

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1997

КЛІНІЧНА
ФАРМАЦІЯ



CLINICAL
PHARMACY



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦІЯ

2019 – том 23, № 1

Харків
НФаУ

Головний редактор — І. А. Зупанець

Головний науковий консультант — В. П. Черних

Заступник головного редактора — Л. В. Яковлева

Відповідальний секретар — І. А. Отрішко

Редакційна колегія:

В. Є. Доброва, С. М. Дроговоз, А. Є. Дубенко, Т. І. Єрмоленко, І. А. Зупанець, К. О. Зупанець, С. М. Марчишин, І. А. Отрішко, М. Д. Тронько, В. П. Черних, С. К. Шебеко, Л. В. Яковлева, З. Б. Сакіпова (Казахстан), Bruce F. Scharschmidt (USA)

У черговому номері представлені матеріали стосовно дослідження субхронічної токсичності крему з наночастинками церію діоксиду при нашкірному нанесенні кролям. Також обговорені результати вивчення противиразкової дії ліофілізованого екстракту трави хамерію вузьколистого на моделі етанол-преднізолонового ураження шлунка у щурів. Надано дані щодо експериментальної оцінки динаміки розвитку антидепресивного ефекту перспективного антидепресанта 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) при багаторазовому введенні. Наведено фрагмент дослідження седативної дії нового комбінованого екстракту «Седостен» – комплексу екстрактів із коренів валеріани, трави кропиви собачої, суплідь хмелю та коренів півонії. Авторами обговорені результати вивчення антимікробної активності *in vitro* нанодисперсного кремнезему і композиту полігексаметиленгуанідину гідрохлориду для лікування місцевих інфекцій. Викладені основні положення розробки умов аналітичної діагностики отруєнь атомоксетином. У рубриці «Фармакоєкономіка» наведені результати фармакоєкономічного аналізу застосування статинів та лікарських препаратів, які впливають на структуру та мінералізацію кісток.

Для науковців, лікарів, провізорів, клінічних провізорів, організаторів системи охорони здоров'я.

Рекомендовано Вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 26.02.2019 р.)

Журнал «Клінічна фармація» включений до затвердженого МОН України переліку наукових фахових видань України для опублікування результатів дисертаційних робіт з фармацевтичних та медичних наук (Наказом Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014 р. поновлений в Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук)

Журнал «Клінічна фармація» входить до реферативної бази даних Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського, Українського реферативного журналу «Джерело», Chemical Abstracts Service (USA), ВИНІТИ РАН та індексується у наукометричних базах Index Copernicus та eLIBRARY.RU.

Доклінічні дослідження



UDC 615.454.1:546.3-022.513.2

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1483>**G. V. Zaychenko, O. A. Pokotylo, N. S. Nikitina***Bogomolets National Medical University
SOE "State Scientific Centre of Drugs and Healthcare Products"*

THE STUDY OF THE SUBCHRONIC TOXICITY OF THE CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES IN CUTANEOUS APPLICATION IN RABBITS

The development of photoprotectors with cerium dioxide nanoparticles (CDN) for prevention of sunburns and skin cancer is expedient.

Aim. To study the subchronic toxicity of the cream with CDN in cutaneous application in rabbits.

Materials and methods. The cream with 0.25 % CDN in the doses of 0.06, 0.18, and 0.60 g/kg was applied cutaneously to Chinchilla rabbits for 90 days. The toxicity was assessed by the general state, behavior of animals, the body mass dynamics, and blood hematological and biochemical indices.

Results. The repeated cutaneous application of the cream with CDN in the doses of 0.06, 0.18, and 0.60 g/kg in rabbits did not cause significant changes in the general state and behavior of animals, consumption of food and water, the body mass dynamics, and blood hematological (hemoglobin level, erythrocyte, leukocyte, and thrombocyte count, leukogram) and biochemical (total protein, albumin, glucose, cholesterol, potassium, sodium, and chloride levels, ALT and AST activity) indices. After 1 month of application of the cream in the dose of 0.60 g/kg the glucose level was 44.5 % higher than in the intact control group, but in 3 months of the experiment differences in this parameter disappeared.

Conclusions. The data obtained concerning the safety of the cream with CDN determined the expediency of further non-clinical studies of this photoprotector.

Key words: cerium dioxide nanoparticles; subchronic toxicity; non-clinical studies; cutaneous application; Chinchilla rabbits

Г. В. Зайченко, О. А. Покотило, Н. С. Нікітіна*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»*

Дослідження субхронічної токсичності крему з наночастинками церію діоксиду при нашкірному нанесенні кролям

Актуальною є розробка фотопротекторних засобів з наночастинками церію діоксиду (НЦД) для попередження сонячних опіків та злякисних новоутворень шкіри.

Мета. Дослідити субхронічну токсичність крему з НЦД при нашкірному нанесенні кролям.

Матеріали та методи. Кролям породи Шиншила впродовж 90 діб нашкірно наносили крем з 0,25 % НЦД дозами 0,06, 0,18 і 0,60 г/кг. Токсичність оцінювали за загальним станом, поведінкою тварин, динамікою зміни маси тіла, гематологічними і біохімічними показниками крові.

Результати. При повторному нашкірному нанесенні кролям крему з НЦД дозами 0,06, 0,18 і 0,60 г/кг не спостерігалось значних змін у загальному стані і поведінці тварин, споживанні корму і води, динаміці зміни маси тіла, значеннях гематологічних (вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, лейкограма) та біохімічних (вміст загального білка, альбуміну, глюкози, холестерину, калію, натрію і хлоридів, активність АлаТ і АсАТ) показників крові. Вміст глюкози через 1 місяць застосування крему дозою 0,60 г/кг був на 44,5 % вище, ніж у групі інтактного контролю, але через 3 місяці спостереження відмінності за даним параметром були відсутні.

