН розчину, середньої маси; рН розчину знаходиться в межах від 4,0 до 6,0, втрата в масі при висушуванні (вологість) – не більше 4,0 %, середня маса контейнера – від 0,0266 – 0,0326 г.

Наступною стадією є контроль на механічні включення та інші види браку (цілісність флаконів, герметичність, якість укупорки). Для контролю на механічні включення відбирають 5-10 флаконів з серії і розчиняють фільтрованою водою для ін'єкцій в кількості 1 мл. Перегляд флаконів з розчином проводиться неозброєним оком у світлі електролампи потужністю 60 Вт на чорно-білому екрані на столі для перегляду.

Флакони передають для етикетування на машину, де на флакони наклеюються етикетки, виготовлені друкарським способом з паперу етикетного. Номер серії і термін придатності препарату на етикетку наносяться методом тиснення на цьому ж автоматі. По 5 флаконів із препаратом поміщають у блістер. Блістер разом з інструкцією із застосування поміщають у пачку з картону хром-ерзац на пакувальному столі. Проводять відбір проби на відповідність готового продукту вимогам МКЯ за всіма показниками. Після одержання задовільних результатів аналізу продукцію з аналітичним паспортом направляють на склад готової продукції.

Результати проведених досліджень показали, що розроблений ЛЗ «Апікаїн-Р» за розробленою нами технологією за всіма показниками відповідає вимогам проекту МКЯ. Лікарський препарат «Апікаїн-Р» внесено до перспективного плану розвитку виробництва ПАТ «Фармстандарт-Біолік», м. Харків.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. На основі обґрунтованого раціонального складу розроблено технологію ліофілізованого порошку для виготовлення розчину для ін'єкцій на основі отрути бджолоїної.

2. Вивчено та встановлено оптимальний режим ліофілізації: перший етап – швидке заморожування при зниженні температури від +20 °С до -50 °С з інтервалом витримки впродовж 8 год; другий етап – сублімаційне сушіння впродовж 33 год при температурі -50 до +22 °С з витримкою при кінцевій температурі впродовж 4 год.

3. За результатами проведених досліджень встановлені показники якості препарату за такими показниками: опис (колір, пористість, однорідність), розчинність у воді, прозорість, кольоровість і значення рН (4,0-6,0) після розчинення в 1 мл води для ін'єкцій, втрата у масі при висушуванні. Кількісний вміст ОБ (у перерахунку на мелітин) у ліофілізаті – 0,90-1,10 мг/мл, а лідокаїну гідрохлориду – 0,45-0,55 мг/мл.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Маркова, М. В. Стан та перспективи розвитку сучасної психоонкології / М. В. Маркова, О. В. Піонтковська, І. Р. Кужель // Укр. вісник психоневрол. – 2012. – Т. 20, Вип. 4 (73). – С. 86–91.
2. Desaive, P. Stress spectrum disorders in oncology / P. Desaive, A. Ronson // *Current Opinion in Oncol.* – 2008. – Vol. 20, Issue 4. – P. 378–385. <https://doi.org/10.1097/coo.0b013e328302166a>
3. Current status of the apipreparation the national university of pharmacy / A. I. Tikhonov, O. S. Shpychak, R. I. Skrypnyk–Tkhonov et al. // *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology : International scientific congress, 29 September – 2 October 2015. – Lviv, 2015.* – P. 190–195.
4. Яд пчелиный в фармации и медицине (теория, технология, медицинское применение) : моногр. / А. И. Тихонов, Л. И. Бондarchuk ; под ред. А. И. Тихонова. – X. : Оригинал, 2010. – 280 с.
5. Florea, A. Bee Venom Induced in vivo Ultrastructural Reactions Of Cells Involved In The Bone Marrow Erythropoiesis And Of Circulating Red Blood Cells / A. Florea, C. Craciun // *Microscopy and Microanalysis.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 123–127. <https://doi.org/10.1017/s1431927612014195>
6. Kasper, J. C. The freezing step in lyophilization: Physico–chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals / J. C. Kasper, W. Friess // *Eur. J. of Pharmac. and Biopharmac.* – 2011. – Vol. 78. – P. 248–263. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.010>
7. Jad pszczeli w farmacji i medycynie (teoria, technologia, zastosowanie lecznicze) / A. I. Tichonow, L. I. Bodnarczuk, S. A. Tichonowa et al. ; pod redakcja A. I. Tichonowa. – Myslenice : Apipol–Farma, 2011. – 240 s.
8. Тихонов, А. И. Состояние и перспективы создания лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : вид–во ЗДМУ, 2006.* – Т. 2, Вип. XV. – С. 275–280.
9. Скрипник–Тихонов, Р. І. Технологія розчинів отрути бджолоїної різної концентрації / Р. І. Скрипник–Тихонов, П. С. Сирота // *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матер. І Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., (м. Харків, 7–8 листоп. 2014 р.), – X. : НФаУ, 2014.* – С. 157–158.
10. Скрипник–Тихонов, Р. І. Фізико–хімічні дослідження розчину для ін'єкцій отрути бджолоїної / Р. І. Скрипник–Тихонов, Г. Б. Юр'єва // *Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матер. всеукр. наук.–практ. конф. студ. та молодих вчених, присвяч. 140–річчю з дня народж. д–ра фармац. та хім. наук, проф. Миколи Овксентійовича Валяшка, (м. Харків, 21–22 квіт. 2011 р.). – X., 2011.* – С. 224–225.
11. Skrypnyk–Tichonov, R. I. Application of high frmagments for fluids in progress chromatography methods for determining the quality of bee venov / R. I. Skrypnyk–Tichonov, P. S. Syrota // *Topical issues of new drugs development : abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and students (23.04.2015).* – Kh. : Publishing Office NUPh, 2015. – P. 223.
12. Филиппо, Назо. Основы сублимационной сушки // *BOC Edwards Pharmaceutical Systems : Междунар. конф. – М., 2005.* – С.2–47.
13. Aurelie, H. Sublimation kinetics during freeze–drying of pharmaceutical protein formulation / H. Aurelie, A. Julien, V. Severine // *Drying Technology.* – 2007. – Vol. 25, № 4–6. – P. 753–758. <https://doi.org/10.1080/07373930701370126>
14. Вибір оптимальних режимів фільтрації та заморожування для ліофілізованого препарату на основі бджолоїної отрути / Р. І. Скрипник–Тихонов, П. С. Сирота, О. І. Тихонов та ін. // *Фармац. журн.* – 2015. – № 3. – С. 45–52.
15. Kamath, L. Practical Technologies for Lyophilization / L. Kamath // *Genetic Engineering & Biotechnol. News.* – 2006. – Vol. 26, № 20. – P. 1–4.
16. Бахтин, И. А. Совершенствование процесса сублимационного высушивания лекарственных препаратов : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / И. А. Бахтин. – Пермь, 2012. – 26 с.
17. Нежуга, А. А. Разработка научно–обоснованных режимов сублимационной сушки биопрепаратов / А. А. Нежуга // *Биотехнол.* – 2001. – № 6. – С. 59–67.
18. Губин, М. М. Современный технологический комплекс для изготовления стерильных растворов в аптеках / М. М. Губин, С. З. Умаров // *Фармация.* – 2006. – № 2. – С. 25–29.
19. Моисеева, Е. В. Влияние технологического процесса на качество инфузионных растворов / Е. В. Моисеева // *Фармация.* – 2005. – № 2. – С. 20–24.
20. *Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. – X. : ИГ «РИРЕГ», 2000.* – Т. 2. – С. 369–373.

REFERENCES

1. Markova, M. V., Piontkovska, O. V., Kuzhel, I. R. (2012). *Ukrainskyi Visnyk psykhonevrolohi*, 20 (4(73)), 86–91.
2. Desaive, P., & Ronson, A. (2008). Stress spectrum disorders in oncology. *Current Opinion in Oncology*, 20 (4), 378–385. <https://doi.org/10.1097/coo.0b013e328302166a>
3. Tikhonov, A. I., Shpychak, O. S., Skrypnyk–Tkhonov, R. I. (2015). Current status of the apipreparation the national university of pharmacy. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology: International scientific congress.* Lviv, 190–195.
4. Tikhonov, A. I., & Bondarchuk, L. I. (2010). *Jad pchelinyi v farmacii i medicynie (teoriia, tekh nologii, medicinskoe primenenie) : Monografiia.* Kharkiv : Original, 280.
5. Florea, A., & Crăciun, C. (2013). Bee Venom Induced In Vivo Ultrastructural Reactions of Cells Involved in the Bone Marrow Erythropoiesis and of Circulating Red Blood Cells. *Microscopy and Microanalysis*, 19 (2), 393–405. <https://doi.org/10.1017/s1431927612014195>
6. Kasper, J. C., & Friess, W. (2011). The freezing step in lyophilization : Physico–chemical fundamentals, freezing methods and consequences on process performance and quality attributes of biopharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78 (2), 248–263. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.010>
7. Tikhonov, A. I., Bondarchuk, L. I., Tichonowa, S. A. (2011). *Jad pszczeli w farmacji i medycynie (teoria, technologia, zastosowanie lecznicze).* Myslenice : Apipol–Farma, 240.

8. Yarnykh, T. H., Shpychak, O. S. (2006). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi ta medychnoi nauky ta praktyky*. Zaporizhzhia : ZDMU, 2(XV), 275–280.
9. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Syrota, P. S. (2014). *Tekhnolohichni ta biofarmatsevychni aspekty stvorennia likarskykh preparativ riznoi napravlenosti dii : materialy I Mizhnar. nauk.–prakt. internet–konf*. Kharkiv : NFaU, 157–158.
10. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Yur'ieva, H. B. (2011). *Aktualni pytannia stvorennia novykh likarskykh zasobiv : materialy vseukr. nauk.–prakt. konf. stud. ta molodykh vchenykh, prysviach. 140–richchiu z dnia narodzh. d–ra farmats. ta khim. nauk, prof. Mykoly Ovsentiiovycha Valiashka*. Kharkiv, 224–225.
11. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Syrota P. S. (2015). *Application of high fragments for fluids in progress chromatography methods for determining the quality of bee venom*. Topical issues of new drugs development: abstracts of international scientific and practical conference of young scientists and student. Kharkiv : NFaU, 223.
12. Filippo, Nazo. (2005). *Osnovi sublimatsionnoi sushki. VOS Edwards Pharmaceutical Systems : Mezhdunar. konf*. Moscow, 2–47.
13. Hottot, A., Andrieu, J., & Vessot, S. (2007). Sublimation Kinetics during Freeze-Drying of Pharmaceutical Protein Formulation. *Drying Technology*, 25 (5), 753–758. <https://doi.org/10.1080/07373930701370126>
14. Skrypnyk–Tykhonov, R. I., Syrota, P. S., Tykhonov, O. I., Almakaeva, L. H., Naumenok, L. H. (2015). *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 45–52.
15. Kamath, L. (2006). Practical Technologies for Lyophilization. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, 26 (20), 1–4.
16. Bakhtin, I. A. (2012). Sovershenstvovanie protsessa sublimatsionnogo vysushivaniia lekarstvennykh preparatov. *Extended abstract of candidate's thesis*. Perm, 26.
17. Nezhuta, A. A. (2001). *Biotekhnologiya*, 6, 59–67.
18. Gubin, M. M., Umarov, S. Z. (2006). *Farmatciia*, 2, 25–29.
19. Moiseeva, E. V. (2005). *Farmatciia*, 2, 20–24.
20. *Tekhnologiya i standartizatsiia lekarstv*. (2000). Kharkiv: IG “RIREG”, 2, 369–373.

Відомості про авторів:

Тихонов О. І., д-р фармац. наук, професор кафедри косметології та ароматології, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>

Алмакаєва Л. Г., д-р фармац. наук, професор, завідувач науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів, Національний фармацевтичний університет. E-mail: almakaeva@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Шпичак О. С., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. E-mail: shpychak.oleg@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>. ORCID: <http://www.researcherid.com/rid/I-7577-2018>.

ORCID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

Information about authors:

Tykhonov O. I., Doctor of Pharmacy, profesor of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>

Almakaeva L. G., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Research Laboratory of Parenteral and Oral Liquid Medicines, National University of Pharmacy. Email: almakaeva@ukr.net

Shpychak O. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economy, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy, Kharkiv. E-mail: shpychak.oleg@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>. ORCID: <http://www.researcherid.com/rid/I-7577-2018>.

ORCID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

Сведения об авторах:

Тихонов А. И., д-р фармац. наук, профессор кафедры косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8895-1385>

Алмакаева Л. Г., д-р фармац. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией парентеральных и оральных жидких лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: almakaeva@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Шпичак О. С., д-р фармац. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации и экономики, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета. E-mail: shpychak.oleg@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>. ORCID: <http://www.researcherid.com/rid/I-7577-2018>.

ORCID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57197796632>

Надійшла до редакції 16.05.2019 р.

В. В. Могилюк¹, Л. Л. Давтян², Д. О. Новиков¹, М. Г. Катинська¹, Ю. В. Шмирьова³,
О. О. Добровольний⁴

¹ Факультет біомедичних технологій, Університет «Україна», Україна

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Україна

³ Asahi Kasei Europe GmbH, Німеччина

⁴ ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна

Підходи до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів другого класу за біофармацевтичною класифікаційною системою

Мета роботи полягає у порівнянні існуючих підходів до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу за біофармацевтичною класифікаційною системою та визначення серед них найбільш перспективних.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували дані наукових досліджень стосовно підходів до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу, що мають високу проникність та незадовільну розчинність. Для дослідження використані методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Впродовж останніх 20 років на світовому ринку та різних етапах розробки лікарських засобів спостерігається постійне збільшення частки активних фармацевтичних інгредієнтів II класу за біофармацевтичною класифікаційною системою, тобто з низькою розчинністю та високою проникністю. Розглянуті підходи до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу, які можуть бути використані для розробки генеричних та модифікованих генеричних лікарських засобів. Наведені підходи розглянуті з точки зору принципу підвищення пероральної біодоступності. Зроблено висновок, що перспективні підходи до підвищення пероральної біодоступності повинні відповідати таким вимогам: швидкому досягненню високої (перенасиченої) концентрації і подальшому утриманню високої концентрації, що дозволяє розчинити активні фармацевтичні інгредієнти впродовж транзиту через кишківник. Підвищення розчинності і питомої поверхневої площі використовуються як основні важелі у всіх згаданих підходах до підвищення пероральної біодоступності. У той же час здатність до утворення перенасичених розчинів і утримання високої концентрації впродовж транзиту через кишківник відрізняється в залежності від підходу.

Висновки. До найбільш перспективних підходів до підвищення пероральної біодоступності, що сприяють утворенню перенасичених розчинів і підтримці високої концентрації впродовж транзиту, були віднесені: тверді аморфні дисперсії активних фармацевтичних інгредієнтів, рецептури, які утворюють в кишківнику міцели/емульсії або містять комплекси включення з циклодекстринами і піддаються перетравлюванню.

Ключові слова: біофармацевтична класифікаційна система; пероральна біодоступність; рН-залежна розчинність; перенасичений розчин; кінетика розчинення; тверда аморфна дисперсія; ліпідні рецептури; циклодекстрини

V. V. Mohylyuk¹, L. L. Davtian², D. O. Novykov¹, M. G. Katynska¹, Yu. V. Shmyrova³,
O. O. Dobrovolnyi⁴

¹ Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine", Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Ukraine

³ Asahi Kasei Europe GmbH, Germany

⁴ SIC "Borshchahivskiy Chemical Pharmaceutical Plant", Ukraine

Approaches of increasing oral bioavailability of class II active pharmaceutical ingredients in accordance with the biopharmaceutical classification system

Aim. To compare existing approaches used for enhancing oral bioavailability (BA) of class II active pharmaceutical ingredients (API) and categorize them in the order of most promising.

Materials and methods. The material of the article was literary data about approaches used for enhancing oral bioavailability of class II active pharmaceutical ingredients with a high permeability and poor solubility. Methods of information search, methods of comparison and generalization, systematic methods were used to carry out the research tasks.

Results and discussion. During last 20 years, the share of class II API in accordance with the biopharmaceutical classification system (i.e. with low solubility and high permeability) is continuously increasing at the world market and different stages of pharmaceutical product development. The approaches to improving oral BA of class II API which can be used to develop generic and modified generic drugs have been discussed in this article. These approaches

were considered from the point of view of the principle of increasing the oral BA. It is concluded that promising approaches to increase oral BA should meet the following requirements: rapid achievement of oversaturated API concentration and its subsequent maintenance, keeping the whole API dose dissolved during transit through the intestines. Increased solubility and specific surface area are used as the main levers in all these approaches to improve oral bioavailability. At the same time, the ability to form supersaturated solutions and the retention of high concentrations during transit through the intestine differs depending on the approach.

Conclusions. The most promising approaches to increase oral bioavailability, contributing to the formation of supersaturated solutions and maintaining high concentrations during transit are included: solid amorphous dispersions of API; digestible formulations that form micelles/emulsions in the intestine; and digestible inclusion complexes with cyclodextrins.

Key words: *biopharmaceutical classification system; oral bioavailability; pH-dependent solubility; supersaturated solution; dissolution kinetics; solid amorphous dispersion; lipid formulations; cyclodextrins*

В. В. Могилюк¹, Л. Л. Давтян², Д. А. Новиков¹, М. Г. Катинская¹, Ю. В. Шмырева³,
А. А. Добровольный⁴

¹ Факультет биомедицинских технологий, Университет «Украина», Украина

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Украина

³ AsahiKaseiEuropeGmbH, Германия

⁴ ЧАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина

Подходы к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов второго класса согласно биофармацевтической классификационной системе

Цель работы заключается в сравнении существующих подходов к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов II класса по биофармацевтической классификационной системе и определения среди них наиболее перспективных.