Висновки. Отримані дані щодо безпеки крему з НЦД обумовили доцільність проведення подальших доклінічних досліджень цього фотопротектора.

Ключові слова: наночастинки церію діоксиду; субхронічна токсичність; доклінічні дослідження; нашкірне нанесення; кролі породи Шиншила

А. В. Зайченко, О. А. Покотило, Н. С. Нікітіна*Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»*

Исследование субхронической токсичности крема с наночастицами диоксида церия при накожном нанесении кроликам

Актуальной является разработка фотопротекторных средств с наночастицами диоксида церия (НДЦ) для предотвращения солнечных ожогов и злокачественных новообразований кожи.

Цель. Исследовать субхроническую токсичность крема с НДЦ при накожном нанесении кроликам.

Материалы и методы. Кроликам породы Шиншила в течение 90 суток накожно наносили крем с 0,25 % НДЦ в дозах 0,06, 0,18 и 0,60 г/кг. Токсичность оценивали по общему состоянию, поведению животных, динамике изменения массы тела, гематологическим и биохимическим показателям крови.

Результаты. При повторном накожном нанесении кроликам крема с НДЦ в дозах 0,06, 0,18 и 0,60 г/кг не наблюдалось значительных изменений в общем состоянии и поведении животных, потреблении корма и воды, динамике изменения массы тела, значениях гематологических (содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, лейкограмма) и биохимических (содержание общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, калия, натрия и хлоридов, активность АлАТ и АсАТ) показателей крови. Содержание глюкозы через 1 месяц применения крема в дозе 0,60 г/кг было на 44,5 % выше, чем в группе интактного контроля, но через 3 месяца наблюдения различия по данному параметру отсутствовали.

Выводы. Полученные данные касательно безопасности крема с НДЦ обусловили целесообразность проведения дальнейших доклинических исследований этого фотопротектора.

Ключевые слова: наночастицы церия диоксида; субхроническая токсичность; доклинические исследования; накожное нанесение; кроли породы Шиншилла

Skin malignancies are one of the most widespread types of cancer, with increasing morbidity worldwide, as well as in Ukraine [1, 2]. Melanoma, basal cell carcinoma, and squamous cell carcinoma decrease the patients' quality of life, and are the great economical burden for society [3].

Sunburn, which is an inflammatory reaction in response to acute intermittent effect of intense sunlight on the skin, is an important cancer predictor [4]. Photocarcinogenesis is induced by ultraviolet (UV) damage of DNA, inflammation and immune suppression; these effects develop directly or indirectly via reactive oxygen forms [5].

The use of photoprotective drugs and cosmetics with active pharmaceutical ingredients (API) that can absorb or reflect UV rays prevent the negative effect of sunrays on an organism [6]. Despite of wide representation on the global pharmaceutical market and proven efficacy many sunscreens have several drawbacks due to their toxicity [7, 8]. Efficacy of such products is often constrained by the ability to absorb or reflect UV rays of a limited range [9]. The search of new photoprotectors should be directed at developing products that can protect against a wide spectrum of exposure, including UV-A and UV-B.

The aforementioned factors determine an expediency of developing new effective and safe sunscreens with cerium dioxide nanoparticles (CDN) as active substances; the latter have no photocatalytic properties, possess a pronounced photoprotective and antioxidant action proven *in vitro* [10, 11].

As the use of any new nanomaterial requires multifaceted evaluation of pharmacological and toxicological properties, the safety studies of the cream with CDN designed to prevent the UV skin damage and respective malignancies are expedient.

The **aim** of the work was to study the subchronic toxicity of the cream with CDN in cutaneous application in rabbits.

Materials and methods

The cream with 0.25 % CDN developed in SSI "Institute for Single Crystals" of NAS of Ukraine was used in this study. The CDN substance with the average size of nanoparticles of 6–15 nm was synthesized by employees of LLC "NanoMedTech".

The experiment was carried out on 40 Chinchilla rabbits with the body weight of 3–4 kg and at the age of 4.0–6.0 months old according to guide-

lines [12]. Animals were kept in standard vivarium conditions at the temperature of 16–25 °C, relative humidity of 40–70 %, and free access to food and water. The quarantine period lasted for 7 days. The study groups were formed randomly.

Compliance with bioethics guidelines was verified by the expert report of the Commission in Bioethics Expertise and Study Ethics of the Bogomolets National Medical University.

Animals were divided into 5 groups with 8 rabbits in each group: 1) the intact control; 2) the group of application of the cream with CDN in the dose of 0.06 g/kg; 3) the group of application of the cream with CDN in the dose of 0.18 g/kg; 4) the group of application of the cream with CDN in the dose of 0.60 g/kg; 5) placebo – application of the cream base in the dose of 0.60 g/kg.

Creams were applied on the trimmed skin area with the size of 7×8 cm once a day for 90 days.

The toxicity was assessed by the general state, behavior of animals, consumption of food and water, the body mass dynamics, blood hematological (hemoglobin level, erythrocyte, leukocyte, and thrombocyte count, leukogram) and biochemical (total protein, albumin, glucose, cholesterol, potassium, sodium, and chloride levels, ALT and AST activity) indices.

Animals were weighted weekly for the 1st month, and then in 2 and 3 months after the beginning of the study. To determine hematological and biochemical indices blood samples were collected from the marginal ear vein before the experiment and in 1 and 3 months.

Biochemical indices were studied with the use of standard diagnostics kits for laboratories manufactured by LLC R&D enterprise "Filisit-Diagnostika". The marker hematological indices were determined on a Mythic 22 hematological analyzer (PZ CORMAY S.A., Poland).

Statistical analysis was performed on IBM SPSS Statistics v.23 (IBM, USA) and Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, USA) software. The paired sample t-test and ANOVA with post-hoc Tukey HSD-test were used. Differences were considered statistically significant in the case of $p < 0.05$.