Материалы и методы. Материалом статьи служили данные литературы относительно подходов к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов II класса, которые имеют высокую проницаемость и неудовлетворительную растворимость. Для исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, сравнения и обобщения.

Результаты и их обсуждение. В течение последних 20 лет на мировом рынке и на различных этапах разработки лекарственных средств наблюдается постоянное увеличение доли активных фармацевтических ингредиентов II класса согласно биофармацевтической классификационной системе, т. е. с низкой растворимостью и высокой проницаемостью. Рассмотрены подходы к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов II класса, которые могут быть использованы для разработки генерических и модифицированных генерических лекарственных средств. Данные подходы рассмотрены с точки зрения принципа повышения пероральной биодоступности. Было сделано заключение, что перспективные подходы к повышению пероральной биодоступности должны соответствовать следующим требованиям: быстрое достижение высокой (перенасыщенной) концентрации и последующее удержание высокой концентрации, которое позволяет растворить активные фармацевтические ингредиенты в течение транзита через кишечник. Повышение растворимости и удельной поверхностной площади используются как основные рычаги во всех упомянутых подходах к повышению пероральной биодоступности. В то же время способность к образованию перенасыщенных растворов и удержание высокой концентрации в течение транзита через кишечник отличаются в зависимости от подхода.

Выводы. К наиболее перспективным подходам к повышению пероральной биодоступности, способствующим образованию перенасыщенных растворов и поддержанию высокой концентрации в течение транзита, были отнесены: твердые аморфные дисперсии активных фармацевтических ингредиентов рецептуры, которые образуют в кишечнике мицеллы/эмульсии или содержат комплексы включения с циклодекстринами и поддаются перевариванию.

Ключевые слова: *биофармацевтическая классификационная система; пероральная биодоступность; pH-зависимая растворимость; перенасыщенный раствор; кинетика растворения; твердая аморфная дисперсия; липидные рецептуры; циклодекстрины*

Вступ. Усі активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) для перорального застосування відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи (БКС) поділяються на чотири класи [1] за двома вагомими характеристиками, а саме за розчинністю (насиченою концентрацією; мг/мл) і проникненням через стінку кишківника. Ці чотири класи були запропоновані на підставі математичної моделі для розрахунку фракції АФІ (% м/м), здатної абсорбуватись у кишківнику з суспензії [2]. До уваги зокрема брались такі

дані: доза АФІ, розчинність АФІ, концентрація на вході у кишківник, швидкість радіальної абсорбції у кишківнику, швидкість переміщення суспендованих часток АФІ у кишківнику. Користуючись цими даними, ми розрахували час розчинення АФІ з суспензії, час надходження АФІ у кишківник та, як наслідок, фракції АФІ (% м/м), здатної абсорбуватись. У роботі приділена увага АФІ II класу за БКС, що мають високу проникність та незадовільну розчинність. На теперішній час на світовому ринку АФІ

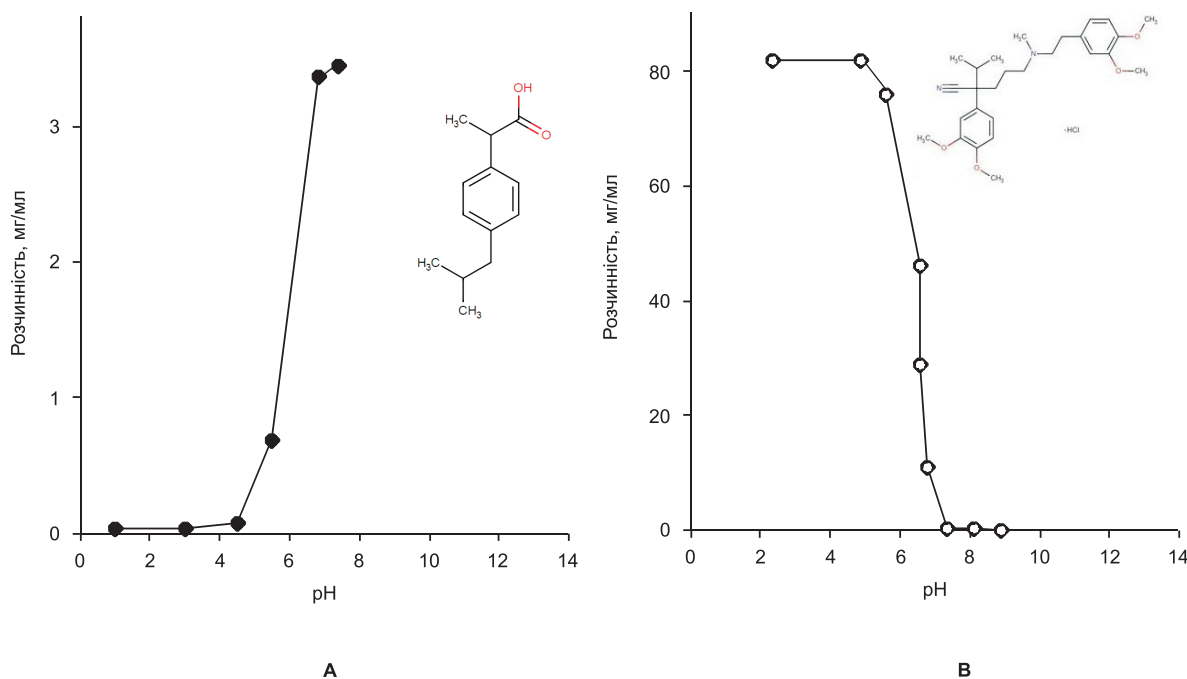


Рис. 1. Вплив рН на розчинність АФІ: **А**) ібупрофену (слабка кислота) [6]; **В**) верапамілу гідрохлориду (сіль слабкої основи) [7]

II класу становлять близько 30 % лікарських засобів (ЛЗ), у той час як їх частка у ЛЗ, що розробляються та ще не отримали регуляторного схвалення, становить до 60-70 % [3]. Підвищення розчинності АФІ II класу прирівнюється до АФІ I класу (висока проникність, висока розчинність), що вирішує такі типові проблеми як висока між- та внутрішньосуб'єктна варіабельність пероральної біодоступності (БД) та залежна від неї варіабельність фармакокінетичного (ФК) та фармакодинамічного (ФД) профілю і лікування в цілому. Зниження варіативності пероральної БД дозволяє більш точно підбирати дозу, підвищити ефективність лікування та знизити ризик виникнення та важкість перебігу побічних реакцій. Тому підходи до підвищення пероральної БД набувають все більшої популярності під час розробки сучасних пероральних ЛЗ з АФІ II класу за БКС.

Мета. Існують різні підходи до підвищення розчинності [4], що удосконалюються та втілюються

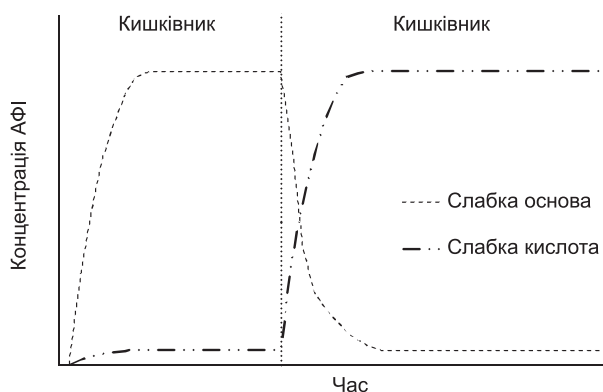


Рис. 2. Схематична ілюстрація кінетики зміни концентрації під час розчинення АФІ II класу при переході зі шлунка до кишечника

у практичне застосування різними методами. Мета цієї роботи полягає у порівнянні існуючих підходів до підвищення пероральної БД АФІ II класу за БКС та визначення серед них найбільш перспективних.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували дані наукових досліджень стосовно підходів до підвищення пероральної біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів II класу, що мають високу проникність та незадовільну розчинність. Для дослідження використані методи інформаційного пошуку, систематизації, порівняння та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Переважна більшість сполук, що належать до АФІ II класу, є слабкими основами або кислотами (або їх солями). Як наслідок, ці сполуки мають рН-залежну розчинність (рис. 1).

Слабкі кислоти погано розчиняються у середовищі шлунка (рН 1-2.5), але краще – у тонкому кишківнику, який складається з короткої дванадцятипалої кишки, де рН підвищується у напрямку від шлунка до порожньої (рН 6,6 ± 0,5) та клубової кишки (рН 7.5 ± 0,5), де зазвичай всмоктується АФІ [5]. Слабкі основи навпаки краще розчиняються у середовищі шлунка та гірше – у кишківнику (рис. 2).

Між розчинністю та кінетикою розчинення, що впливають на віднесення АФІ до певного класу за БКС, існує певний зв'язок через рівняння Nernst-Bruner, яке також відомо як модифіковане рівняння Noyes-Whitney:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{A D (C_s - C_t)}{h}$$

де: dM/dt – кінетика розчинення АФІ; C_s – розчинність (насичена концентрація АФІ); C_t – концентрація АФІ у середовищі розчинення в момент часу t ; A – поверхнева площа; D – коефіцієнт дифузійного

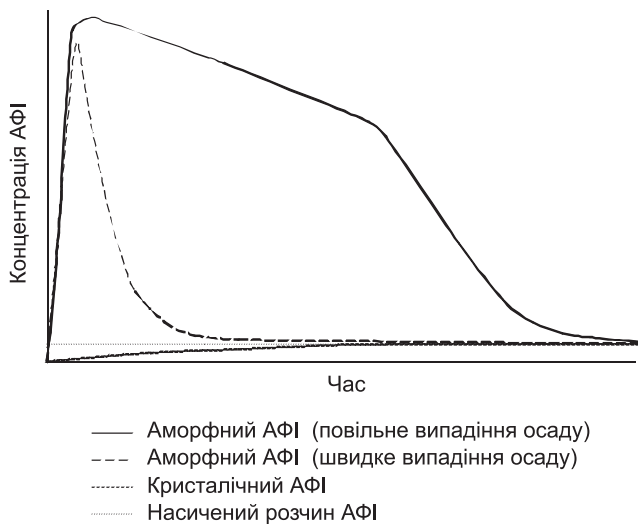


Рис. 3. Схематична ілюстрація кінетики зміни концентрації під час розчинення АФІ у кристалічній та аморфній формі (адаптовано з [9])

переносу; h – товщина дифузійного шару на поверхні розчинення [8].

Підвищення значення C_s або A підвищують значення dM/dt , тобто прискорюють кінетику розчинення. Підвищення значення C_s дозволяє розчинити більшу дозу АФІ у такому ж фізіологічному об'ємі рідини та потенційно підвищити абсорбовану фракцію АФІ.

Розчинність (C_s) або насичена концентрація АФІ є сталою величиною, на яку можна вплинути/підвищити з отриманням перенасиченого розчину АФІ. Перенасичені розчини є нестабільними, і з часом концентрація АФІ у розчині досягає рівноваги на рівні C_s з одночасним випадінням надлишку в осад. Якщо перенасичений розчин є важелем впливу на пероральну БД, то важливо, щоб концентрація перенасиченого розчину забезпечувала розчинення дози АФІ впродовж її транзиту через кишківник, де відбувається абсорбція. Таким чином, утримання перенасиченої концентрації впродовж певного часу є важливою характеристикою. Переведення АФІ з кристалічної в аморфну форму може призвести до значного перенасичення розчину, а потім і до швидкого чи повільного випадіння осаду (рис. 3) [9, 10].

Головним механізмом абсорбції для переважної більшості АФІ є пасивна дифузія [11]. У відповідності до першого закону Фіка дифузія, тобто масовий перенос речовини (I), залежить від градієнта концентрації та (dC/dx), а також коефіцієнта дифузії (D):

$$I = -D \frac{dC}{dx}.$$

Таким чином, чим вище концентрація АФІ у шлунку, тим вище швидкість абсорбції.

Відомості про рН-залежну розчинність АФІ II класу за БКС, важелі впливу на пероральну БД та кінетику зміни концентрації під час розчинення АФІ у кристалічній та аморфній формі, а також вплив концентрації АФІ на абсорбцію у кишківнику вико-

ристані далі у порівняльному аналізі різних підходів щодо підвищення пероральної БД.

Низка підходів до підвищення пероральної БД набула певної популярності. В цій роботі ми не акцентували увагу на оптимізації БД АФІ II класу за рахунок використання активних метаболітів, синтезу більш перспективних солей та інших підходів як дуже вартісних і здебільшого притаманних розробникам оригінальних ЛЗ. Ми сфокусувалися на підходах, які доступні переважній більшості виробників генеричних та модифікованих генеричних ЛЗ.

Найбільш простим і тривіальним підходом є зменшення розміру частинок АФІ, що одночасно з руйнуванням кристалічної решітки впливає на збільшення поверхневої площі (A). З часом цей підхід еволюціонував у використання нанокристалів зі ще більш великою питомою A , які окрім збільшення поверхневої площі здатні певною мірою утворювати перенасичені розчини АФІ. Пік популярності згідно з отриманням регуляторного схвалення у FDA припав на 2004-2005 роки. На зміну використанню нанокристалів прийшли аморфні тверді дисперсії (АТД), в яких розчинення полегшене завдяки відсутності кристалічної решітки, що дозволяє досягати швидкого розчинення та високих концентрацій перенасичених розчинів [12].

«АТД» дуже широкоживаний термін, який далеко не завжди правильно використовується у науковій літературі, здебільшого у зв'язку з труднощами аналітичного визначення твердого стану АФІ. Під цим терміном можуть згадуватись дійсно аморфні тверді дисперсії (тверді розчини), тверді дисперсії кристалів/нанокристалів або їх суміш [13].

На відміну від АТД на неорганічному носії АТД АФІ на полімерному носії здатні запропонувати не тільки швидке розчинення та високу концентрацію перенасиченого розчину, але ще й уповільнення випадіння осаду з перенасиченого розчину [14]. Тому останнім часом АТД АФІ на полімерному носії набули найбільшої популярності [3, 12, 15].

Такі підходи, як використання міцел (у тому числі з полімерами), ліпосомальних та ліпідних (включаючи неемульговані, емульговані та самоемульговані) рецептур, серед яких останні є найбільш популярними [16], можуть бути певним чином узагальнені з точки зору підходу до підвищення БД. За великим рахунком рецептури, отримані відповідно до вищезгаданих рецептур у кишківнику, перебувають у стані емульсій, мікроемульсій чи міцел, оскільки піддаються впливу жовчі та підшлункового секрету. Головна відмінність між цими рецептурами – це здатність допоміжних речовин бути перетравленими за участі ліпаз. Рецептури, що не перетравлюються, вивільняють АФІ поступово та абсорбуються в залежності від градієнту концентрації (везикулу ↔ середовища кишківника ↔ ліпідної мембрани кишківника). Якщо ліпази здатні перетравити допоміжні речовини, це спричиняє перенасичення розчину та більш швидку абсорбцію [17, 18].

Комплексоутворення також відноситься до підходів підвищення пероральної БД, серед яких найбільшої популярності набули комплекси включення молекул АФІ у гідрофобну порожнину циклодекстринів. Циклодекстрини розрізняються за кількістю ланок, що утворюють циклічну структуру ($\alpha - 6$, $\beta - 7$, $\gamma - 8$); маючи різний розмір гідрофобної порожнини, вони відповідно здатні включати молекули АФІ різних розмірів. Також циклодекстрини відрізняються боковим ланцюгом, є приклади зв'язку з полімером, як то β -циклодекстрин-декстран полімер [19]. За аналогією до ліпідних рецептур різні циклодекстрини мають різну здатність до перетравлювання. Наприклад, було *in vitro* з'ясовано, що серед α -, β -, γ - та 2-гідроксипропіл- β та γ -циклодекстринів тільки γ - та 2-гідроксипропіл- γ циклодекстрини можуть бути перетравлені α -амілазою і тому мають різну здатність до утворення перенасичених розчинів *in vivo* [20]. Для комплексів включення з циклодекстринами, що не перетравлюються, висока константа зв'язування АФІ з циклодекстрином може зашкодити БД АФІ [5].

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. На підставі наведеної методології перспективні підходи до підвищення пероральної БД мають відповідати наступним вимогам: швидке досягнення високої концентрації (перенасичений розчин) та подальше утримання високої концентрації, що дозволяє розчинити дозу АФІ впродовж транзиту через кишківник.

2. Підвищення розчинності та питома поверхнева площа використовуються як головні важелі впливу в усіх згаданих підходах підвищення пероральної БД. У той же час здатність до утворення перенасичених розчинів та утримання високої концентрації впродовж транзиту через кишківник розрізняється в залежності від підходу.

3. Тверда аморфна дисперсія, рецептури, що утворюють міцели/емульсії та піддаються травленню, як і циклодекстрини, що піддаються травленню та здатні утримувати перенасичену концентрацію впродовж транзиту АФІ через кишківник, є найбільш перспективними підходами до підвищення пероральної біодоступності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability / G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, J. R. Crison // *Pharmac. Res.* – 1995. – № 12 (3). – P. 413–420.
2. Oh, D. M. Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model / D. M. Oh, R. L. Curl, G. L. Amidon // *Pharmac. Res.* – 1993. – № 10 (2). – P. 264–270.
3. Advances in polymer design for enhancing oral drug solubility and delivery / J. M. Ting, W. W. Porter, J. M. Mecca et al. // *Bioconjugate Chem.* – 2018. – № 29 (4). – P. 939–952. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00646>
4. Liu, R. Water-insoluble drug formulation / R. Liu. – Second Edition. – Boca Raton : CRC Press, 2008. – 685 p.
5. Singh, A. Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs / A. Singh, Z. A. Worku, G. Van den Mooter // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2011. – № 8 (10). – P. 1361–1378. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.606808>
6. McConnell, E. L. Gut instincts : explorations in intestinal physiology and drug delivery / E. L. McConnell, H. M. Fadda, A. W. Basit // *Intern. J. of Pharmac.* – 2008. – № 364 (2). – P. 213–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.012>
7. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms : Ibuprofen / H. Potthast, J. B. Dressman, H. E. Junginger et al. // *J. of Pharmac. Sci.* – 2005. – № 94 (10). – P. 2121–2131.
8. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data : Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol / H. Vogelpoel, J. Welink, G. L. Amidon et al. // *J. of Pharmac. Sci.* – 2004. – № 93 (8). – P. 1945–1956. <https://doi.org/10.1002/jps.20131>
9. Bavishi, D. D. Spring and parachute : how cocrystals enhance solubility / D. D. Bavishi, C. H. Borkhataria // *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials.* – 2016. – № 62 (3). – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2016.07.001>
10. Kuentz, M. Drug supersaturation during formulation digestion, including real-time analytical approaches / M. Kuentz // *Advanced Drug Delivery Rev.* – 2018. – [Електронний ресурс]. – Available at : https://www.researchgate.net/publication/328919123_Drug_supersaturation_during_formulation_digestion_including_real-time_analytical_approaches
11. Curry, S. H. Introduction to Drug Disposition and Pharmacokinetics / S. H. Curry, R. Whelpton. – John Wiley & Sons, 2017. – 336 p.
12. Jermain, S. V. Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery—An update / S. V. Jermain, C. Brough, R. O. Williams III // *Intern. J. of Pharmac.* – 2018. – № 535 (1-2). – P. 379–392. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.051>
13. Davis, M. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs / M. Davis, G. Walker // *J. of Controlled Release.* – 2018. – № 269. – P. 110–127. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.005>
14. Chaudhari, S. P. Mesoporous Silica as a Carrier for Amorphous Solid Dispersion / S. P. Chaudhari, A. Gupte // *British J. of Pharmac. Res.* – 2017. – № 16 (6). – P. 1–19. <https://doi.org/10.9734/bjpr/2017/33553>
15. Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations / B. Démuth, Z. K. Nagy, A. Balogh et al. // *Intern. J. of Pharmac.* – 2015. – № 486 (1-2). – P. 268–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.053>
16. Kalepu, S. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects / S. Kalepu, V. Nekkanti // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2015. – Vol. 5 (5). – P. 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
17. Pouton, C. W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration : physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system / C. W. Pouton // *Eur. J. of Pharmac. Sci.* – 2006. – Vol. 29 (3-4). – P. 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016>

18. Jannin, V. Complex Interplay Between Solubilization, Digestion, Supersaturation and Absorption of Poorly Soluble Drugs with Lipid-Based Formulations / V. Jannin // *Current Drug Delivery*. – 2018. – Vol. 15 (6). – P. 749–751. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171018120817>
19. β -Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs / M. Di Cagno, T. T. Nielsen, K. L. Larsen et al. // *Intern. J. of Pharmac.* – 2014. – Vol. 468 (1-2). – P. 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.029>
20. In vitro investigations of α -amylase mediated hydrolysis of cyclodextrins in the presence of ibuprofen, flurbiprofen, or benzo [a] pyrene / L. R. Lumholdt, R. Holm, E. B. Jørgensen, K. L. Larsen // *Carbohydrate Res.* – 2012. – Vol. 362. – P. 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.09.018>

REFERENCES

1. Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification : the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, 12 (3), 413–420.
2. Oh, D. M., Curl, R. L., Amidon, G. L. (1993). Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans : a mathematical model. *Pharmaceutical research*, 10 (2), 264–270.
3. Ting, J. M., Porter, W. W., Mecca, J. M., Bates, F. S., & Reineke, T. M. (2018). Advances in Polymer Design for Enhancing Oral Drug Solubility and Delivery. *Bioconjugate Chemistry*, 29 (4), 939–952. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.7b00646>
4. Liu, R. (2008). *Water-insoluble drug formulation (Second Edition)*. Boca Raton: CRC Press, 685 p.
5. Singh, A., Worku, Z. A., Van den Mooter, Z. A. (2011). Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs. *Expert opinion on drug delivery*, 8 (10), 1361–1378. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.606808>
6. McConnell, E. L., Fadda, H. M., Basit, A. W. (2008). Gut instincts : explorations in intestinal physiology and drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 364 (2), 213–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.012>
7. Potthast, H., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Oeser, H., Shah, V. P., Barends, D. M. (2005). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms : Ibuprofen. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94 (10), 2121–2131.
8. Vogelpoel, H., Welink, J., Amidon, G. L., Junginger, H. E., Midha, K. K., Möller, H., ... Barends, D. M. (2004). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data : Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93 (8), 1945–1956. <https://doi.org/10.1002/jps.20131>
9. Bavishi, D. D., & Borkhataria, C. H. (2016). *Spring and parachute : How cocrystals enhance solubility*. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62 (3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2016.07.001>
10. Kuentz, M. (2018). *Drug supersaturation during formulation digestion, including real-time analytical approaches*. Advanced drug delivery reviews. Available at : https://www.researchgate.net/publication/328919123_Drug_supersaturation_during_formulation_digestion_including_real-time_analytical_approaches
11. Curry, S. H., Whelpton, R. (2017). *Introduction to Drug Disposition and Pharmacokinetics*. John Wiley & Sons, 336.
12. Jermain, S. V., Brough, C., & Williams, R. O. (2018). Amorphous solid dispersions and nanocrystal technologies for poorly water-soluble drug delivery – An update. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1-2), 379–392. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.10.051>
13. Davis, M., & Walker, G. (2018). Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*, 269, 110–127. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.005>
14. Chaudhari, S., & Gupte, A. (2017). Mesoporous Silica as a Carrier for Amorphous Solid Dispersion. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 16 (6), 1–19. <https://doi.org/10.9734/bjpr/2017/33553>
15. Démuth, B., Nagy, Z. K., Balogh, A., Vigh, T., Marosi, G., Verreck, G., ... Brewster, M. E. (2015). Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 486 (1–2), 268–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.053>
16. Kalepu, S., & Nekkanti, V. (2015). Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5 (5), 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
17. Pouton, C. W. (2006). Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration : Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (3-4), 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016>
18. Jannin, V. (2018). Complex Interplay Between Solubilization, Digestion, Supersaturation and Absorption of Poorly Soluble Drugs with Lipid-Based Formulations. *Current Drug Delivery*, 15 (6), 749–751. <https://doi.org/10.2174/1567201814666171018120817>
19. Di Cagno, M., Terndrup Nielsen, T., Lambertsen Larsen, K., Kuntsche, J., & Bauer-Brandl, A. (2014). β -Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 468 (1-2), 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.029>
20. Lumholdt, L. R., Holm, R., Jørgensen, E. B., & Larsen, K. L. (2012). In vitro investigations of α -amylase mediated hydrolysis of cyclodextrins in the presence of ibuprofen, flurbiprofen, or benzo[a]pyrene. *Carbohydrate Research*, 362, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2012.09.018>

Відомості про авторів:

Могилюк В. В., канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації, факультет біомедичних технологій, Університет «Україна».

E-mail: valentyn.mohylyuk@gmail.com

Давтян Л. Л., д-р фармац. наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Новиков Д. О., д-р фармац. наук, професор факультету біомедичних технологій, Університет «Україна»

Катинська М. Г., канд. фармац. наук, факультет біомедичних технологій, Університет «Україна»

Шмирьова Ю. В., канд. фармац. наук, AsahiKaseiEuropeGmbH

Добровольний О. О., канд. фармац. наук, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Information about authors:

Mohylyuk V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy, Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine", Kyiv, Ukraine. E-mail: valentyn.mohylyuk@gmail.com

Davtian L. L., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Novykov D. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine"

Katynska M. G., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), Faculty of Biomedical Technologies, University "Ukraine"

Shmyrova Yu. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), AsahiKaseiEuropeGmbH

Dobrovolnyi O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"

Сведения об авторах:

Могилюк В. В., канд. фармац. наук, доцент кафедры фармации, факультет биомедицинских технологий, Университет «Украина».

E-mail: valentyn.mohylyuk@gmail.com

Давтян Л. Л., д-р фармац. наук, профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7827-2418>

Новиков Д. А., д-р фармац. наук, профессор факультета биомедицинских технологий, Университет «Украина»

Катинская М. Г., канд. фармац. наук факультета биомедицинских технологий, Университет «Украина»

Шмырева Ю. В., канд. фармац. наук, AsahiKaseiEuropeGmbH

Добровольный А. А., канд. фармац. наук, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»

Надійшла до редакції 26.05.2019 р.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

УДК 615.2:616.12-008-08

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.6>

О. П. Баліцька, Ю. М. Григорук, О. Д. Гайдай

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Комплексний аналіз призначень лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань у стаціонарних умовах

Мета роботи – комплексна оцінка реального застосування лікарських засобів для лікування серцево-судинної системи в стаціонарних умовах, вартість яких підлягає державному відшкодуванню.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження: перелік лікарських засобів для лікування серцево-судинної системи, 100 листів лікарських призначень в умовах стаціонару, 60 листів лікарських призначень в амбулаторних умовах, Національний перелік основних лікарських засобів; Реєстр лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню; Державний формуляр лікарських засобів. Методи дослідження: епідеміологічний, ретроспективний, статистичний, експертних оцінок; частотний, АВС-, VEN-аналіз. Ретроспективний аналіз застосовувався для аналізу історій хвороб та амбулаторних карток пацієнтів. За допомогою VEN-, АВС- та частотного аналізів визначали розподіл лікарських засобів за певними категоріями та ступінь відповідності реальної клінічної практики Державному формуляру і Реєстру лікарських засобів, а також для аналізу лікарських засобів, яким лікарі надають перевагу в фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Епідеміологічний метод призначався для оцінки стану серцево-судинної захворюваності в Україні. Статистичний аналіз використовувався для обробки результатів дослідження.

Результати та їх обговорення. Згідно з проведеним анкетуванням розподіл пацієнтів за гендерною ознакою висвітлив, що відсоток жінок (56 % пацієнтів) перевищував відсоток чоловіків (44 % пацієнтів). Визначено, що середній вік пацієнтів склав 32 роки. Загальна вартість терапії становила 34796,59 грн, середній курс лікування – 9,5 днів. Середня вартість лікування за середній курс дорівнювала 347,96 грн. Встановлено, що за результатами приналежності призначуваних лікарських засобів до Національного переліку основних лікарських засобів лише 15 % включені до нього. 71 % лікарських призначень відповідав категорії V – життєво необхідні лікарські засоби, 29 % – категорії N – другорядні лікарські засоби. За результатами АВС-аналізу з'ясовано, що до категорії А увійшло 17 препаратів, до категорії В – 16 лікарських засобів, до категорії С – інші лікарські засоби.

Висновки. Отримані результати свідчать про порушення розподілу коштів на придбання лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань. Значна частина призначуваних у закладах охорони здоров'я лікарських засобів належить до високовитратних. При цьому відсутні дані про їх доведену ефективність при відповідній патології серцево-судинної системи, а відтак не обґрунтована доцільність їх призначення.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання; державне відшкодування; частотний аналіз; АВС-аналіз; VEN-аналіз

О. П. Balitska, Yu. M. Grigoruk, O. D. Gaidai
National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

A comprehensive analysis of prescribing drugs for the treatment of cardiovascular diseases in a clinical setting

Aim. To assess comprehensively the actual use of drugs for the treatment of the cardiovascular system, which cost is subject to the state reimbursement in a clinical setting.

Materials and methods. The list of medicines for the treatment of cardiovascular diseases, 100 medication administration records in a clinical setting, the National List of Essential Medicines, the Register of Medicines, which cost is subject to reimbursement, the State Formulary of Medicines were used in the study. The research methods were as follows: epidemiological, retrospective, statistical, expert assessments, as well as frequency, ABC-, VEN-analysis. A retrospective analysis was used for the analysis of case histories and outpatient cards. Using VEN-, ABC- and frequency analysis the distribution of drugs by certain categories and the degree of compliance of the actual clinical practice with the State Formulary of Ukraine and the Register of Medicines were determined; the drugs, which doctors preferred in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases, were also analyzed. The epidemiological method was intended to assess the state of cardiovascular morbidity in Ukraine. The statistical analysis was used to process the results of the study.

Results and discussion. According to the questionnaire on the gender distribution of patients the percentage of women exceeded the percentage of men (females – 56 %, males – 44 %); the average age was 32 years old. The total cost of therapy was 34796.59 UAH, the average course of treatment was 9.5 days. The average cost of treatment for the average course was 347.96 UAH. It was found that the National List included only 15 % of the drugs prescribed. 71 % of the prescriptions corresponded to the category V – vital and essential medicines, 29 % belonged to the category N – non-essential medicines. According to the results of the ABC analysis, 17 drugs were included in the category A, 16 were in the category B, others in the category C.

Conclusions. The results obtained indicate maldistribution of funds in purchasing medicines for the treatment of cardiovascular diseases. A significant part of the drugs prescribed in the healthcare institution belongs to the high-cost ones. At the same time, there are no data on their proven effectiveness in the corresponding pathology of the cardiovascular system, and therefore, the feasibility of their prescription has not been substantiated.

Key words: cardiovascular diseases; state reimbursement; frequency ABC-analysis; VEN-analysis

О. П. Балицкая, Ю. Н. Григорук, О. Д. Гайдай

Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова, Украина

Комплексный анализ назначений лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в стационарных условиях

Цель работы – комплексная оценка реального применения лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистой системы в стационарных условиях, стоимость которых подлежит государственному возмещению.

Материалы и методы. Материалы исследования: перечень лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистой системы, 100 листов врачебных назначений в условиях стационара, 60 листов врачебных назначений в амбулаторных условиях, Национальный перечень основных лекарственных средств; Реестр лекарственных средств, стоимость которых подлежит возмещению; Государственный формуляр лекарственных средств. Методы исследования: эпидемиологический, ретроспективный, статистический, экспертных оценок; частотный, ABC-, VEN-анализ. Ретроспективный анализ применялся для анализа историй болезней и амбулаторных карт пациентов. С помощью VEN-, ABC- и частотного анализа определяли распределение лекарственных средств по определенным категориям и степень соответствия реальной клинической практики Государственному формуляру Украины и Реестру лекарственных средств, а также для анализа лекарственных средств, которым врачи отдают предпочтение в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Эпидемиологический метод предназначался для оценки состояния сердечно-сосудистой заболеваемости в Украине. Статистический анализ использовался для обработки результатов исследования.

Результаты и их обсуждение. Согласно проведенному анкетированию распределение пациентов по гендерному признаку выявил, что процент женщин (56 % пациентов) превышал процент мужчин (44 % пациентов). Определено, что средний возраст пациентов – 32 года. Общая стоимость терапии составила 34796,59 грн, средний курс лечения – 9,5 дней. Средняя стоимость лечения среднего курса равнялась 347,96 грн. Установлено, что по результатам принадлежности назначаемых лекарственных средств, в Национальный перечень основных лекарственных средств включены только 15 %. 71 % врачебных назначений отвечал категории V – жизненно необходимые лекарственные средства, 29 % – категории N – второстепенные лекарственные средства. По результатам ABC-анализа выяснено, что в категорию A вошли 17 препаратов, в категорию B – 16 лекарственных средств, в категорию C – остальные лекарственные средства.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении распределения государственных средств на приобретение лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Значительная часть назначаемых в учреждении здравоохранения лекарственных средств относится к высокочастотным. При этом отсутствуют данные об их доказанной эффективности при соответствующей патологии сердечно-сосудистой системы, а, следовательно, не обоснована целесообразность назначения этих препаратов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; государственное возмещение; частотный анализ; ABC-анализ; VEN-анализ

Вступ. За даними Державної установи «Український інститут стратегічних досліджень Міністерства охорони здоров'я України» [1] сьогодні в Україні найбільш поширеними є хвороби системи кровообігу, органів дихання, органів травлення, сечостатевої системи, кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Показник поширеності цих захворювань серед населення становить більше 5 %.