Results and discussion

No negative impact on the general state or behavior of animals was observed during the experiment. Rabbits were calm; there were no differences

Table 1

The body mass dynamics of rabbits (g) after repeated cutaneous application of the cream with cerium dioxide nanoparticles (n = 8; M±m)

Body mass	Experimental groups				
	Intact control	Placebo	The cream with CDN		
			0.06 g/kg	0.18 g/kg	0.60 g/kg
Baseline	2.82±0.11	2.72±0.09	2.78±0.14	2.78±0.18	2.73±0.08
1 week	2.91±0.11	2.90±0.11	2.91±0.14	2.86±0.18	2.84±0.07
2 weeks	3.00±0.12	2.99±0.11*	3.00±0.14	3.00±0.18	2.97±0.07*
3 weeks	3.13±0.13*	3.10±0.08*	3.11±0.13*	3.10±0.18	3.06±0.08*
1 month	3.17±0.16*	3.14±0.07*	3.21±0.13*	3.21±0.16*	3.18±0.08*
2 months	3.50±0.06*	3.36±0.12*	3.50±0.10*	3.40±0.16*	3.38±0.11*
3 months	3.70±0.09*	3.60±0.14*	3.71±0.14*	3.58±0.13*	3.57±0.15*

Note. n – number of animals in the group; * – p < 0.05 compared to the baseline.

between groups in the skin and mucous membranes condition, as well as consumption of food and water. There was no loss in the body weight in the groups of application of the cream with CDN compared to the baseline and intact control (Tab. 1). In the group of the highest dose of application (0.60 g/kg) this indicator increased by 8.8 % in two weeks, while positive changes in the intact control (an increase by 11.0 %) were seen only in three weeks after the beginning of the study.

There were no differences in hematological indices between groups throughout the study (Tab. 2). In 3 months of the experiment there was a slight increase in the thrombocyte count in the groups of application of the cream with CDN in the doses of 0.06 and 0.18 g/kg (by 14.3 % and 17.1 %) compared to the baseline. However, no changes were

observed when applying the highest dose. Moreover, the aforementioned thrombocyte count values did not differ from the intact control.

The analysis of serum biochemical indices showed that the cream with CDN in repeated application did not affect the activity of ALT and AST, total protein, albumin, cholesterol, potassium, sodium, and chloride levels (Tab. 3). An increase in the serum total protein level during the experiment was observed in all groups, but the index stayed within the normal values for this species of animals [13].

When applying the cream with CDN in the doses of 0.18 and 0.60 g/kg the higher glucose level by 25.2 % and 44.5 %, respectively, was observed in 1 month of the experiment compared to the intact control group. However, by the end of the study differences in this index were absent.

Table 2

Blood hematological indices of rabbits after repeated cutaneous application of the cream with cerium dioxide nanoparticles (n = 8; M±m)

Hematological indices	Experimental groups				
	Intact control	Placebo	The cream with CDN		
			0.06 g/kg	0.18 g/kg	0.60 g/kg
1	2	3	4	5	6
Baseline					
Hemoglobin, g/l	124.6±1.2	124.8±1.7	123.6±1.0	124.2±1.9	123.0±1.1
Erythrocytes, 10 ¹² /l	5.41±0.06	5.38±0.14	5.39±0.10	5.29±0.20	5.31±0.11
Thrombocytes, 10 ⁹ /l	383.2±40.2	386.0±58.0	390.4±11.6	383.8±22.9	381.8±26.2
Leukocytes, 10 ⁹ /l	7.18±0.69	7.44±1.09	8.12±0.52	8.40±0.63	8.22±0.79
Neutrophils, %	26.20±3.77	23.20±2.22	24.40±3.67	24.80±5.22	25.80±3.29
Eosinophils, %	1.40±0.24	1.40±0.24	1.00±0.30	1.20±0.20	1.20±0.20
Basophils, %	0.40±0.24	0.20±0.20	0.20±0.20	0.40±0.40	0.40±0.40
Lymphocytes, %	71.00±3.35	74.40±1.94	73.80±3.53	72.80±4.42	71.60±3.44
Monocytes, %	1.00±0.55	0.80±0.37	0.60±0.24	0.80±0.20	1.00±0.45

Continuation of Table 2

1	2	3	4	5	6
1 month					
Hemoglobin, g/l	124.8±0.8	124.8±0.6	124.6±1.5	124.0±0.8	123.8±1.9
Erythrocytes, 10 ¹² /l	5.47±0.10	5.44±0.03	5.47±0.14	5.35±0.09	5.36±0.19
Thrombocytes, 10 ⁹ /l	404.0±25.2	402.8±29.7	397.4±32.2	401.4±24.1	397.0±27.7
Leukocytes, 10 ⁹ /l	8.86±0.63*	8.80±0.53	8.50±0.40	8.06±0.54	8.80±0.33
Neutrophils, %	27.40±3.92	25.20±1.80	25.20±1.97	26.20±3.91	27.40±1.82
Eosinophils, %	1.60±0.60	1.20±0.40	1.80±0.49	2.00±0.55	1.40±0.24
Basophils, %	0.40±0.24	0.20±0.20	0.40±0.40	0.20±0.20	0.20±0.20
Lymphocytes, %	69.40±4.27	72.60±1.50	72.00±2.12	71.20±3.73	69.80±1.69
Monocytes, %	1.20±0.58	0.80±0.37	0.60±0.24	0.40±0.24	1.20±0.58
3 months					
Hemoglobin, g/l	125.8±1.1	125.8±1.0	126.0±1.4	125.2±1.1	124.8±2.0
Erythrocytes, 10 ¹² /l	5.57±0.09	5.56±0.08	5.58±0.13	5.51±0.09	5.51±0.17
Thrombocytes, 10 ⁹ /l	425.6±24.2	418.8±30.7	446.4±24.8*	449.4±10.1*	428.6±27.1
Leukocytes, 10 ⁹ /l	9.02±0.59*	9.86±0.51*	9.16±0.50	9.06±0.62	9.42±0.46
Neutrophils, %	27.20±5.40	28.00±3.57	28.60±2.82	27.00±3.42	27.40±4.14
Eosinophils, %	1.00±0.20	1.40±0.24	1.40±0.24	1.20±0.20	1.20±0.20
Basophils, %	0.20±0.20	0.40±0.40	0.20±0.20	0.20±0.20	0.00±0.00
Lymphocytes, %	71.20±4.80	69.40±2.66*	69.20±2.40	70.80±3.01	71.00±3.90
Monocytes, %	0.40±0.24	0.80±0.20	0.60±0.24	0.80±0.37	0.40±0.30

Note. n – number of animals in the group; * – p < 0.05 compared to the baseline.