Згідно з постановою Кабінету Міністрів України «Про затвердження реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню» № 180 від 16.03.2017 р. [2], передбачено забезпечення населення лікарськими засобами (ЛЗ) у закладах і установах охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів,

з застосуванням Національного переліку основних ЛЗ. Національний перелік основних ЛЗ – це перелік безпечних ліків з доведеною ефективністю, які держава гарантуватиме пацієнту безкоштовно [3]. Головна ідея політики держави в сфері фармацевтичного забезпечення населення України полягає в 100 % забезпеченні кожним закладом охорони здоров'я кожного пацієнта ліками за оновленням Національним переліком. Відповідно, нова політика забезпечення ЛЗ українців змінює підхід до фінансування медичної допомоги. Так, передбачено, що держава ефективно витратитиме в зазначеній сфері кошти платників податків, а саме: лише на ті ЛЗ, ефективність яких у боротьбі з хворобами науково доведена. Ресурси держави буде сфокусовано на наданні максималь-

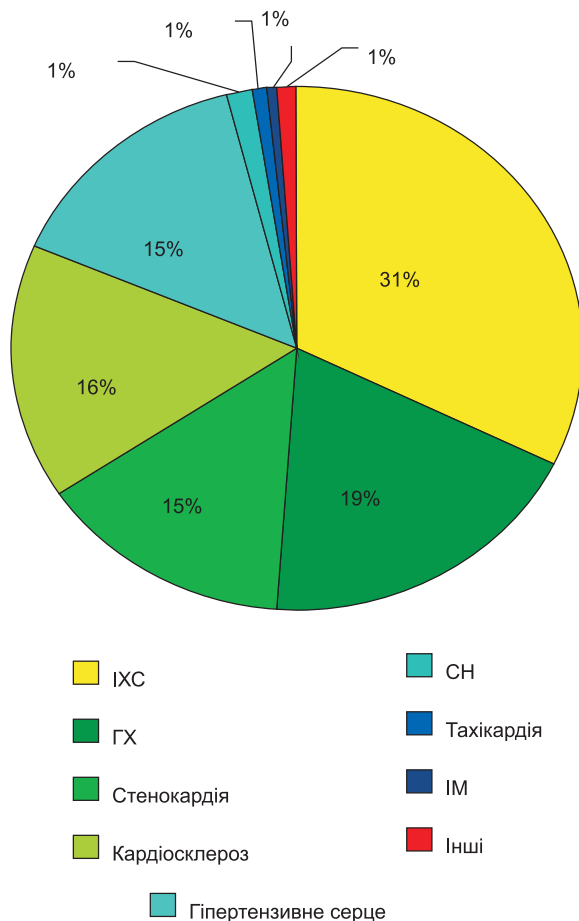


Рис. Розподіл патологій серед серцево-судинних захворювань у досліджуваній групі пацієнтів

ній кількості громадян безкоштовного ефективного лікування від пріоритетних захворювань і станів.

Мета роботи – комплексна оцінка реального застосування ЛЗ для лікування серцево-судинної системи (ССС) в стаціонарних умовах, вартість яких підлягає державному відшкодуванню.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження: перелік ЛЗ для лікування ССС, 100 листів лікарських призначень в умовах стаціонару, 60 листів лікарських призначень в амбулаторних умовах, Національний перелік основних ЛЗ; Реєстр ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню; Державний формуляр ЛЗ. Методи дослідження: епідеміологічний, ретроспективний, статистичний, експертних оцінок; частотний, АВС-, VEN-аналіз.

Таблиця

Розподіл лікарських засобів за категоріями на підставі АВС-аналізу

Категорія	Частка в призначенні лікарів, %	Частка в загальній сумі витрат на лікування, %
A	20-25	70-80
B	20-25	15-20
C	50-60	5-10
Всього	100	100

Результати та їх обговорення. В дослідженні брали участь 100 пацієнтів, середній вік яких становив 32 роки, з них 56 % жінок і 44 % чоловіків. Результати анкетування є обґрунтованими, коефіцієнт конкордації складає 0,84, χ -критерій Пірсона перевищує табличне значення. Як свідчать отримані результати, найбільш поширеними патологіями серед серцево-судинних захворювань були ішемічна хвороба серця (31 %), гіпертонічна хвороба (19 %), кардіосклероз (16 %), стенокардія (15 %), гіпертензивне серце (15 %) (рис.).

Загальна вартість терапії становила 34796,59 грн, середній курс лікування – 9,5 днів, тобто середня вартість лікування за середній курс склала 347,96 грн.

Проведені дослідження свідчать, що лише 15 % ЛЗ, які призначаються лікарями для лікування захворювань ССС у досліджуваній групі, були включені до Національного переліку (згідно з постановою КМУ № 180 від 16.03.2017 р. [3]).

Оскільки з призначуваних ЛЗ до Національного переліку основних ЛЗ входить незначний відсоток, було визначено доцільність проведення АВС-, VEN- та частотного аналізу.

За допомогою VEN-аналізу оцінена раціональність витрат фінансових коштів на лікування захворювань ССС. Для його проведення всі призначувані пацієнтам ЛЗ поділялися на три категорії: V (англ. Vital, життєво необхідні ЛЗ), E (англ. Essential, потрібні ЛЗ), N (англ. Non-essential, другорядні ЛЗ).

Результати аналізу свідчать, що 71 % призначень відповідає категорії V – життєво необхідні ЛЗ, 29 % – категорії N – другорядні ЛЗ.

Частотний аналіз дозволяє провести розподіл призначуваних ЛЗ та їх груп за частотою застосування, визначити ЛЗ, які найбільш часто чи навпаки рідко призначаються лікарями [4, 5].

За результатами проведеного частотного аналізу визначено, що лікарі надавали перевагу ацетилсаліцилової кислоти у твердій пероральній формі 75 мг (21 % усіх призначень), спіронолактону таб. 25 мг (8 %), кардіоаргініну сиропу 100 мг (4 %), аторвастатину таб. 20 мг (11 %), триметазидину табл. 35 мг (7 %), розувастатину таб. 20 мг (10 %), бісопрололу таб. 5 мг (7 %), клопідогрелю таб. 75 мг (10 %), раміприлу таб. 5 мг (6 %), іншим ЛЗ (16 %).

На наступному етапі дослідження проводився АВС-аналіз. Це метод оцінки структури витрат, спрямованих на медикаментозне забезпечення, який дозволяє встановити високовитратні ланки лікування та передбачає розподіл ЛЗ на 3 категорії у відповідності з рівнем їх витратності для закладу охорони здоров'я [4, 6, 7]. Так, препарати категорії A складають близько 20-25 % усіх ЛЗ, на які витрачається 70-80 % коштів на лікування. Категорія B становить 20-25 % ЛЗ з рівнем витратності 15-20 %. Категорія C є найменш витратною (5-10 % витрачених коштів) та становить 50-60 % усіх ЛЗ (табл.) [8, 9].

Підбиваючи підсумки, можна зробити висновки, що АВС-аналіз дозволяє отримати точну та об'єктивну картину бюджетних витрат на ЛЗ, а також

виявити високовитратні ЛЗ, які можна замінити менш витратними аналогами. Таким чином, ABC-аналіз являє собою розподіл призначуваних ЛЗ за трьома категоріями залежно від частини грошових витрат на їх використання в загальному обсязі витрат на лікування.

За результатами нашого дослідження до категорії А увійшло 17 препаратів, зокрема ксарелто таб. 20 мг, аторвастатин таб. 20 мг, торасемід таб. 20 мг, розувастатин таб. 20 мг, кардіоаргінін сироп 100 мг, нітро-мік спрей, омакор капс. 1000 мг, трипліксам таб. 10/2,5/10, тіоцетам, дона, лізиноприл таб. 10 мг, кордарон таб. 0,2 мг, клопідогрель таб. 75 мг, раміприл таб. 5 мг, ацетилсаліцилова кислота таб. 75 мг, триметазидин таб. 75 мг, форксіга таб. 10 мг. Вартість усіх витрат на наведені препарати становить 27837,27 грн.

До категорії В віднесено 16 ЛЗ, зокрема леркандипін таб. 20 мг, когніфен капс., спіронолактон таб. 25 мг, ципралекс таб. 10 мг, адаптол таб. 500 мг, еплетор таб. 25 мг, пароксин таб. 20 мг, кавінтон таб. 10 мг, фізіотенз таб. 0,4 мг, корсар таб. 160 мг, мелітоз таб. 25 мг, карведилол таб. 12,5 мг, біспролол таб. 5 мг, небівалол таб. 2,5 мг, індапамід таб. 2,5 мг, вазопро капс. 500 мг. Їх вартість склала 5219,49 грн.

Вартість препаратів категорії С складає 1739,83 грн.

Загальна сума витрат на терапію 100 пацієнтів становила 34796,59 грн.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Отримані результати свідчать про порушення розподілу коштів на придбання лікарських засобів, оскільки лише 15 % призначень входять до оновленого Національного переліку основних лікарських засобів.

2. Встановлено, що лікарями призначаються дійсно життєво необхідні ЛЗ, на які витрачаються максимальні кошти, (71 % усіх призначень).

3. Значна частина призначуваних у закладах і установах охорони здоров'я лікарських засобів належить до високовитратних (20-25 %). При цьому відсутні дані про їх доведену ефективність при відповідній патології серцево-судинної системи, а відтак не обґрунтована доцільність їх призначення.

4. На підставі отриманих результатів проведеного дослідження вважаємо за доцільне розширювати програму реімбурсації та переглянути лікарські засоби, наявні в Національному переліку, з метою його розширення. Зокрема, включати препарати, що входять до затверджених в Україні протоколів лікування та ефективність яких науково доведена та обґрунтована.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Сайт Державної установи «Український інститут стратегічних досліджень Міністерства охорони здоров'я України». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.uiph.kiev.ua/>
2. Про затвердження реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню : постанова Кабінету Міністрів України № 180 від 16.03.2017 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/KP170180.html
3. Національний перелік основних лікарських засобів : Постанова Кабінету Міністрів України № 333 від 25.03.2009 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.irf.ua/knowledgebase/publications/natsionalniy_perelik_osnovnikh_likarskikh_zasobiv/
4. Методические рекомендации по проведению ABC-, VEN- и частотного анализов потребления отдельными категориями граждан лекарственных средств при помощи информационных систем / Л. Е. Зиганшина, Р. Р. Ниязов, Е. И. Полубенцева, К. И. Сайткулов. – М., 2007. – 23 с.
5. Application of ABC-analysis in medical store of e.s.i.s Delhi. [Електронний ресурс]. – Available at : <https://medind.nic.in/haa/t00/i1/haat00i>
6. ABC-analysis in hospitals of NCT of Delhi : Impact of drug policy [Електронний ресурс]. – Available at : <https://www.slideworld.org/viewslides.aspx/ABC-analysis-in-hospitals-of-NCTof-Delhi-Impact-of-drug-policy.ppt-144632>
7. An Application of ABC-Analysis in the Clothing Service at Centro Hospitalar Cova Da Beira (CHCB) – Portugal [Електронний ресурс]. – Available at : <https://papers.ssrn.com/sol3/pap>.
8. Analysis of aggregate medicine use data [Електронний ресурс]. – Available at : <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/8.2.htm>
9. ABC- and VED-Analysis in Medical Stores Inventory Control / R. Gupta, K. K. Gupta, B. R. Jain, R. K. Garg // Med. J. Armed Forces India. – 2007. – Vol. 63, № 4. – P. 325–327. [https://doi.org/10.1016/s0377-1237\(07\)80006-2](https://doi.org/10.1016/s0377-1237(07)80006-2)

REFERENCES

1. *Sait Derzhavnoi ustanovy "Ukrainskyi instytut stratehichnykh doslidzhen Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy"*. (n.d.). Available at : <http://www.uiph.kiev.ua/>
2. *Pro zatverdzhennia reiestru likarskykh zasobiv, vartist yakykh pidliahaie vidshkoduvanniu*. (2017). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy № 180 vid 16.03.2017. Available at : http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/KP170180.html
3. *"Natsionalnyi perelik osnovnykh likarskykh zasobiv"*. (2009). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy 25.03.2009 № 333. Available at : http://www.irf.ua/knowledgebase/publications/natsionalniy_perelik_osnovnikh_likarskikh_zasobiv/
4. Ziganшина, L. E., Niiazov, R. R., Polubentseva, E. I., Saitkulov, K. I. (2007). *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniiu ABC-, VEN- i chasotnogo analiza potrebleniia otdelnymi kategoriiami grazhdan lekarstvennykh sredstv pri pomoshchi informatcionnykh sistem*. Moscow, 23.
5. *Application of ABC-analysis in medical store of e.s.i.s Delhi*. (n.d.). Available at : <https://medind.nic.in/haa/t00/i1/haat00i>
6. *ABC-analysis in hospitals of NCT of Delhi : Impact of drug policy*. (n.d.). Available at : <https://www.slideworld.org/viewslides.aspx/ABC-analysis-in-hospitals-of-NCTof-Delhi-Impact-of-drug-policy.ppt-144632>
7. *An Application of ABC-Analysis in the Clothing Service at Centro Hospitalar Cova Da Beira (CHCB) – Portugal*. (n.d.). Available at : <https://papers.ssrn.com/sol3/pap>.
8. *Analysis of aggregate medicine use data*. (n.d.). Available at : <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/8.2.htm>
9. Gupta, R., Gupta, K., Jain, B., & Garg, R. (2007). ABC- and VED-Analysis in Medical Stores Inventory Control. *Medical Journal Armed Forces India*, 63 (4), 325–327. [https://doi.org/10.1016/s0377-1237\(07\)80006-2](https://doi.org/10.1016/s0377-1237(07)80006-2)

Відомості про авторів:

Баліцька О. П., канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова.

E-mail: olesyabal1984@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0990-7146>

Григорук Ю. М., канд. фармац. наук, доцент кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова.

E-mail: grygoruk.y.n@gmail.com

Гайдай О. Д., ст. викл. кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Information about authors:

Balitska O.P., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical

University. E-mail: olesyabal1984@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0990-7146>

Grigoruk Yu. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical

University. E-mail: grygoruk.y.n@gmail.com

Gaidai O. D., senior lecturer of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University

Сведения об авторах:

Балицкая А. П., канд. фармац. наук, доцент кафедры фармации, Винницкий национальный медицинский университет

имени Н. И. Пирогова. E-mail: olesyabal1984@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0990-7146>

Григорук Ю. Н., канд. фармац. наук, доцент кафедры фармации, Винницкий национальный медицинский университет

имени М. И. Пирогова. E-mail: grygoruk.y.n@gmail.com

Гайдай А. Д., ст. преп. кафедры фармации, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

Надійшла до редакції 13.05.2019 р.

М. В. Білоус¹, О. П. Шматенко¹, О. А. Рижов², Т. В. Приходько¹

¹ Українська військово-медична академія, Україна

² Запорізький державний медичний університет, Україна

Система медичного постачання Збройних Сил України: фокус на інтеграцію

Метою роботи є визначення актуальних напрямків розвитку системи медичного постачання ЗС України відповідно до створеної єдиної системи логістичного забезпечення ЗС України.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети дослідження проведено огляд закордонних і вітчизняних наукових джерел та чинної нормативно-правової бази. Під час виконання дослідження використані методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, порівняння, узагальнення та моделювання.

Результати та їх обговорення. Система медичного постачання ЗС України об'єднує процеси визначення потреби, закупівлі, транспортування, зберігання, обліку, розподілу, нормування, підтримки якісного технічного стану, видачі та списання медичного майна як у мирний час, так і в особливий період за територіальним принципом. Станом на сьогодні система медичного постачання ЗС України знаходиться на новому етапі свого еволюційного розвитку – інтеграції в єдину ефективну систему логістичного забезпечення ЗС України, яка побудована відповідно до норм та стандартів НАТО. Оскільки концепція інтегрованої логістики, що сприяє суттєвому скороченню витрат у повному логістичному ланцюгу, останнім часом є домінуючою управлінською концепцією як за кордоном, так і в нашій країні; вбачаємо її пріоритетним напрямком розвитку системи медичного постачання ЗС України.

Висновки. Визначені актуальні напрямки розвитку системи медичного постачання відповідно до створеної єдиної системи логістичного забезпечення ЗС України. Встановлено, що функціонування системи медичного постачання ЗС України в межах єдиної системи логістичного забезпечення ЗС України повинно базуватись на концепції інтегрованого логістичного управління. Побудовано компонентну модель логістичної системи медичного постачання, яка інтегрована у єдину систему логістичного забезпечення ЗС України. Відзначено, що логістичні інформаційні системи, які використовуються для управління потоковими процесами в організації медичного постачання ЗС України, повинні відповідати особливим вимогам до постачання медичного майна, підтримувати національні інтереси та бути сумісними зі стандартами та інформаційними системами збройних сил держав-членів НАТО.

Ключові слова: *Збройні Сили України; логістичне забезпечення; система медичного постачання; інтеграція; наскрізний логістичний потік*

M. V. Bilous¹, O. P. Shmatenko¹, O. A. Ryzhov², T. V. Prikhodko¹

¹Ukrainian Military Medical Academy, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The system of medical supply of the armed forces of Ukraine: focus on integration

Aim. To identify the current trends in the development of the system of medical supply of the Armed Forces in accordance with the established single logistics support system of the Armed Forces of Ukraine.

Materials and methods. To achieve the goal of the study, the analysis of foreign and domestic scientific sources and the current legal documents was conducted. During our research the methods of information retrieval, systematization, content analysis, comparison, generalization and modeling were used.

Results and discussion. The system of medical supply of the Armed Forces of Ukraine integrates processes of determining needs, procurement, transportation, storage, movement, distribution, disposition and maintenance of medical material, medical appliances and medicines. Medical supply is carried out according to the territorial principle in peacetime and in a special period. At the present, the system of medical supply of the Armed Forces of Ukraine is at a new stage of its evolutionary development – integration into the single logistics support system of the Armed Forces of Ukraine, which is built in accordance with the norms and standards of NATO. Since the concept of integrated logistics, which contributes to a significant reduction in costs in the complete logistics chain, has recently been the dominant management concept both abroad and in our country, we consider it a priority for the development of the national system of medical supply.

Conclusions. The article identifies the current trends in the development of the system of medical supply of the Armed Forces in accordance with the established single logistics support system of the Armed Forces of Ukraine. It has been determined that the functioning of the medical supply system of the Armed Forces in the framework of the single logistics support system of the Armed Forces of Ukraine should be based on the concept of integrated logistics management. The component model of the medical supply logistics system integrated into the single logistics support system of the Armed Forces of Ukraine has been created. It has been determined that logistics information systems used to manage flow processes in medical supply organizations must meet special requirements to the supply of medical material, medical appliances and medicines, must support national interests, and should be compatible with standards and information systems of the Armed Forces of NATO member states.

Key words: *Armed Forces of Ukraine; logistics support; system of medical supply; integration; end-to-end logistic flows*

М. В. Белоус¹, А. П. Шматенко¹, А. А. Рыжов², Т. В. Приходько¹

¹ Українська військово-медична академія, Україна

² Запорозький державний медичний університет, Україна

Система медичного снабження Вооружённых Сил Украины: фокус на интеграцию

Целью работы является определение актуальных направлений развития системы медицинского снабжения Вооружённых Сил (ВС) Украины в соответствии с созданной единой системой логистического обеспечения ВС Украины.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели исследования проведен обзор зарубежных и отечественных научных источников, действующей нормативно-правовой базы. Во время выполнения исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, контент-анализа, сравнения, обобщения и моделирования.

Результаты и их обсуждение. Система медицинского снабжения ВС Украины объединяет процессы определения потребности, закупки, транспортировки, хранения, учёта, распределения, нормирования, поддержки качественного технического состояния, выдачи и списания медицинского имущества как в мирное время, так и в особый период по территориальному принципу. На сегодня система медицинского снабжения ВС Украины находится на новом этапе своего эволюционного развития – интеграции в единую эффективную систему логистического обеспечения ВС Украины, которая построена в соответствии с нормами и стандартами НАТО. Поскольку концепция интегрированной логистики, способствующая существенному сокращению расходов в полной логистической цепи, в последнее время является доминирующей управленческой концепцией как за рубежом, так и в нашей стране; видим эту концепцию приоритетным направлением развития системы медицинского снабжения ВС Украины.

Выводы. Определены актуальные направления развития системы медицинского снабжения в соответствии с созданной единой системой логистического обеспечения ВС Украины. Установлено, что функционирование системы медицинского снабжения ВС Украины в пределах единой системы логистического обеспечения ВС Украины должно базироваться на концепции интегрированного логистического управления. Построена компонентная модель логистической системы медицинского снабжения, которая интегрирована в единую систему логистического обеспечения ВС Украины. Отмечено, что логистические информационные системы, которые используются для управления потоковыми процессами в организации медицинского снабжения ВС Украины, должны соответствовать особым требованиям к поставкам медицинского имущества, поддерживать национальные интересы и быть совместимыми со стандартами и информационными системами вооружённых сил государств-членов НАТО.

Ключевые слова: Вооружённые Силы Украины; логистическое обеспечение; система медицинского снабжения; интеграция; сквозной логистический поток

Вступ. В умовах інтенсивних демократичних, соціальних, державно-правових перетворень, що відбуваються на теперішній час в Україні, створюється єдина система логістичного забезпечення Збройних Сил (ЗС) України відповідно до норм та стандартів НАТО [1, 2].

Логістика як інноваційна парадигма для ЗС України була офіційно введена у дію наказом Міністерства оборони України від 11.10.2016 р. № 522 «Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України» [2]. Відповідно до положень вищезазначеного нормативно-правового акту одним з основних напрямків логістичного забезпечення ЗС України є медичне забезпечення.

На сучасному етапі у військово-медичній службі ЗС України з огляду на соціально-політичну обстановку в країні відбувається нормативно-правове врегулювання та створення системи медичного забезпечення, спроможних надавати відповідну медичну підтримку ЗС України. Вказана система повинна функціонувати відповідно до стандартів НАТО і робити внесок у функціонально сумісні медичні можливості для спільних місій України з Альянсом [1-5].

Концептуальні підходи, принципи та основні положення до побудови сучасної системи управління медичним забезпеченням у контексті реформування ЗС України висвітлені у дослідженні таких

учених, як А. В. Верба, Е. М. Хорошун, В. І. Стриженко, О. Ю. Булах, В. Б. Андронатій, В. Л. Савицький, В. Я. Білий, О. М. Власенко, В. О. Жаховський, М. І. Бадюк, О. О. Микита та інших.

Разом з тим невід'ємною частиною медичного забезпечення військ (сил) є **система медичного постачання**, яка об'єднує процеси закупівлі, транспортування, зберігання, обліку, розподілу, нормування, планування, підтримки якісного технічного стану та видачі медичної техніки і майна [6].

Різним напрямкам впровадження основних засад медичного постачання у систему медичного забезпечення ЗС України присвячені роботи вітчизняних учених П. С. Сироти, В. В. Трохимчука, О. П. Шматенка, В. С. Гульпи, С. Г. Убогова, Р. Л. Притули, І. Г. Гринчука, А. М. Соломенного, А. Г. Голуба, Н. І. Хомутецької та інших [7-11].

Проте сучасний стан системи медичного постачання в процесі реформування ЗС України та впровадження єдиної системи логістичного забезпечення ЗС України, адаптованої до стандартів країн-членів НАТО, до теперішнього часу вивчені не були, що і обумовило актуальність даного дослідження.

Мета роботи полягає у визначенні актуальних напрямків розвитку системи медичного постачання ЗС України відповідно до створеної єдиної системи логістичного забезпечення ЗС України.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети дослідження проведено огляд закордонних і вітчизняних наукових джерел та чинної нормативно-правової бази. Під час виконання дослідження використані методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, порівняння, узагальнення та моделювання.

Результати та їх обговорення. Історичний досвід медичного забезпечення збройних сил під час бойових дій показує, що організація надання якісної і своєчасної медичної допомоги пораненим і хворим, їх швидка евакуація, подальше лікування і реабілітація забезпечують не тільки збереження життя, а й швидке відновлення боєздатності у 80 % поранених і хворих [11]. Якісна і своєчасна медична допомога неможлива без організації оперативного забезпечення лікарськими засобами, медичними виробами і медичною технікою, апаратурою та обладнанням, тобто без медичного постачання.

Медичне постачання ЗС України – сукупність заходів щодо задоволення потреби в медичній техніці та майні військових частин та закладів охорони здоров'я Міністерства оборони України. Система медичного постачання ЗС України об'єднує процеси визначення потреби, закупівлі, транспортування, зберігання, обліку, розподілу, нормування, підтримки якісного технічного стану, видачі та списання медичного майна як у мирний час, так і в особливий період за територіальним принципом. Станом на сьогодні організація постачання медичним майном покладається на орган управління медичною службою, Військово-медичні клінічні центри регіонів, військові частини та заклади охорони здоров'я Міністерства оборони України [6, 12].

Державна програма реформування та розвитку ЗС України на період до 2020 року, затверджена Указом Президента України від 29.12.2016 р. № 73/2017, передбачає створення єдиної ефективної системи логістики та удосконалення системи медичного забезпечення ЗС України відповідно до стандартів НАТО. Разом з тим Концепція програми розвитку системи медичного забезпечення ЗС України на період до 2020 року, яка опрацьована у відповідності з вимогами вищезазначеного нормативно-правового акту, передбачає передачу функцій медичного постачання до системи логістики ЗС України [3, 5]. Таким чином, система медичного постачання ЗС України сьогодні знаходиться на новому етапі свого еволюційного розвитку – інтеграції.

Відповідно до Єдиної військово-медичної доктрини НАТО (АJP-4.10(B)) [13, 14] медичне постачання збройних сил Альянсу є загальною складовою медичної і логістичної служб. Медичний персонал повинен бути компетентним і відповідальним з усіх медичних питань та нести відповідальність за визначення потреби у медичному майні, його номенклатури та норми постачання, надання консультацій щодо пріоритетності постачання різних видів майна і техніки. Логістичний персонал відповідає за координа-

цію управління постачанням медичного майна в рамках загального плану логістичного забезпечення.

Медичний і логістичний персонал поділяють відповідальність за контроль доставки медичного майна від джерела видачі до кінцевого отримувача. Слід зазначити, що координація роботи медичного персоналу та персоналу логістики (J4) є дуже важливою, так як медичне постачання є складовою частиною функціонального напрямку бойового забезпечення. Тому важливими чинниками взаємодії персоналу двох служб є своєчасний обмін інформацією, гнучкість прийняття рішень, командна робота і взаємна довіра [13, 14].

Також у вищевикладеній військово-медичній доктрині зазначено, що система медичного забезпечення театру воєнних дій є специфічною та відмінною від системи загального логістичного забезпечення; разом з цим вона повинна підтримувати з нею тісний координаційний зв'язок. Концепція «Медичне забезпечення» інтегрована з «логістикою», оскільки є частиною функціональної системи забезпечення, а медична служба може не підпорядковуватися організаційній структурі логістики [13, 14].

Важливим напрямком розвитку та оптимізації системи медичного постачання ЗС України є науково обґрунтоване визначення та нормативно-правове закріплення місця Військово-медичної служби в єдиній загальній системі логістичного забезпечення ЗС України з врахуванням національних інтересів країни та у відповідності до принципів і стандартів, прийнятих державами-членами НАТО.

Згідно з оборонною реформою України для удосконалення системи управління та наближення її до принципів і стандартів, прийнятих країнами-членами НАТО, в Міністерстві оборони України та Генеральному штабі ЗС України як подальший етап інтеграції впроваджується J-структура – нова система рівнів військового управління [1, 15].

Таким чином, створення Головного управління логістики (J-4) у складі Генерального штабу ЗС України дає можливість на стратегічному рівні під єдиним керівництвом здійснювати планування та управління логістичним забезпеченням усіма видами матеріально-технічних засобів, у тому числі медичною технікою і майном ЗС України та інших сил безпеки і оборони, під час виконання спільних завдань [16].

Оскільки концепція інтегрованої логістики, яка сприяє суттєвому скороченню витрат у повному логістичному ланцюгу, останнім часом є домінуючою управлінською концепцією як за кордоном, так і в нашій країні [17-21], вбачаємо її пріоритетним напрямком розвитку системи військово-медичного постачання.

Логістичний підхід концептуально змінює пріоритети в управлінні медичним постачанням, головним об'єктом управління стає не медичне майно, а процес у формі логістичного потоку, який можна вивчати як ресурси в процесі руху і трансформації. Проходження наскрізного логістичного потоку (матеріального потоку і супутніх інформаційного, кадрового і фінансового потоків) як основного об'єкту логістики

необхідно розглядати, починаючи від первинного джерела (постачальника) і до кінцевого споживача (військових частин).

Сукупність логістичних ланок (постачальників медичної техніки та майна, закладів медичного постачання і охорони здоров'я Міністерства оборони України, окремих структурних підрозділів, служби всередині структурних підрозділів тощо), через які послідовно проходить наскрізний логістичний потік, складає **логістичний ланцюг** [12].

Отже, суть концепції інтегрованої логістики полягає в узгодженні та збалансованості всіх взаємопов'язаних видів логістичної діяльності (закупівельна, розподільча, транспортна, інформаційна, складська, фінансова, кадрова логістика та логістика реверсна або рециклінгу (управління відходами військового майна різних класів небезпеки)) в логістичних системах таким чином, щоб вони виконувалися у вигляді єдиного процесу.

На рисунку представлена компонентна модель логістичної системи медичного постачання, яка інтегрована у єдину систему логістичного забезпечення ЗС України, де СМП – система медичного постачання; В/Ч – військові частини, МТЗ – матеріально-технічні засоби, ОВТ – озброєння, військова техніка.

Таким чином, концепція інтегрованої логістики, на відміну від традиційного підходу до управління медичним постачанням в ЗС України, забезпечує інтегроване управління потоковими процесами, спрямоване на оптимізацію всіх логістичних операцій.

Тим самим досягається мінімізація витрат ресурсів та часу при постачанні медичного майна в заклади та підрозділи медичного постачання ЗС України, що важливо під час ведення активних бойових дій. Особливості цього підходу полягають у інтеграції окремих учасників логістичного процесу в єдину систему логістичного забезпечення на стратегічному, оперативному та тактичному рівнях.

Логістична система – це адаптивна система зі зворотним зв'язком, що виконує ті чи інші логістичні функції та складається, як правило, з декількох підсистем і має розвинені зв'язки з зовнішнім середовищем (закупівля медичного майна, медичні склади МО України для створення і зберігання запасів медичного майна, розподіл, видача за нарядами та рознарядками, транспорт для доставки медичного майна).

Ланка логістичної системи – це економічно і (або) функціонально уособлений об'єкт, що не підлягає подальшій зміні в рамках поставленого завдання або побудови логістичної системи і має свою мету, пов'язану з певними логістичними операціями або функціями (одна з вищезазначених частин логістичної системи) [12].

Ефективність управління потоковими процесами залежить від якісного функціонування логістичної системи (ЛС). Управління логістичними операціями, функціями і функціональними областями у ЛС здійснюється на базі інформаційних технологій та відповідного комплексу технічних засобів. А для функціонування інтегрованої ЛС необхідна інформаційна сис-

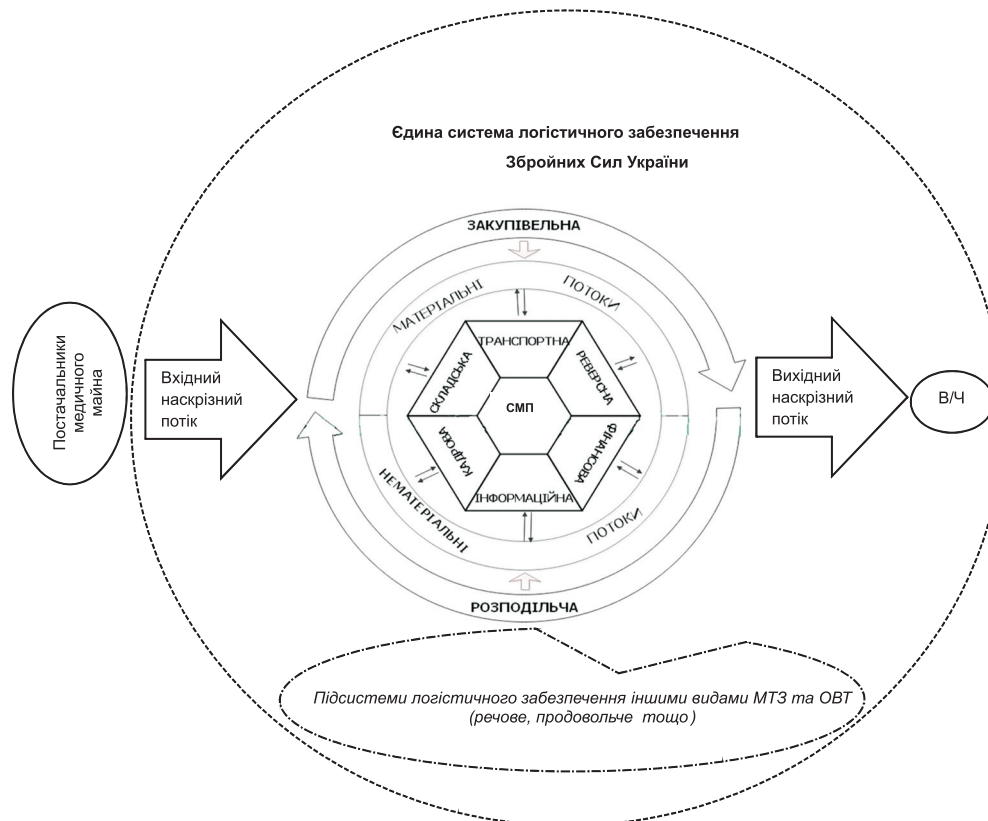


Рис. Компонентна модель логістичної системи медичного постачання в єдиній системі логістичного забезпечення Збройних Сил України (авторська розробка на основі [20])

тема, що охоплює всі види логістичної діяльності – декілька логістичних ланцюгів, тобто побудову інтегрованого логістичного ланцюга [22].

Наступним етапом побудови інтегрованої ЛС є конфігурація логістичної системи, ідентифікація ключових логістичних процесів, формування організаційної структури та системи контролінгу логістики, вибір інформаційної підтримки та баз даних логістичних операцій. Слід відмітити, що без інформаційної інтеграції неможлива побудова єдиного ланцюга інформаційного простору. Інформаційна інтеграція дозволяє забезпечити необхідну в сучасних умовах швидкість, повноту і точність отримання відомостей, потрібних для надання логістичних послуг [22]. Тому безперечною є важливість інформаційної логістики, адже без неї інтеграція не реалізується.

Разом з тим практичне застосування логістичної концепції стикається зі специфікою, яка притаманна для фармацевтичної продукції. Особливої уваги потребує врахування специфіки саме медичного майна (лікарських засобів та медичних виробів). Оскільки до переліку відноситься певна група лікарських засобів: наркотичні, отруйні, психотропні лікарські засоби та прекурсори, обіг яких вимагає обов'язкового ліцензування згідно з нормами фармацевтичного права. Необхідно враховувати наявність лікарських засобів з терміном придатності до одного року, а також термолабільних лікарських засобів, які вимагають специфічних вимог для транспортування та зберігання (холодовий ланцюг).

Отже, очевидною є потреба у розробці та впровадженні сучасної інтегрованої логістичної системи на основі новітніх інформаційних технологій для оптимізації управління потоковими процесами у системі медичного постачання ЗС України. Наголошуємо на тому, що логістичні інформаційні системи, які використовуються для управління потоковими процесами, зокрема в організації медичного постачання ЗС України, повинні, насамперед, відповідати особливим вимогам до постачання медичного майна, підтримувати національні інтереси та бути сумісними зі стандар-

тами та інформаційними системами збройних сил держав-членів НАТО. Підвищеної уваги також потребують питання удосконалення системи кібербезпеки, протидії технічним розвідкам, впровадження заходів із захисту інформації відповідно до вимог нормативно-правових актів України та з урахуванням стандартів НАТО.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Визначені актуальні напрямки розвитку системи медичного постачання відповідно до створеної єдиної системи логістичного забезпечення Збройних Сил України.