Table 3

Serum biochemical indices of rabbits after repeated cutaneous application of the cream with cerium dioxide nanoparticles (n = 8; M±m)

Biochemical indices	Experimental groups				
	Intact control	Placebo	The cream with CDN		
			0.06 g/kg	0.18 g/kg	0.60 g/kg
1	2	3	4	5	6
Baseline					
ALT, μ kat/l	0.23±0.03	0.24±0.04	0.25±0.06	0.25±0.07	0.26±0.05
AST, μ kat/l	0.16±0.03	0.17±0.04	0.19±0.05	0.16±0.03	0.17±0.03
Total protein, g/l	50.83±2.04	50.24±2.37	53.03±1.71	52.39±2.95	52.21±3.33
Albumin, g/l	35.03±1.90	36.22±1.96	34.22±1.39	36.02±1.26	34.53±1.72
Glucose, mmol/l	4.44±0.26	4.70±0.20	4.72±0.38	4.86±0.44	4.61±0.24
Cholesterol, mmol/l	1.28±0.08	1.38±0.18	1.40±0.10	1.32±0.23	1.35±0.16
Potassium, mmol/l	4.55±0.11	4.27±0.30	4.49±0.31	4.23±0.37	4.32±0.20
Sodium, mmol/l	160.1±11.8	167.5±9.0	164.7±6.3	176.2±11.2	163.3±11.5
Chlorides, mmol/l	106.7±3.2	105.1±3.0	104.7±2.0	105.1±1.5	102.9±1.1
1 month					
ALT, μ kat/l	0.27±0.05	0.28±0.04	0.30±0.05	0.27±0.02	0.33±0.06
AST, μ kat/l	0.17±0.05	0.15±0.01	0.19±0.05	0.11±0.03	0.16±0.05
Total protein, g/l	60.64±2.67*	62.78±2.04*	61.41±3.88*	66.92±4.48*	65.84±4.40*
Albumin, g/l	34.95±1.73	35.83±0.82	35.87±0.98	35.69±0.59	35.63±1.09
Glucose, mmol/l	4.45±0.11	4.72±0.42	5.12±0.59	5.57±0.81 [#]	6.43±0.24 ^{*,#,t,5}
Cholesterol, mmol/l	1.73±0.08*	1.76±0.22	1.58±0.08	1.53±0.20	1.64±0.27
Potassium, mmol/l	4.28±0.44	4.74±0.40	4.76±0.20	4.39±0.32	4.50±0.24
Sodium, mmol/l	163.0±7.3	171.5±8.1	158.8±7.8	151.1±17.2	164.9±9.1
Chlorides, mmol/l	107.1±2.0	103.3±2.7	105.9±3.1	107.1±1.7	104.2±1.8

Continuation of Table 3

1	2	3	4	5	6
3 months					
ALT, $\mu\text{kat/l}$	0.28 \pm 0.06	0.32 \pm 0.03	0.38 \pm 0.05	0.40 \pm 0.09	0.42 \pm 0.09
AST, $\mu\text{kat/l}$	0.14 \pm 0.03	0.17 \pm 0.08	0.19 \pm 0.04	0.17 \pm 0.04	0.17 \pm 0.03
Total protein, g/l	70.77 \pm 1.96*	74.19 \pm 2.45*	73.53 \pm 2.66*	70.68 \pm 2.95*	74.93 \pm 3.00*
Albumin, g/l	34.65 \pm 0.95	35.43 \pm 0.51	35.30 \pm 0.91	35.92 \pm 1.23	35.42 \pm 1.16
Glucose, mmol/l	4.84 \pm 0.32	4.22 \pm 0.27	4.68 \pm 0.19	4.56 \pm 0.36	5.34 \pm 0.67 [†]
Cholesterol, mmol/l	2.26 \pm 0.22*	2.10 \pm 0.13*	1.88 \pm 0.41	1.90 \pm 0.32	1.91 \pm 0.39
Potassium, mmol/l	4.40 \pm 0.47	4.56 \pm 0.39	4.31 \pm 0.34	4.40 \pm 0.24	4.24 \pm 0.22
Sodium, mmol/l	181.1 \pm 6.8*	186.2 \pm 4.5*	184.0 \pm 2.9*	193.2 \pm 5.8	185.4 \pm 3.8*
Chlorides, mmol/l	126.5 \pm 2.8*	125.0 \pm 3.2*	123.0 \pm 2.9*	121.8 \pm 2.0*	125.4 \pm 2.0*

Note. n – number of animals in the group; * – $p < 0.05$ compared to the baseline; # – $p < 0.05$ compared to the intact control; † – $p < 0.05$ compared to placebo; § – $p < 0.05$ compared to the group of 0.06 g/kg cream with CDN application.

In 3 months of the experiment in most of the groups, including the intact control, a slight increase in the levels of serum sodium (by 11.2–13.5 %) and chloride (by 15.9–21.9 %) were observed. Nevertheless, there were no significant changes between the groups.