2. Встановлено, що функціонування системи медичного постачання Збройних Сил України в межах єдиної системи логістичного забезпечення Збройних Сил України повинно базуватись на концепції інтегрованого логістичного управління.

3. Побудовано компонентну модель логістичної системи медичного постачання, яка інтегрована в єдину систему логістичного забезпечення Збройних Сил України.

4. Відзначено, що логістичні інформаційні системи, які використовуються для управління поточковими процесами в організації медичного постачання Збройних Сил України, повинні відповідати особливим вимогам до постачання медичного майна, підтримувати національні інтереси та бути сумісними із стандартами та інформаційними системами збройних сил держав-членів НАТО.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у розробці концептуальної моделі оптимізації управління потоковими процесами у медичному постачанні ЗС України на основі інформаційної логістики відповідно до стандартів НАТО, подальшого законодавчого закріплення створеної моделі у вітчизняній нормативно-правовій базі та практичній військовій охороні здоров'я України. Процес створення науково обґрунтованих підходів до методології оптимізації системи логістичного управління у військово-медичній службі ЗС України і надалі продовжується.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Указ Президента України № 240/2016 від 06.06.2016 р. «Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 20 травня 2016 року «Про Стратегічний оборонний бюлетень України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.president.gov.ua/document/2402016-20137>
2. Наказ МОУ від 11.10.2016 р. № 522 «Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html>
3. Державна програма розвитку Збройних Сил України на період до 2020 року. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.mil.gov.ua/content/oboron_plans/22017-06-16_National-program-2020_uk.pdf
4. Постанова КМУ від 31.10.2018 р. № 910 «Про затвердження Воєнно-медичної доктрини України». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/pro-zatverdzhennya-voynno-medichnoyi-doktrini-ukrayini>
5. Наказ МОУ від 26.07.2017 р. № 389 «Про затвердження Концепції програми розвитку системи медичного забезпечення Збройних Сил України на період до 2020 року». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/ministerstva-oboroni-ukraini.html>
6. Керівництво з організації постачання медичної техніки та майна ЗС України у мирний час / за ред. О. В. Галана, В. С. Гульпи, О. П. Шматенко. – К. : УВМА, 2016. – 48 с.
7. Убогов, С. Г. Наукове обґрунтування медикаментозного забезпечення військовослужбовців на основі концепції логістичного управління : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / С. Г. Убогов. – К., 2008. – 210 с.

8. Трохимчук, В. В. Історія військово-фармацевтичної логістики : навч. посібник / В. В. Трохимчук, О. П. Шматенко, С. Г. Убогов. – К. : УВМА, 2007. – 116 с.
9. Гульпа, В. С. Медичне постачання як системне явище / В. С. Гульпа // Військова медицина України. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 14–28.
10. Гульпа, В. С. Організація медичного постачання військових частин та медичних підрозділів сил АТО / В. С. Гульпа // Медичне забезпечення антитерористичної операції : зб. наук. праць / за заг. ред. академіків НАН України Цимбалюка В. І. та Сердюка А. М. – К. : ДП «НВЦ Пріоритети», 2016. – С. 224–230.
11. Микита, О. О. Наукове обґрунтування стандартизації медичного забезпечення Збройних Сил України в умовах антитерористичної операції : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 «Соціальна медицина» / О. О. Микита. – К., 2016. – 218 с.
12. Військово-фармацевтична логістика : навч. посібник / О. П. Шматенко, М. В. Білоус, О. В. Галан та ін.] ; за заг. ред. проф. О. П. Шматенка. – К. : «Видавництво Людмила», 2019. – 146 с.
13. NATO STANDARD AJP-4.10 ALLIED JOINT DOCTRINE FOR MEDICAL SUPPORT. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457142/20150824-AJP_4_10_med_spt_uk.pdf
14. ARMY MEDICAL LOGISTICS. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://armypubs.army.mil/epubs/DR_pubs/DR_a/pdf/web/atp4_02x1.pdf
15. Фролов, В. С. Системний підхід до реалізації оборонної реформи в Україні / В. С. Фролов, Ф. В. Саганюк // Зб. наук. праць Центру воєнно-стратегічних досліджень Національного університету оборони України ім. І. Черняхівського. – 2018. – № 1 (62). – С. 13–18. <http://journals.uran.ua/index.php/2304-2699/article/view/130751>
16. Будуємо логістику за стандартами НАТО, як це потрібно Збройним Силам. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.ukrinform.ua/rubric-ato/2590550-ivan-gavriluk-nacalnik-golovnogo-upravlinna-logistiki-zsu.html>
17. Бауэрсокс, Д. Дж. Логистика : интегрированная цепь поставок : учеб. пособие / Д. Дж. Бауэрсокс, Д. Дж. Клосс. – 2-е изд., пер. с англ. Н. Н. Барышниковой, Б. С. Пинскера. – М. : ЗАО «Олимп Бизнес», 2008. – 640 с.
18. Pfohl, H.-C. Logistiksysteme Betriebswirtschaftliche Grundlagen Auflage / Hans-Christian Pfohl. – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : e-Book
19. Zeimpekis, V. Military Logistics / V. Zeimpekis, G. Kaimakamis, N. J. Daras. – 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : e-Book
20. Громовик, Б. П. Методологічні аспекти управління інтегрованими потоковими процесами у фармацевтичній галузі / Б. П. Громовик // Фармац. журн. – 2003. – № 3. – С. 3–11.
21. Посилкіна, О. В. Актуальність впровадження інтегрованої логістики в фармації / О. В. Посилкіна, А. Г. Хромих // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5 (19). – С. 37–42.
22. Основні напрямки оптимізації системи медичного постачання Збройних Сил України / М. В. Білоус, О. П. Шматенко, О. А. Рижов, Д. В. Дроздов // Військова медицина України. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 79–83.

REFERENCES

1. *Ukaz Prezidenta Ukrainy № 240/2016 vid 06.06.2016 r.* (2016). “Pro rishennia Rady natsionalnoi bezpeky i oborony Ukrainy vid 20 travnia 2016 roku “Pro Stratehichniy oboronnyi biuletен Ukrainy”. Available at : <http://www.president.gov.ua/document/2402016-20137>
2. *Nakaz MOU vid 11.10.2016 r. № 522.* (2016). “Pro zatverdzhennia Osnovnykh polozhen lohistrychnoho zabezpechennia Zbroinykh Syl Ukrainy”. Available at : <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html>
3. *Derzhavna prohrama rozvytku Zbroinykh Syl Ukrainy na period do 2020 roku.* (n.d.). Available at : http://www.mil.gov.ua/content/oboron_plans/22017-06-16_National-program-2020_uk.pdf
4. *Postanova KMU vid 31.10.2018 r. № 910.* (2018). “Pro zatverdzhennia Voienno-medychnoi doktryny Ukrainy”. Available at : <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/pro-zatverdzhennya-voienno-medichnoyi-doktrini-ukrayini>
5. *Nakaz MOU vid 26.07.2017 r. № 389.* (2017). “Pro zatverdzhennia Kontseptsii prohramy rozvytku systemy medychnoho zabezpechennia Zbroinykh Syl Ukrainy na period do 2020 roku”. Available at : <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/ministerstva-oboroni-ukraini.html>
6. Halana, O. V., Hulpa, V. S., Shmatenko, O. P. (2016). *Kerivnytstvo z orhanizatsii postachannia medychnoiu tekhnikoiu ta mainom ZS Ukrainy u myrnyi chas.* Kyiv : UVMA, 48.
7. Ubohov, S. H. (2008). *Naukove obgruntuvannia medykamentoznoho zabezpechennia viiskovosluzhbovtziv na osnovi kontseptsii lohistrychnoho upravlinnia. Extended abstract of candidate's thesis.* Kyiv, 210.
8. Trokhymchuk, V. V., Shmatenko, O. P., Ubohov, S. H., Trokhymchuk, V. V. (2007). *Istoriia viiskovo-farmatsevychnoi lohistryky : navch. posibnyk.* Kyiv : UVMA, 116.
9. Hulpa, V. S. (2016). *Viiskova medytsyna Ukrainy, 16 (2), 14–28.*
10. Hulpa, V. S. (2016). *Medychne zabezpechennia antyterorystychnoi operatsii : zbirnyk naukovykh prats.* Kyiv : DP “NVTs Priorytety”, 224–230.
11. Mykyta, O. O. (2016). *Naukove obgruntuvannia standartyzatsii medychnoho zabezpechennia Zbroinykh Syl Ukrainy v umovakh antyterorystychnoi operatsii. Candidate's thesis.* Kyiv, 218.
12. Shmatenko, O. P., Bilous, M. V., Halan, O. V. (2019). *Viiskovo-farmatsevychna lohistryka : navch. posibnyk.* Kyiv : “Vydavnytstvo Liudmyla”, 146.
13. *NATO STANDARD AJP-4.10 ALLIED JOINT DOCTRINE FOR MEDICAL SUPPORT.* (n.d.). Available at : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457142/20150824-AJP_4_10_med_spt_uk.pdf
14. *ARMY MEDICAL LOGISTICS.* (n.d.). Available at : https://armypubs.army.mil/epubs/DR_pubs/DR_a/pdf/web/atp4_02x1.pdf
15. Frolov, V. S., Sahaniuk, F. V. (2018). *Zbirnyk naukovykh prats Tsentru voienno-stratehichnykh doslidzhen Natsionalnoho universytetu*

oborony Ukrainy im. I. Cherniakhovskoho, 1 (62), 13–18.

16. *Buduemo lohistyku za standartamy NATO, yak tse potribno Zbroinym Sylam.* (n.d.). Available at : <https://www.ukrinform.ua/rubric-ato/2590550-ivan-gavriluk-nacalnik-golovного-upravlinna-logistiki-zsu.html>
17. Bauersoks, D. Dzh., Kloss, D. Dzh. (Eds.). (2008). *Logistika : integrirovannaia tsep postavok : uchebnoe posobie. (2–edition, Baryshnikovoi, N. N., Pinskera, B. S. trans).* Moscow : ZAO “Olimp Biznes”, 640.
18. Pfohl, H.–C. (2018) *Logistiksysteme Betriebswirtschaftliche Grundlagen Auflage.* Available at : e-Book
19. Zeimpekis, V. Kaimakamis, G., Daras, N. J. (2015). *Military Logistics.* Available at : e-Book
20. Hromovyk, B. P. (2003). *Farmatsevtichnyi zhurnal, 3, 3–11.*
21. Posylkina, O. V., Khromykh, A. H. (2011). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii, 5 (19), 37–42.*
22. Bilous, M. V., Shmatenko, O. P., Ryzhov, O. A., Drozdov, D. V. (2016). *Viiskova medytsyna Ukrainy, 16(3), 79–83.*

Відомості про авторів:

Білоус М. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія.

E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Шматенко О. П., д-р фармацевт. наук, професор, полковник медичної служби Збройних Сил України, начальник кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія. E-mail: mavad@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Рижов О. А., д-р фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, Запорізький державний медичний університет. E-mail: ryzhov.alexey@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>

Приходько Т. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, підполковник медичної служби Збройних Сил України. E-mail: tetianavf@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-2120>

Information about authors:

Bilous M. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy.

E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Shmatenko O. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, colonel of medical service of the Armed Forces of Ukraine. E-mail: mavad@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Ryzhov O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Medical and Pharmaceutical Information Science and Modern Technologies, Zaporizhzhia State Medical University. E-mail: ryzhov.alexey@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>

Prihodko T. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, lieutenant-colonel of medical service of the Armed Forces of Ukraine. E-mail: tetianavf@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-2120>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-2120>

Сведения об авторах:

Белоус М. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры военной фармации, Украинская военно-медицинская академия.

E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Шматенко А. П., д-р фармацевт. наук, профессор, начальник кафедры военной фармации, Украинская военно-медицинская академия, полковник медицинской службы Вооружённых Сил Украины. E-mail: mavad@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Рыжов А. А., д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической информатики и новейших технологий, Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: ryzhov.alexey@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3964-5984>

Приходько Т. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры военной фармации, Украинская военно-медицинская академия, подполковник медицинской службы Вооружённых Сил Украины. E-mail: tetianavf@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-2120>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3197-2120>

Надійшла до редакції 15.05.2019 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 616.379-008.64:616-008:616.151

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.5>Н. В. Меликова¹, А. М. Эфендиев¹, Э. Ю. Ахмедов²¹ Азербайджанский медицинский университет, Азербайджан² Национальный фармацевтический университет, Украина

Сравнительный анализ некоторых биохимических показателей сыворотки крови у больных сахарным диабетом 2 типа, абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

Целью исследования является сравнительный анализ изменений основных биохимических показателей в сыворотке крови у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением и сахарным диабетом 2 типа и создание разумной концепции предотвращения ожидаемых осложнений для лечащих врачей.

Материалы и методы. Обследованы 25 больных с диагностированной артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением и сахарным диабетом 2 типа на фоне метаболического синдрома в возрасте от 25 до 70 лет (мужчины и женщины). Для изучения компонентов углеводного, липидного обмена и свободнорадикального окисления у больных с СД 2 типа с МС была исследована плазма крови. Забор крови проводился из локтевой вены после двенадцатичасового голодания. Пациенты с сердечно-сосудистой патологией (гипертонической болезнью) и СД 2 типа были объединены в группу «метаболический синдром» по биохимическим признакам. Исследование параметров общего анализа крови проводили на аппарате Mythic 18 (Швейцария). Изучали уровень глюкозы, HbA1, инсулина, С-пептида, холестерина, бХЛ, аХС, триглицеридов, малонового диальдегида, SOD, каталазы.

Результаты и их обсуждение. Проведенные нами исследования показали, что все параметры углеводного и липидного обмена значительно изменились в сторону увеличения. По сравнению с данными контрольной группы у больных артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2 типа концентрация глюкозы увеличилась на 156,5 % ($p < 0,001$), концентрация гликозирированного гемоглобина – на 81,2 % ($p < 0,001$), концентрация инсулина – на 80,9 % ($p < 0,001$), концентрация С-пептида – на 178,4 % ($p < 0,001$), холестерина – на 70,8 % ($p < 0,001$), концентрация бХС – на 71,1 % ($p < 0,001$), концентрация аХС – на 17,3 %, концентрация триглицеридов – на 178,9 % ($p < 0,001$), содержание МДА – на 302,4 % ($p < 0,001$), активность фермента антиоксидантной системы СОД – на 58,3 % ($p < 0,001$), каталазы – на 98,4 % ($p < 0,001$), GP – на 80 % ($p < 0,001$), IL-8 – на 171,8 % ($p < 0,001$), в то же время содержание GSH снизилось на 26,9 % ($p < 0,001$). Все полученные данные и осложнения связаны непосредственно с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией.

Выводы. При МС, сопровождающимся сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, остро нарушаются углеводный и липидный обмены. При МС, сопровождающимся сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, в крови повышаются продукты ПОЛ, в особенности МДА, и активируются ферменты антиоксидантной системы – СОД и каталазы, активность GSH снижается и одновременно повышается содержание провоспалительного цитокина IL-8.

Ключевые слова: сахарный диабет; метаболический синдром; кровь

N. V. Melikova¹, A. M. Efendiev¹, E. Yu. Akhmedov²¹ Azerbaijan Medical University, Azerbaijan² National University of Pharmacy, Ukraine

A comparative analysis of some biochemical parameters of the blood serum in patients with type II diabetes, abdominal obesity and arterial hypertension in the metabolic syndrome

Aim. To analyze the changes in the main biochemical parameters in the blood serum in patients with arterial hypertension with abdominal obesity and type II DM and create a reasonable concept for healthcare practitioners for preventing the expected complications.

Materials and methods. 25 patients with diagnosed arterial hypertension with abdominal obesity and type II diabetes mellitus were examined on the background of the metabolic syndrome at the age of 25 to 70 (men and women). To determine the components of carbohydrate, lipid metabolism and free radical oxidation in patients with type II DM with the metabolic syndrome the blood plasma was studied. Blood sampling was carried out from the ulnar vein after a twelve-hour fast. Patients with cardiovascular pathology (hypertension) and type II diabetes were combined into the group "metabolic syndrome" by biochemical characteristics. The parameters of the complete blood count were studied on a Mythic 18 apparatus (Switzerland). The levels of glucose, HbA1, insulin, C-peptide, cholesterol, bChL, aChL, triglycerides, malondialdehyde, SOD, catalase were studied.

Results and discussion. The results of our studies showed that all parameters of the carbohydrate and lipid metabolism significantly changed in the direction of their growth. Compared to the control group in patients with arterial hypertension, abdominal obesity, type II DM the concentration of glucose increased by 156.5 % ($p < 0.001$), the concentration of glucohemoglobin – by 81.2 % ($p < 0.001$), the concentration of insulin – by 80.9 % ($p < 0.001$), the C-peptide concentration – by 178.4 % ($p < 0.001$), cholesterol by – 70.8 % ($p < 0.001$), the bChL concentration – by 71.1 % ($p < 0.001$), the aChL concentration – by 17.3 %, the concentration of triglycerides – by 178.9 % ($p < 0.001$), the MDA content – by 302.4 % ($p < 0.001$), the activity of SOD, the enzyme of the antioxidant system, – by 58.3 % ($p < 0.001$), catalase – by 98.4 % ($p < 0.001$), GP – by 80 % ($p < 0.001$), IL-8 – by 171.8 % ($p < 0.001$), while the GSH content was reduced by 26.9 % ($p < 0.001$). All the data obtained and complications are directly related to insulin resistance and hyperinsulinemia.

Conclusions. In the metabolic syndrome accompanied with type II DM, arterial hypertension, and abdominal obesity, the carbohydrate and lipid metabolism is severely impaired. In the metabolic syndrome accompanied by type 2 DM arterial hypertension, abdominal obesity the products of LPO, in particular MDA, increase in the blood, enzymes of the antioxidant system – SOD and catalase are activated, the activity of GSH decreases, while the content of the pro-inflammatory cytokine IL-8 increases.

Key words: *diabetes mellitus; metabolic syndrome; blood*

Н. В. Мелікова¹, А. М. Ефендієв¹, Є. Ю. Ахмедов²

¹ Азербайджанський медичний університет, Азербайджан

² Національний фармацевтичний університет, Україна

Порівняльний аналіз деяких біохімічних показників сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу, абдомінальне ожиріння і артеріальну гіпертензію при метаболічному синдромі

Метою дослідження є порівняльний аналіз змін основних біохімічних показників у сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням і цукровим діабетом 2 типу і створення розумної концепції щодо уникнення очікуваних ускладнень для лікарів.

Матеріали та методи. Обстежено 25 хворих з діагностованою артеріальною гіпертензією з абдомінальним ожирінням і цукровим діабетом 2 типу на тлі метаболічного синдрому у віці від 25 до 70 років (чоловіки і жінки). Для вивчення компонентів вуглеводного, ліпідного обміну і вільнорадикального окиснення у хворих з ЦД 2 типу з МС була досліджена плазма крові. Забір крові проводився з ліктьової вени після дванадцятигодинного голодування. Пацієнти з серцево-судинною патологією (гіпертонічною хворобою) і ЦД 2 типу були об'єднані в групу «метаболічний синдром» за біохімічними ознаками. Дослідження параметрів загального аналізу крові проводили на апараті Mythic 18 (Швейцарія). Вивчали рівень глюкози, HbA1, інсуліну, С-пептиду, холестерину, БХЛ, АГС, тригліцеридів, малонового діальдегіду, SOD, каталази.

Результати та їх обговорення. Проведені нами дослідження показали, що всі параметри вуглеводного і ліпідного обміну значно змінилися в бік збільшення. У порівнянні з даними контрольної групи у хворих на артеріальну гіпертензію, абдомінальне ожиріння, цукровий діабет 2 типу концентрація глюкози збільшилася на 156,5 % ($p < 0,001$), концентрація глюкозорованого гемоглобіну – на 81,2 % ($p < 0,001$), концентрація інсуліну – на 80,9 % ($p < 0,001$), концентрація С-пептиду – на 178,4 % ($p < 0,001$), холестерину – на 70,8 % ($p < 0,001$), концентрація bXC – на 71,1 % ($p < 0,001$), концентрація aXC – на 17,3 %, концентрація тригліцеридів – на 178,9 % ($p < 0,001$), вміст МДА – на 302,4 % ($p < 0,001$), активність ферменту антиоксидантної системи СОД – на 58,3 % ($p < 0,001$), каталази – на 98,4 % ($p < 0,001$), GP – на 80 % ($p < 0,001$), IL-8 – на 171,8 % ($p < 0,001$), в той же час вміст GSH знизився на 26,9 % ($p < 0,001$). Всі отримані дані і ускладнення пов'язані безпосередньо з інсулінорезистентністю і гіперінсулінією.

Висновки. При МС, що супроводжується цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, абдомінальним ожирінням, гостро порушуються вуглеводний і ліпідний обміни. При МС, що супроводжується цукровим діабетом 2 типу, артеріальною гіпертензією, абдомінальним ожирінням, у крові підвищуються продукти ПОЛ, особливо МДА, і активуються ферменти антиоксидантної системи – СОД і каталази, а активність GSH знижується, та одночасно підвищується вміст прозапальних цитокінів IL-8.

Ключові слова: *цукровий діабет; метаболічний синдром; кров*

Введение. Лечение сахарного диабета (СД) относится к первоочередным проблемам здравоохранения практически всех стран мира, что обусловлено высокой распространённостью заболевания, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер заболевания, высокой инвалидизацией больных и необходимостью создания системы специализированной помощи [1, 2]. В настоящее время по данным Международной диабетической федерации (IDF) во всём мире насчитывается около 246 млн больных сахарным диабетом, причём около 50 % из них находятся в наиболее активном и трудоспособном возрасте 40-59 лет. Учитывая темпы роста этого заболевания, эксперты ВОЗ прогнозируют, что количество больных СД к 2025 году увеличится в 1,5 раза и достигнет 380 млн человек. Ежегодно от СД и его осложнений умирают около 4 млн человек [3, 4].

Учитывая столь драматическую ситуацию, 20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной Ассамблее ООН была принята резолюция о необходимости объединения всех стран мира в борьбе со стремительно распространяющейся эпидемией СД. Это четвёртая по счёту резолюция ООН, которая уделяет пристальное внимание проблеме здравоохранения. Однако это первая резолюция ООН, в которой заявляется о всемирной угрозе неинфекционного хронического заболевания – СД [2, 5].

Наиболее распространенной формой диабета является сахарный диабет 2 типа, который составляет 90-95 % в общей структуре больных. СД II типа может развиваться в любом возрасте, даже в детском, но чаще встречается в старших возрастных группах у лиц, страдающих ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни, с отягощённым семейным анамнезом [6, 7]. Диагностика сахарного диабета, последующий контроль за состоянием больного, оценка эффективности проводимой терапии требуют постоянных заборов крови для анализа.

Проведение сравнительных анализов по некоторым биохимическим показателям дает положительный результат при проведении лечения и предотвращении осложнений сахарного диабета 2 типа.

Целью исследования является сравнительный анализ изменений основных биохимических показателей в сыворотке крови больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением и сахарным диабетом 2 типа и создание разумной концепции по предотвращению ожидаемых осложнений для лечащих врачей.

Материалы и методы. Обследованы 25 больных с диагностированной артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением и сахарным диабетом 2 типа на фоне метаболического синдрома (МС) в возрасте от 25 до 70 лет (мужчины и женщины).

Для изучения компонентов углеводного, липидного обмена и свободнорадикального окисления у больных с СД 2 типа с МС была исследована плазма крови. Забор крови проводился из локтевой вены после

двенадцатичасового голодания. Пациенты с сердечно-сосудистой патологией (гипертонической болезнью) и СД 2 типа были объединены в группу «метаболический синдром» по биохимическим признакам.

Исследование параметров общего анализа крови проводили на аппарате Mythic 18 (Швейцария). Изучали уровень глюкозы, HbA1, инсулина, С-пептида, холестерина, бХЛ, аХС, триглицеридов, малонового диальдегида, SOD, каталазы.

Больные были направлены в лабораторию с диагнозом артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет типа-2 с метаболическим синдромом из различных лечебных учреждений. Рассматривались абдоминальное ожирение и два из нижеперечисленных признаков:

- абдоминальное ожирение, окружность талии у мужчин > 94 см, в сочетании с двумя и более компонентами из нижеперечисленных;
- артериальная гипертензия, если уровень САД > 130 мм рт. ст. и ДАД > 85 мм рт. ст.;
- гипертриглицеридемия при концентрации триглицеридов > 1,7 ммоль/л;
- низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности < 1 ммоль/л для мужчин;
- гипергликемия, если уровень глюкозы в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л.

Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрастному составу с основной группой. Критерием для включения в эту группу служило отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, острых воспалительных процессов и употребления алкоголя не только на момент взятия анализа, но и в течение десяти дней до обследования. Наличие окислительного стресса определяли по уровню продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности ферментов антиоксидантной системы [8, 9].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ «SPSS-20».

Результаты и их обсуждение. В ходе работы исследован спектр биохимических показателей углеводного, липидного обмена, содержание малонового диальдегида (МДА) и активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, GSH, GP) и IL-8 в сыворотке крови здоровых лиц и больных артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом II типа. У последних выявлено высокое содержание глюкозы и гликозированного гемоглобина, С-пептида, повышение инсулина и триглицеридов.

Нарушение углеводного и липидного обмена представлено высоким уровнем глюкозы, инсулина, гемоглобина, С-пептида, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности. Такая зависимость показателей углеводного и липидного обменов является фактором риска развития инсулинорезистентности и атеросклероза, а также сердечно-сосудистых осложнений. Эти вели-

чины показывают, что параметры нарушения углеводного и липидного обменов усложняют течение сахарного диабета 2 типа.

Окислительный стресс, развивающийся при гипергликемии, способствует образованию больших количеств активных форм кислорода, нарастанию продуктов перекисного окисления липидов, в частности МДА, на этом фоне незначительному повышению активности SOD и каталазы и снижению активности GSH, нарушению метаболизма. Одновременно повышается концентрация провоспалительного цитокина, интерлейкина 8. Увеличение продуктов перекисного окисления липидов влияет на патогенез сахарного диабета 2 типа и способствует развитию и прогрессированию его осложнений.

Результаты проведенных нами исследований показали, что все параметры углеводного и липидного обменов значительно изменились в сторону увеличения. По сравнению с данными контрольной группы у больных артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2 типа концентрация глюкозы увеличилась на 156,5 % ($p < 0,001$), концентрация гликозирированного гемоглобина – на 81,2 % ($p < 0,001$), концентрация инсулина – на 80,9 % ($p < 0,001$), концентрация С-пептида – на 178,4 % ($p < 0,001$), холестерина – на 70,8 % ($p < 0,001$), концентрация вХС – на 71,1 % ($p < 0,001$), концентрация аХС – на 17,3 %, концентрация триглицеридов – на 178,9 % ($p < 0,001$), содержание МДА – на 302,4 % ($p < 0,001$), активность фермента антиоксидантной системы СОД – на 58,3 % ($p < 0,001$), каталазы – на 98,4 % ($p < 0,001$), GP – на 80 % ($p < 0,001$), IL-8 – на 171,8 % ($p < 0,001$), в то время как содержание GSH снизилось на 26,9 % ($p < 0,001$). Все полученные данные и осложнения связаны непосредственно с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются одним из основных факторов, ведущих к развитию СД 2 типа, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью [10, 11]. Известно, что одними из важнейших последствий инсулинорезистентности являются гиперинсулинемия и гипергликемия. В условиях инсулинорезистентности происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, что способствует развитию гипергликемии. При развитии СД 2 типа возникающая гипергликемия способствует дальнейшему прогрессированию нарушения секреции инсулина β -клетками (феномен глюкозотоксичности) и усугублению периферической инсулинорезистентности [4, 12].

Мы считаем, что повышение содержания глюкозы и инсулина, а также развитие инсулинорезистентности связаны непосредственно с приведенными ниже механизмами.

СД типа 2 при метаболическом синдроме характеризуется развитием дислипидемии – повышением в сыворотке крови уровня холестерина, вХС, триглицеридов и снижением уровня ЛПВП. Наиболее часто обнаруживается повышение атерогенных ЛПНП. В основе дислипидемии лежат процессы инсулинорезистентности/гиперинсулинемии [13-15].

В ответ на инсулинорезистентность компенсаторно развивается гиперинсулинемия, которая играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома. Уровень банального и постпрандиального (через 2 ч после приема пищи или приема 75 г глюкозы) инсулина при метаболическом синдроме значительно повышен, а это, в свою очередь, повышает выраженность инсулинорезистентности. Инсулин как гормон, обладающий анаболическим и аптилополитическим эффектами, способствует пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также развитию ожирения. Эти процессы приводят к развитию раннего атеросклероза [12].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа на фоне метаболического синдрома повышается в 2-5 раз и это в большей степени связано с гиперинсулинемией. Инсулин повышает скорость синтеза холестерина и увеличивает число рецепторов к холестерину ЛПНП на клеточных мембранах, благодаря чему усиливается поглощение холестерина клетками. Наряду с этим тормозится процесс удаления холестерина из клеток с помощью ЛПВП. Эти изменения клеточного метаболизма холестерина играют основную роль в развитии атеросклеротической бляшки. В результате суживаются сосуды, что приводит к активации симпатoadrenalовой системы и повышению артериального давления [16, 17]. В свою очередь, артериальная гипертензия, развивающаяся на фоне абдоминального ожирения, приводит к нарушению углеводного и липидного обменов [3, 18].

По нашему мнению, повышение концентрации продуктов ПОЛ и активности ферментов антиоксидантных систем связано с таким механизмом. При сахарном диабете 2 типа в организме накапливаются продукты липидного и углеводного обмена, запускаются реакции детоксикации, в том числе и свободнорадикальные процессы. Свободнорадикальные реакции направлены на поддержание гомеостаза, но при высокой интенсивности могут привести к развитию окислительного стресса. Окислительный стресс приводит к накоплению в организме продуктов ПОЛ, в особенности МДА, являющегося инициатором повреждения и гибели клеток. При этом повышается активность антиоксидантных систем для нейтрализации прооксидантных факторов, которые усугубляют течение сахарного диабета типа 2 на фоне метаболического синдрома.

При сахарном диабете 2 типа жировая ткань играет роль не только энергетического депо, но представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы. Субклиническое хроническое воспаление в жировой ткани, индуцированное адипоцитами, следует рассматривать как одно из патогенетических звеньев развития ожирения и его хронизации. Отличительной особенностью процесса воспаления является повышение в крови концентрации провоспалительных цитокинов. Мы считаем, что при ожирении, как и при любом воспалитель-

ном процессе, на ранней стадии происходит инфильтрация жировой ткани нейтрофилами и Т-лимфоцитами, а затем макрофагами-резидентами, которые определяют начальные механизмы развития воспаления. Повышение концентрации интерлейкина-8 непосредственно связано с этим механизмом.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. При МС, сопровождающегося сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, абдо-

минальным ожирением, остро нарушаются углеводный и липидный обмены.

2. При МС, сопровождающемся сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, абдоминальным ожирением, в крови повышаются продукты ПОД, в особенности МДА, и активируются ферменты антиоксидантной системы – СОД и каталазы, активность GSH снижается и одновременно повышается содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8.

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Маколкин, В. И. Метаболический синдром / В. И. Маколкин. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 144 с.
2. Reaven, G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? / G. M. Reaven // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 83. – P. 1237–1247. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1237>
3. Ефременко, Ю. Р. Биохимические показатели крови при метаболическом синдроме / Ю. Р. Ефременко // *Клин. лабораторная диагностика.* – 2011. – № 10. – С. 37–60.
4. Метаболический синдром / под ред. Г. Е. Ройтберг. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
5. Королева, Е. Ф. Значение исследования липидного статуса больных в ранней диагностике метаболического синдрома / Е. Ф. Королева, Ю. Р. Ефременко // *Сб. матер. X-ой научной сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем в медицине».* – Н. Новгород, 2011. – С. 130.
6. Кононенко, И. В. Роль Глюкофажа в патогенетическом лечении сахарного диабета 2 типа / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова // *РМЖ.* – 2010. – Т. 18, № 14. – С. 892–896.
7. Морозова, Т. Е. Больной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом: какой Б-адреноблокатор выбрать? / Т. Е. Морозова, Е. Р., Латыпова // *Consilium Medicum.* – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 5–8.
8. Мустафаева, А. Г. Некоторые клинико-лабораторные показатели больных с метаболическим синдромом в разных возрастных группах / А. Г. Мустафаева // *Азербайджанский мед. журн.* – 2017. – № 2. – С. 41–45.
9. Радаева, М. В. Активность антиоксидантных ферментов в норме и при окислительном стрессе на примере метаболического синдрома : автореф. ... дис. канд. биол. наук. / М. В. Радаева. – Н. Новгород, 2008. – 27 с.
10. Ожирение : этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : МИА, 2006. – 452 с.
11. Olefsky, J. M. Macrophages, inflammation and insulin resistance / J. M. Olefsky, C. K. Glass // *Annual Review Physiol.* – 2010. – № 72. – P. 219–246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>
12. Титов, В. Н. Артериосклероз и атеросклероз. Патология дистального и проксимального отделов артериального русла. Патогенез диабетической микроангиопатии / В. Н. Титов, Ю. К. Ширяева // *Клин. лабораторная диагностика.* – 2011. – № 4. – С. 3–13.
13. Роль гомоцистеина в формировании эндотелиальной дисфункции в сосудистом бассейне общей сонной артерии и как фактора риска развития ишемической болезни сердца у больных с наличием и отсутствием сахарного диабета типа 2 / Я. З. Курбанов, М. Р. Аббасова, Р. А. Рзаева, М. С. Новрузова // *Азербайджанский мед. журн.* – 2016. – № 3. – С. 45–51.
14. Исмаилова, Г. А. Особенности эхокардиографических показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом в зависимости от гипогликемической терапии / Г. А. Исмаилова // *Азербайджанский мед. журн.* – 2016. – № 2. – С. 35–39.
15. Delarue, J. Free fatty acids and insulin resistance / J. Delarue, C. Magnan // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2007. – Vol. 10, № 2. – P. 142–148.
16. Кисляк, О. А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О. А. Кисляк. – М. : Миклош, 2007. – 288 с.
17. Je, Ye. Role of Insulin in the Pathogenesis of Free Fatty Acid-Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle / Ye. Jianping // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets.* – 2007. – Vol. 7. – P. 65–74 <https://doi.org/10.2174/187153007780059423>
18. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome / J. B. Meigs, M. K. Rutter, L. M. Sullivan et al. // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1219–1225. <https://doi.org/10.2337/dc06-2484>

REFERENCES

1. Makolkin, V. I. (2010). *Metabolic syndrome*. Moscow : Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 144 p.
2. Reaven, G. M. (2006). The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83 (6), 1237–1247. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1237>
3. Efremenko, Iu. R. (2011). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 10, 37–60.
4. Roitberg, G. E. (Ed.). (2007). *Metabolicheskii sindrom*. Moscow : MEDpress-inform, 224.
5. Koroleva, E. F., Efremenko, Iu. R. Efremenko (2011). *Sbornik materialov Kh-oi nauchnoi sessii molodykh uchenykh i studentov "Sovremennoe reshenie aktualnykh nauchnykh problem v meditsine"*. Nizhny Novgorod, 130.
6. Kononenko, I. V., Smirnova O. M. (2010). *RMZh*, 18 (14), 892–896.
7. Morozova, T. E., Latiypova, E. R. (2013). *Consilium medicum*, 15 (10), 5–8.
8. Mustafaeva, A. G. (2017). *Azerbaidzhanskii Meditsinskii Zhurnal*, 2, 41–45.
9. Radaeva, M. V. (2008). Aktivnost antioksidantnykh fermentov v norme i pri oksiditel'nom stresse na primere metabolicheskogo sindroma : avtoref. dis. kand. biol. nauk. *Extended abstract of candidate's thesis*. Nizhny Novgorod, 27.