Thus, in repeated cutaneous application of the cream with CDN in the doses of 0.06, 0.18, and 0.60 g/kg for 90 days in rabbits no significant changes in the general state and behavior of animals, consumption of food and water, the body mass dynamics, and blood hematological and biochemical indices were observed.

There is literature data concerning the subacute toxicity of CDN in intragastric administration, they confirm conclusions about the safety of nanosized cerium compounds. In the experiment of A. Ramesh et al. CDN were administered to rats intragastrically in the doses of 500, 1000, and 2000 mg/kg once a day for 28 days. The authors did not observe mortality or signs of poisoning, any changes in the body mass, blood biochemical and morphological indices, mass coefficients and the structure of internal organs of animals [14].

In the study of K. Shanker et al. the subacute toxicity of CDN in intragastric administration in mice in the doses of 800, 1000, and 2000 mg/kg for 28 days was assessed. There were no pathological changes in the structure of the pancreas, kidneys, spleen, heart, and liver; no deviations in body mass,

mass coefficients of internal organs were observed, no signs of inflammation were detected [15].

CONCLUSIONS

1. In the subchronic toxicity experiment in rabbits it was found that there were no significant changes in the general state, behavior of animals, consumption of food and water, and the body mass dynamics in repeated cutaneous application of the cream with CDN in the doses of 0.06, 0.18, and 0.60 g/kg for 90 days. In the group of application of the dose of 0.60 g/kg the body mass increased by 8.8 % in two weeks, while positive changes in the intact control (an increase by 11.0 %) were seen only in three weeks after the beginning of the study.

2. No significant changes in blood hematological indices (hemoglobin level, erythrocyte, leukocyte, and thrombocyte count, leukogram) were observed in the groups of application of the cream with CDN compared to the intact control.

3. When applying the cream with CDN in the doses of 0.18 and 0.60 g/kg the higher glucose level (25.2 % and 44.5 %, respectively) was observed in 1 month of the experiment compared to the intact control group. However, by the end of the study differences in this index were absent. The analysis of serum biochemical indices showed that the cream with CDN in repeated application did not affect the activity of ALT and AST, total protein, albumin, cholesterol, potassium, sodium, and chloride levels.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

References

1. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 19 – «Рак в Україні, 2016–2017» / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін.; під ред. О. О. Колеснік. – К.: Національний інститут раку, 2018. – 136 с.
2. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches / Z. Apalla, D. Nashan, R. B. Weller et al. // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. – 2017. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>
3. Guy, G. P. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature / G. P. Guy, D. U. Ekwueme // *Pharmacoeconomics*. – 2011. – Vol. 29, № 10. – P. 863–874. <https://doi.org/10.2165/11589300-000000000-00000>
4. History of severe sunburn and risk of skin cancer among women and men in 2 prospective cohort studies / S. Wu, E. Cho, W. Q. Li et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 183, № 9. – P. 824–833. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv282>

5. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update / M. C. Martens, C. Seebode, J. Lehmann et al. // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 1153–1158. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12334>
6. Stiefel C. Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects / C. Stiefel, W. Schwack // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015. – Vol. 37, № 1. – P. 2–30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>
7. A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies / B. Gulson, M. J. McCall, D. M. Bowman et al. // *Arch. Toxicol.* – 2015. – Vol. 89, № 11. – P. 1909–1930. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1564-z>
8. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review / J. A. Ruzkiewicz, A. Pinkas, B. Ferrer et al. // *Toxicol. Rep.* – 2017. – Vol. 4. – P. 245–259. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.05.006>
9. Particulate products: tailoring properties for optimal performance ; ed. H. G. Merkus, G. M. H. Meesters. – Springer International Publishing Switzerland, 2014. – 469 p.
10. Синтез и биомедицинские применения нанодисперсного диоксида церия / А. Б. Щербаков, О. С. Иванова, Н. Я. Спивак и др. – Томск : Издательский дом Томского государственного университета, 2016. – 476 с.
11. Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis / F. Caputo, M. De Nicola, A. Sienkiewicz et al. // *Nanoscale.* – 2015. – Vol. 7, № 38. – P. 15643–15656. <https://doi.org/10.1039/c5nr03767k>
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
13. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария и др. – 3-е изд., перераб. и доп. – К. : Вища школа. Головное изд-во, 1983. – 383 с.
14. Acute and sub-acute oral toxicity assessment of the cerium oxide nanoparticles in Wistar rats / A. Ramesh, N. N. Ratla, R. Indukuri et al. // *Int. J. Phytopharm.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 46–50.
15. A sub-acute oral toxicity analysis and comparative in vivo anti-diabetic activity of zinc oxide, cerium oxide, silver nanoparticles, and Momordica charantia in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats / K. Shanker, J. Naradala, G. K. Mohan et al. // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7. – P. 37158–37167. <https://doi.org/10.1039/c7ra05693a>

References

1. Kolesnik, O. O., Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. Y., Hulak, L. O., Horokh, Ye. L., ... Ryzhov, A. Yu. (2018). *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru № 19 – Rak v Ukraini, 2016–2017*. Kyiv: Natsionalnyi instytut raku.
2. Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R. B., & Castellsagué, X. (2017). Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *Dermatology and Therapy*, 7(S1), 5–19. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0165-y>
3. Guy, G. P., & Ekwueme, D. U. (2011). Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics*, 29 (10), 863–874. <https://doi.org/10.2165/11589300-000000000-00000>
4. Wu, S., Cho, E., Li, W.-Q., Weinstock, M. A., Han, J., & Qureshi, A. A. (2016). History of Severe Sunburn and Risk of Skin Cancer Among Women and Men in 2 Prospective Cohort Studies. *American Journal of Epidemiology*, 183(9), 824–833. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv282>
5. Martens, M. C., Seebode, C., Lehmann, J., & Emmert S. (2018). Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update. *Anticancer Research*, 38 (2), 1153–1158. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12334>
6. Stiefel, C., & Schwack, W. (2014). Photoprotection in changing times - UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *International Journal of Cosmetic Science*, 37(1), 2–30. <https://doi.org/10.1111/ics.12165>
7. Gulson, B., McCall, M. J., Bowman, D. M., & Pinheiro, T. (2015). A review of critical factors for assessing the dermal absorption of metal oxide nanoparticles from sunscreens applied to humans, and a research strategy to address current deficiencies. *Archives of Toxicology*, 89(11), 1909–1930. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1564-z>
8. Ruzkiewicz, J. A., Pinkas, A., Ferrer, B., Peres, T. V., Tsatsakis, A., & Aschner, M. (2017). Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicology Reports*, 4, 245–259. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.05.006>
9. Merkus, H.G., & Meesters, G.M.H. (Eds.). (2014). *Particulate products: tailoring properties for optimal performance*. Basel: Springer International Publishing Switzerland.
10. Shcherbakov, A. B., Ivanova, O. S., Spivak, N. Ya., Kozyk, V. V., & Ivanov, V. K. (2016). *Sintez i biomeditsinskie primeneniia nanodispersnogo dioksida tseriia*. Tomsk: Izdatelskii dom Tomskogo gosudarstvennogo universiteta.
11. Caputo, F., De Nicola, M., Sienkiewicz, A., Giovanetti, A., Bejarano, I., Licoccia, S., ... Ghibelli, L. (2015). Cerium oxide nanoparticles, combining antioxidant and UV shielding properties, prevent UV-induced cell damage and mutagenesis. *Nanoscale*, 7(38), 15643–15656. <https://doi.org/10.1039/c5nr03767k>
12. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii*. Kyiv: Avitsena.
13. Zapadniuk, I. P., Zapadniuk, V. I., Zakhariia, E. A., & Zapadniuk, B. V. (1983). *Laboratornye zhyvotnye. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente*. Kyiv: Vyshcha shkola. Golovnoe izdatelstvo.
14. Ramesh, A., Ratla, N. N., Indukuri, R., Venkatesh, K., & Rao, S. T. (2014). Acute and sub-acute oral toxicity assessment of the cerium oxide nanoparticles in Wistar rats. *International Journal of Phytopharmacology*, 5 (1), 46–50.
15. Shanker, K., Naradala, J., Mohan, G. K., Kumar, G. S., & Pravallika, P. L. (2017). A sub-acute oral toxicity analysis and comparative in vivo anti-diabetic activity of zinc oxide, cerium oxide, silver nanoparticles, and Momordica charantia in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *RSC Advances*, 7(59), 37158–37167. <https://doi.org/10.1039/c7ra05693a>

Information about the authors / Відомості про авторів / Сведения об авторах

Zaychenko G. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Zaychenko G. V., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Zaychenko A. V., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Pokotylo O. A., teaching assistant of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Pokotylo O. A., асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Pokotylo O. A., ассистент кафедры фармакологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца (<https://orcid.org/0000-0002-7239-6193>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Nikitina N. S., Candidate of Biology (Ph.D.), employee, SOE "State Scientific Centre of Drugs and Healthcare Products" (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Nikitina N. S., кандидат біологічних наук, співробітник, ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Nikitina N. S., кандидат биологических наук, сотрудник, ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» (<https://orcid.org/0000-0002-6000-9547>). E-mail: ok.pokotylo@gmail.com

Mailing address: 34, Victory Ave., Kyiv, 03057, Ukraine, Bogomolets National Medical University. Tel.: +380639757252

Адреса для листування: 03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34, кафедра фармакології НМУ імені О. О. Богомольця. Тел.: +380639757252

Адрес для переписки: 03057, г. Киев, пр. Победы, 34, кафедра фармакологии НМУ имени А. А. Богомольца. Тел.: +380639757252

Надійшла до редакції 19.12.2018 р.

УДК 615.243:615.322:582.776.6-06:616.33-002.44]-092.9

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1487>**Г. І. Феценко, О. М. Олещук, С. М. Марчишин, О. Ю. Кошова***

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
Національний фармацевтичний університет*

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ХАМЕРІЮ ВУЗЬКОЛИСТОГО НА МОДЕЛІ ЕТАНОЛ-ПРЕДНІЗОЛОНОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКА У ЩУРІВ

Терапія виразкової хвороби включає схеми використання ряду лікарських засобів, більшість з яких є синтетичними з великою кількістю побічних ефектів і протипоказань. Тому пошук альтернативних засобів рослинного походження з протизапальною та репаративною дією в терапії виразкової хвороби є патогенетично виправданим і актуальним, оскільки фітопрепарати характеризуються широким спектром фармакологічних властивостей та високою безпечністю при достатній ефективності.

Мета дослідження – вивчення противиразкової активності ліофілізованого екстракту трави хамерію вузьколистого (ЛЕТХ) при ураженні шлунка у щурів, модельованого етанол-преднізолоною сумішшю.

Матеріали та методи. Гастропротекторні властивості ЛЕТХ вивчали на моделі гострої виразки шлунка у щурів, яку моделювали внутрішньошлунковим введенням суміші преднізолону в дозі 20 мг/кг та 80 % етанолу в дозі 6 мл/кг. Загальноприйнятим методом отримували сироватку крові для біохімічного дослідження, вилучали шлунок, розрізали його повздовж малої кривизни, стан слизової оболонки шлунка оцінювали за допомогою лупи. Вираховували виразковий індекс та противиразкову активність, визначали вміст ТБК активних продуктів, активність каталази, вміст відновленого глутатіону та сукцинатдегідрогенази.