10. Dedova, I. I., Melnichenko, G. A. (Eds.). (2006). *Ozhirenie : etiologiya, patogenez, klinicheskie aspekty*. Moscow : MIA, 452.
11. Olefsky, J. M., & Glass, C. K. (2010). Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, 72 (1), 219–246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>
12. Titov, V. N., Shiriaeva. Iu. K. (2011). *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*, 4, 3–13.
13. Kurbanov, Ia. Z., Abbasova, M. R., Rzaeva, R. A., Novruzova, M. S. (2016). *Azerbaidzhanskii Meditsinskii Zhurnal*, 3, 45–51.
14. Ismailova, G. A. (2016). *Azerbaidzhanskii Meditsinskii Zhurnal*, 2, 35–39.
15. Delarue, J., Magnan, C. (2007). Free fatty acids and insulin resistance. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 10 (2), 142–148.
16. Kisliak, O. A. (2007). *Arterialnaia gipertenziia v podrostkovom vozraste*. Moscow: Miklosh, 288.
17. Ye, J. (2007). Role of Insulin in the Pathogenesis of Free Fatty Acid–Induced Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders–Drug Targets*, 7 (1), 65–74. <https://doi.org/10.2174/187153007780059423>
18. Meigs, J. B., Rutter, M. K., Sullivan, L. M., Fox, C. S., D’Agostino, R. B., & Wilson, P. W. F. (2007). Impact of Insulin Resistance on Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in People With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 30 (5), 1219–1225. <https://doi.org/10.2337/dc06-2484>

Сведения об авторах:

Меликова Н. В., ст. лаборант кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет.

Эфендиев А. М., д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет

Ахмедов Э. Ю., канд. фармац. наук, доцент кафедры аналитической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: super.dan.96@ukr.net

Information about authors:

Melikova N. V., senior laboratory assistant of the Biochemistry Department, Azerbaijan Medical University

Efendiev A. M., Doctor of Biology (Dr. habil), professor of the Biochemistry Department, Azerbaijan Medical University

Akhmedov E. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Analytical Department, National University of Pharmacy.

E-mail: super.dan.96@ukr.net

Відомості про авторів:

Мелікова Н. В., ст. лаборант кафедри біохімії, Азербайджанський медичний університет

Ефендієв А. М., д-р мед. наук, професор кафедри біохімії, Азербайджанський медичний університет

Ахмедов Е. Ю., канд. фармац. наук, доцент кафедри аналітичної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: super.dan.96@ukr.net

Надійшла до редакції 07.05.2019 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні вимоги до публікацій

Для публікації в журналі подаються статті, які відповідають всім встановленим вимогам, вказаним нижче, та які не були опубліковані раніше і не надсилалися до розгляду редакціям інших журналів.

Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори. Редколегія залишає за собою право скорочувати та редагувати статті.

Для того, щоб надіслати статтю до журналу та перевірити поточний статус своєї статті, необхідно увійти на сайт (<http://nphj.nuph.edu.ua/>) та зареєструватись як користувач.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами.

Обсяг статті – до 10-15 сторінок заданого формату.

Вимоги до змісту статті

Редколегія приймає до розгляду актуальні оригінальні статті, що містять результати досліджень із синтезу та аналізу біологічно активних речовин; досліджень лікарських рослин як джерел лікарських сполук встановленої хімічної природи з доведеною терапевтичною дією; досліджень з обґрунтування складу, розробки технології, контролю якості природних, синтетичних і комбінованих лікарських засобів; формування асортименту, реалізації, зберігання, обігу та споживання лікарських засобів; з оптимізації фармацевтичного забезпечення населення, контингентів хворих по окремих нозологічних формах; фармацевтичного ціноутворення; удосконалення форм і методів організації та управління фармації, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше.

Вимоги до структури статті

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті, яка містить встановлені підрозділи, назви яких вказуються напівжирним шрифтом без крапки в кінці. Текст з нового рядка. Обов'язкові підрозділи:

Вступ. У вступі визначається постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Необхідно обов'язково зазначити аналіз останніх досліджень і публікацій. Потрібно проаналізувати літературні джерела, дотичні до теми статті, а також власні попередні публікації з цієї тематики, які окреслюють наукову проблему. У цьому підрозділі необхідно зазначити результати, які вдалося отримати авторам попередніх видань, та зазначити не вирішені проблеми.

Мета містить постановку завдання.

Матеріали та методи містять характеристику методів та методик, які повинні давати чітке уявлення про об'єктивність отриманих результатів.

Результати та їх обговорення містять результати досліджень, зроблених автором. Вони мають бути викладені чітко та вичерпно з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

Висновки та перспективи подальших досліджень містять основні висновки з певного дослідження, його подальшого застосування, критичну оцінку недоліків вивчення проблеми та перспективи подальших досліджень у певному напрямку.

Конфлікт інтересів. Будь-які потенційні конфлікти інтересів повинні бути розглянуті якомога раніше на ранній можливій стадії. Приклади потенційних конфліктів інтересів: оплачені дослідження, консультації, заявки на патент, гранти або інше фінансування, особисті відношення авторів з іншими людьми або організаціями. Редакція повинна застосувати політику Elsevier щодо розкриття потенційних конфліктів інтересів між авторами і рецензентами, наприклад, керівні принципи ICMJE.

Перелік використаних джерел інформації, розташованих за згадуванням по тексту.

Представлення статей

До статті додаються відомості про авторів, які містять: прізвище, ім'я та по батькові (повністю), учене звання, учений ступінь; місце роботи та посаду, яку обіймає автор; назву країни, номери телефонів, E-mail для листування (без підкреслення), ORCID та Researcher ID (при наявності).

Вимоги до технічного оформлення статті

Текст статті друкується кеглем № 14, гарнітура – Times New Roman через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних:

1. УДК (у лівому верхньому кутку).
2. Ініціали та прізвища авторів.
3. Місце роботи (назва організації, країна); кожна інформація подається з нового рядка). Якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою нарядкового знаку.
4. Назва статті (напівжирним шрифтом) має містити 10-12 слів, але не більше 95 символів разом з пропусками.
5. Анотація подається трьома мовами (українською, англійською, російською), але спочатку мовою статті, в якій наведені наступні підрозділи: мета роботи, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, ключові слова. Усі підрозділи починаються з абзаців. Обсяг має бути не менше 1800 знаків. Рекомендовано будувати речення за зразком: “Виявлено...”, “Встановлено...”, “З'ясовано...”, “Оцінено вклад/вплив/роль...”, “Охарактеризовані закономірності...”, “Розглянуто...” тощо.
6. Словосполучення “*Ключові слова*” подається з абзацу мовою статті курсивом (ключові слова необхідні для пошукових систем і класифікації статей за темами). Англомовні ключові слова для статей бажано авторам обирати з рубрикатора MeSH Національної бібліотеки медицини США <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>. В інтересах автора вказати кількість ключових слів, необхідних для збільшення шансів знаходження статті

через пошукові системи. Словосполучення вважаються одним ключовим словом. Кількість ключових слів – 5-8. У назвах, резюме та ключових словах використання торгових марок має бути максимально обмежене. Лікарські препарати за текстом мають згадуватись за їх міжнародними непатентованими назвами. У випадках, коли виробник лікарського препарату важливий у контексті дослідження, у дужках після непатентованої назви згадується назва виробника.

7. Текст статті подається після анотації через інтервал, абзацний відступ – 1 см.

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Посилання в тексті статті подаються у квадратних дужках із зазначенням порядкового номера в списку літератури. Номери джерел розділяють комою, напр.: [7, 8, 12]. Крапку в реченні ставлять після дужок, посилань.

10. Рисунки і таблиці оформлюються відповідно до ДСТУ 3008-95 та розташовуються в тексті строго в межах друкованого поля книжкової орієнтації сторінок. Уся текстова інформація на рисунках повинна бути чіткою та розбірливою і не містити зайвих деталей (наприклад, на графіках не допускають “вторинних” відміток на координатних осях тощо). Кожен рисунок має підпис (не поєднаний з рисунком), а таблиця – заголовок (вирівнювання по центру). Всі рисунки і таблиці повинні бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами. Бажано додавати кольоровий ілюстративний матеріал у графічному форматі JPG, TIFF, PCX та ін. у вигляді додаткових окремих файлів з назвами gys1, gys2. Формули повинні мати наскрізну нумерацію з правого поля і подаватись додатково окремими файлами у форматі Corel Draw 13; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром до 17,4 см. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватись.

11. Перелік використаних джерел інформації (напівжирні літери) подається через інтервал по центру, нумерація джерел за порядком згадування у тексті, без абзацного відступу. Перелік повинен містити публікації за останні 10 років. Оформлення списку використаних джерел інформації має відповідати стандарту ДСТУ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання”. Для спрощення процедури оформлення списку літератури за вимогами ВАК рекомендується використовувати ресурс <http://vak.in.ua/>. На кожну роботу у списку літератури повинно бути зроблено посилання у тексті статті.

Основа джерельної бази мають складати наукові статті, опубліковані у престижних журналах галузі впродовж останніх кількох років. Цитування монографій та доповідей конференцій не повинно складати значного відсотка джерельної бази. Слід обмежити посилання на неавторитетні веб-ресурси, методичні рекомендації, підручники, посібники, тези конференцій. Посилання на URL адреси мають обов’язково містити зазначення дати звернення до них. Автори повинні використовувати правила щодо скорочень назв видань у посиланнях за стандартами ISO/Medline/CAS. При наявності ідентифікатора DOI процитованих статей це слід вказувати.

12. Через інтервал подається список використаних джерел літератури українською та російською мовами, транслітерованій латиницею. Прізвища авторів, назви книг (журналів, конференцій), статей тощо транслітерують, а в квадратних дужках подають переклад назви англійською мовою (зазвичай в усіх статтях присутній авторський переклад назви статті та анотації). Іноземні джерела, викладені латиницею, залишають без змін. Для транслітерації джерел українською мовою рекомендується скористатися Постановою Кабінету Міністрів “Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею” від 27.01.2010 № 55 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>), а також такими он-лайн сервісами: “Стандартна українська транслітерація” в режимі паспортний стандарт (<http://translit.kh.ua/?passport>) та “Публічна система транслітерації українського алфавіту латиницею” (<http://ukrlit.org/transliterationatsiia#source=0LHRltC70LjQvdGB0YzQutC40LkK0YLQt dGC0Y/QvdCw>). Для джерел російською мовою – “ТРАНСЛИТ СС” (<http://translit.cc>).

13. Відомості про авторів подаються трьома мовами, але спочатку мовою статті. Інформація має містити ПІБ автора, посаду, місце роботи, країну, електронну адресу (без підкреслення), ORCID та Researcher ID.

14. Статті, що не відповідають вимогам, не будуть прийняті редакцією в роботу та повертаються автору на доопрацювання. Статті, надіслані авторам на виправлення або доопрацювання, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 3 дні після отримання. В авторській коректурі допускається виправлення помилок набору та правильності інформації. Після узгодження оригінал-макету всіма авторами та редакцією претензії з боку авторів редакція не приймає.

15. Після остаточного узгодження статті авторам відсилається **Договір про надання послуг з редакційної підготовки наукової статті до публікації у журналі “Вісник фармації”**. Цей договір з квитанцією про оплату необхідно повернути до видавничого центру НФаУ.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

Привітання ректора НФаУ А. А. Котвицької з Днем фармацевтичного працівника України	3
--	---

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Н. І. Гудзь, М. І. Шанайда, Л. В. Свиденко, Я. Шимкова ТРАВА ЧАБЕРУ ГІРСЬКОГО (<i>SATUREJA MONTANA L., LAMIACEAE</i>) ЯК ПЕРСПЕКТИВНА ЛІКАРСЬКА СИРОВИНА ДЛЯ РОЗРОБКИ АНТИМІКРОБНИХ ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ЗАСОБІВ	4
N. I. Hudz, M. I. Shanaida, L. V. Svidenko, Ya. Šimková / Winter savory (<i>Satureja montana L., Lamiaceae</i>) herb as a promising medicinal raw material for the development of antimicrobial and antioxidant medicines	
Н. И. Гудзь, М. И. Шанайда, Л. В. Свиденко, Я. Шимкова / Трава чабра горного (<i>Satureja montana L., Lamiaceae</i>) как перспективное лекарственное растительное сырье для разработки противомикробных и антиоксидантных средств	
В. С. Кисличенко, О. М. Новосел, В. В. Король ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ ГРУШІ ЗВИЧАЙНОЇ ЛИСТЯ СОРТІВ НОЯБРЬСЬКА, ЛІСОВА КРАСУНЯ ТА ЛИМОНКА	11
V. S. Kislychenko, O. M. Novosel, V. V. Korol / The comparative study of flavonoids in pear leaves of Noyabrsk, Forest beauty and Lemonka varieties	
В. С. Кисличенко, Е. Н. Новосел, В. В. Король / Сравнительное изучение флавоноидов груши обыкновенной листьев сортов Ноябрьская, Лесная красавица и Лимонка	

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Л. А. Фуклева, Л. О. Пучкан РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ЕФІРНОЮ ОЛІСЮ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГІНЕКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	15
L. A. Fukleva, L. O. Puchkan / Development of a medicinal form with the essential oil of Thyme for the prophylaxis of gynecological diseases	
Л. А. Фуклева, Л. А. Пучкан / Разработка лекарственной формы с эфирным маслом чабреца для профилактики гинекологических заболеваний	
О. І. Тихонов, Л. Г. Алмакаєва, О. С. Шпичак РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ПОРОШКУ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ НА ОСНОВІ ОТРУТИ БДЖОЛИНОЇ	20
О. I. Tykhonov, L. G. Almakaeva, O. S. Spychak / Development of the technology of a lyophilized powder for preparing the solution for injections based on bee venom	
А. И. Тихонов, Л. Г. Алмакаева, О. С. Шпичак / Разработка технологии лиофилизованного порошка для приготовления раствора для инъекций на основе яда пчелиного	

В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян, Д. О. Новиков, М. Г. Катинська, Ю. В. Шмирява, О. О. Добровольний ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ ПЕРОРАЛЬНОЇ БІОДОСТУПНОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДРУГОГО КЛАСУ ЗА БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЮ КЛАСИФІКАЦІЙНОЮ СИСТЕМОЮ	29
V. V. Mohylyuk, L. L. Davtian, D. O. Novykov, M. G. Katynska, Yu. V. Shmyrova, O. O. Dobrovolnyi / Approaches of increasing oral bioavailability of class II active pharmaceutical ingredients in accordance with the biopharmaceutical classification system	
В. В. Могилюк, Л. Л. Давтян, Д. А. Новиков, М. Г. Катинская, Ю. В. Шмирява, А. А. Добровольный / Подходы к повышению пероральной биодоступности активных фармацевтических ингредиентов второго класса согласно биофармацевтической классификационной системе	

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

О. П. Балицька, Ю. М. Григорук, О. Д. Гайдай КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ПРИЗНАЧЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СТАЦІОНАРНИХ УМОВАХ	36
O. P. Balitska, Yu. M. Grigoruk, O. D. Gaidai / A comprehensive analysis of prescribing drugs for the treatment of cardiovascular diseases in a clinical setting	
О. П. Балицкая, Ю. Н. Григорук, О. Д. Гайдай / Комплексный анализ назначений лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в стационарных условиях	

М. В. Білоус, О. П. Шматенко, О. А. Рыжов, Т. В. Приходько СИСТЕМА МЕДИЧНОГО ПОСТАЧАННЯ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ: ФОКУС НА ІНТЕГРАЦІЮ	41
M. V. Bilous, O. P. Shmatenko, O. A. Ryzhov, T. V. Prikhodko / The system of medical supply of the armed forces of Ukraine: focus on integration	
М. В. Белоус, А. П. Шматенко, А. А. Рыжов, Т. В. Приходько / Система медицинского снабжения Вооружённых Сил Украины: фокус на интеграцию	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Н. В. Меликова, А. М. Эфендиев, Э. Ю. Ахмедов СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ	48
N. V. Melikova, A. M. Efendiev, E. Yu. Akhmedov / A comparative analysis of some biochemical parameters of the blood serum in patients with type II diabetes, abdominal obesity and arterial hypertension in the metabolic syndrome	
Н. В. Мелікова, А. М. Ефендієв, Є. Ю. Ахмедов / Порівняльний аналіз деяких біохімічних показників сироватки крові у хворих на цукровий діабет 2 типу, абдомінальне ожиріння і артеріальну гіпертензію при метаболічному синдромі	
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”	54