Результати. Встановлено, що ЛЕТХ у дозі 20 мг/кг істотно стимулював репаративні процеси в ділянках виразкового дефекту. Ступінь ураження слизової оболонки шлунка в усіх тварин з видимими змінами стану слизової оболонки відповідав 1 балу (спостерігали тільки набряк, відсутність складчастості та/або 1-2 невеликих виразкоутворень); виразковий індекс порівняно з тваринами контрольної патології знижувався в середньому в 4,3 рази. Противиразкова активність досліджуваного екстракту склала 49 %. ЛЕТХ на органічному рівні нормалізував процеси перекисного окиснення ліпідів.

Висновки. На моделі етанол-преднізолонового ураження шлунка в щурів ЛЕТХ виявив противиразкову дію, яка не поступалася за виразністю препарату порівняння рослинному збору «Гастрофіт».

Ключові слова: виразкова хвороба; ліофілізований екстракт трави хамерію вузьколистого; етанол-преднізолонове ураження шлунка; перекисне окиснення ліпідів

H. I. Feshchenko, O. M. Oleshchuk, S. M. Marchyshyn, O. Yu. Koshova*

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University
National University of Pharmacy**

The study of the antiulcer effect of the lyophilized extract of fireweed herb on the model of ethanol-prednisolone stomach damage in rats

Peptic ulcer disease therapy includes schemes for the use of a number of drugs; most of them are synthetic with many side effects and contraindications. Therefore, the search for alternative herbal medicines with the anti-inflammatory and reparative action in the treatment of peptic ulcer is pathogenetically justified and relevant since herbal medicinal products are characterized by a wide range of pharmacological properties and high safety with sufficient efficiency.

Aim. To study the antiulcer activity of the lyophilized extract of the fireweed (*Chamaenerion angustifolium*) herb when gastric lesion in rats simulated with the ethanol-prednisolone mixture.

Materials and methods. Gastroprotective properties of the lyophilized extract of fireweed herb were studied on the model of acute ulcer of the stomach in rats; it was simulated by intragastric administration of the mixture of prednisolone in the dose of 20 mg/kg and 80 % ethanol in the dose of 6 ml/kg. By the method generally used the blood serum was obtained for biochemical examination, the stomach was removed, cut along a low curvature, and the condition of the gastric mucosa was assessed using a loupe. The ulcerous index and the anti-ulcer activity were calculated, the content of TBA of active products, the activity of catalase, the content of reduced glutathione and succinate dehydrogenase were determined.

Results. It was found that the lyophilized extract of fireweed herb in the dose of 20 mg/kg significantly stimulated reparative processes in the areas of the ulcer defect. The degree of lesion of the mucous membrane of the stomach in all animals with visible changes in the state of the mucous membrane corresponded to 1 point (only edema, the absence of folding and/or 1-2 small ulcerations were observed); the ulcerative index compared to animals of control pathology decreased by an average of 4.3 times. The antiulcer activity of the extract studied was 49 %. The lyophilized extract of fireweed herb normalized lipid peroxidation processes at the organ level.

Conclusions. On the model of ethanol-prednisolone damage of the stomach in rats the fireweed herb showed the antiulcer effect, which was not inferior to the action of the reference drug – the herbal tea “Gastrofit” by its intensity.

Key words: peptic ulcer disease; lyophilized extract of the fireweed herb; ethanol-prednisolone stomach damage; lipid peroxidation

Г. И. Феценко, А. М. Олещук, С. М. Марчишин, Е. Ю. Кошечая*

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет
имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»
Национальный фармацевтический университет*

Изучение противовоспалительного действия лиофилизированного экстракта травы хамерия узколистного на модели этанол-преднизолонового поражения желудка у крыс

Терапия язвенной болезни включает схемы использования ряда лекарственных средств, большинство из которых является синтетическими с большим количеством побочных эффектов и противопоказаний. Поэтому поиск альтернативных средств растительного происхождения с противовоспалительным и репаративным действием в терапии язвенной болезни является патогенетически оправданным и актуальным, поскольку фитопрепараты характеризуются широким спектром фармакологических свойств и высокой безопасностью при достаточной эффективности.

Цель исследования – изучение противовоспалительной активности лиофилизированного экстракта травы хамерия узколистного (ЛЭТХ) при поражении желудка у крыс, моделируемого этанол-преднизолоновой смесью.

Материалы и методы. Гастропротекторные свойства ЛЭТХ изучали на модели острой язвы желудка у крыс, которую моделировали внутрижелудочным введением смеси преднизолона в дозе 20 мг/кг и 80 % этанола в дозе 6 мл/кг. Общепринятым методом получали сыворотку крови для биохимического исследования, изымали желудок, разрезали его вдоль малой кривизны, состояние слизистой оболочки желудка оценивали с помощью лупы. Вычисляли язвенный индекс и противовоспалительную активность, определяли содержание ТБК активных продуктов, активность каталазы, содержание восстановленного глутатиона и сукцинатдегидрогеназы.

Результаты. Установлено, что ЛЭТХ в дозе 20 мг/кг существенно стимулировал репаративные процессы в участках язвенного дефекта. Степень поражения слизистой оболочки желудка у всех животных с видимыми изменениями состояния слизистой оболочки отвечал 1 баллу (наблюдала только отек, отсутствие складчатости и/или 1-2 небольших язвобразований), язвенный индекс по сравнению с животными контрольной патологии снижался в среднем в 4,3 раза. Противоязвенная активность исследуемого экстракта составила 49 %. ЛЭТХ на органном уровне нормализовал процессы перекисного окисления липидов.

Выводы. На модели этанол-преднизолонового поражения желудка у крыс ЛЭТХ проявлял противовоспалительное действие, не уступал по выразительности действия препарату сравнения растительному сбору «Гастрофит».

Ключевые слова: язвенная болезнь; лиофилизированный экстракт травы хамерия узколистного; этанол-преднизолоновое поражение желудка; перекисное окисление липидов

Незважаючи на те, що в останні роки досягнуто значних успіхів у вивченні етіології, патогенезу та у лікуванні виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки, проблема ефективної фармакотерапії цього захворювання залишається актуальною. Серед населення розвинених країн кількість захворювань сягає 6–10 %, а смертність коливається від 6 до 9,7 на 100 тис. населення. Високою є захворюваність на ВХ і в Україні, де згідно зі статистичними даними зареєстровано близько 5 млн хворих [1-4]. У порівнянні з європейськими країнами для України характерною є висока частота рецидивування захворювання (20-25 %) [4].

Отже, широке розповсюдження захворювання та зростаючі вимоги сучасної терапії ВХ спонукають до пошуку та створення нових високо-ефективних і безпечних противиразкових препаратів. На теперішній час терапія ВХ включає схеми одночасного використання антибактеріальних, антисекреторних, репаративних препаратів, більшість з яких є синтетичними зі значною кількістю побічних ефектів і низкою протипоказань [5, 6]. Тому пошук альтернативних засобів з протизапальною та репаративною дією в терапії ВХ є актуальним. З цієї точки зору патогенетично виправданим у комплексній терапії ВХ є застосування засобів рослинного походження, оскільки ці препарати характеризуються широким спектром фармакологічних власти-

востей та високою безпечністю при достатній ефективності [2, 7]. Рослинні засоби можна застосовувати впродовж тривалого часу як з метою профілактики виникнення рецидивів, так і в комплексному лікуванні ВХ при її загостренні [8].

З давніх-давен у народній медицині при запальних захворюваннях дихальних шляхів, виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, онкологічних захворюваннях стравоходу, шлунка, кишечника, при нейродермітах, екземі, фурункульозі застосовують хамерій вузьколистий (*Chamerion angustifolium* L.) [9], проте даних про дослідження гастропротекторної активності препаратів з трави хамерію вузьколистого у доступних нам джерелах наукової літератури ми не знайшли.

Метою даного дослідження було вивчення противиразкової активності ліофілізованого екстракту з трави хамерію вузьколистого (ЛЕТХ) при ураженні шлунка у щурів, модельованого етанол-преднизолоновою сумішшю.

Матеріали та методи

Дослідження проведені з дотриманням правил «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) [10, 11]. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при Т 18-24 °С, вологості

50-60 %, природному світловому режимі «день-ніч» у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм.

Гастропротекторні властивості ЛЕТХ вивчали на моделі гострої виразки шлунка у щурів. Перед відтворенням патології тварин витримували на голоді впродовж 12 годин з вільним доступом до води. Усі піддослідні тварини були розділені на 5 експериментальних груп по 6 тварин у кожній:

1 група – інтактний контроль: тварини, яких не піддавали ніякому впливу; 2 група – контрольна патологія: тварини, у яких моделювали виразкове пошкодження етанол-преднізолоновою сумішшю; 3 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили ЛЕТХ в дозі 20 мг/кг; 4 група – тварини, яким на фоні модельної патології вводили препарат порівняння відвар збору «Гастрофіт» у дозі 3,8 мл/кг. Дозу препарату порівняння розраховували, виходячи з добової дози для людини з урахуванням площі та маси тіла тварин за методом [12].

Гостру виразку шлунка моделювали внутрішньошлунковим введенням суміші преднізолону в дозі 20 мг/кг та 80 % етанолу в дозі 6 мл/кг [13, 14]. Розвиток ураження слизової оболонки шлунка щурів спиртово-преднізолоновою сумішшю відбувається за рахунок зниження резистентності слизової оболонки шлунка (СОШ) під впливом преднізолону та за рахунок місцевої дії 80 % розчину етанолу, який викликає дегідратацію і некроз СОШ [15].

Досліджувані субстанції вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду профілактично впродовж 7 діб, у день відтворення виразки – за 1 годину до, через 1 годину та на другий день після введення спиртово-преднізолонової суміші. Препарат порівняння вводили внутрішньошлунково в аналогічному режимі.

Через добу після введення етанол-преднізолонової суміші всіх тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким інгаляційним наркозом. Загальноприйнятим методом отримували сироватку крові для біохімічного дослідження, вилучали шлунок, розрізали його повздовж малої кривизни, стан СОШ оцінювали за допомогою лупи. Макроскопічну оцінку виразності ушкодження СОШ проводили за бальною системою:

- 0 балів – видимі ушкодження СОШ відсутні;
- 1 бал – наявні набряк чи крововиливи, 1–3 невеликі виразки;
- 2 бали – кілька невеликих виразок (більше ніж 3) або 1 виразка значних розмірів;
- 3 бали – виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм);
- 4 бали – кілька великих виразок;
- 5 балів – проривна виразка.

У кожній групі вираховували середній ступінь пошкодження СОШ (СП СОШ) як середнє арифметичне в групі. Виразковий індекс (ВІ) та противиразкову активність (ПВА) розраховували за формулами 1 і 2:

$$ВІ = \frac{СП\ СОШ \times \% \text{ тварин з виразками}}{100}, \quad (1)$$

$$ПВА = \frac{СУ\ СОШ_{\text{контр}} - СУ\ СОШ_{\text{дослід}}}{СУ_{\text{дослід}}}, \quad (2)$$

де: $СУ_{\text{контр}}$ – ступінь ураження СОШ у контрольній групі;

$СУ_{\text{досл}}$ – ступінь ураження СОШ у дослідній групі.

У сироватці і гомогенаті СОШ визначали вміст ТБК активних продуктів (ТБК-АП) [16] та активність каталази [13, 17]. У гомогенаті СОШ також визначали вміст відновленого глутатіону (ВГ) [18]. Для оцінки стану енергозабезпечення клітин шлунка у гомогенаті СОШ визначали вміст сукцинатдегідрогенази (СДГ) [19].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA for WINDOWS 6.0». Перевірка нормальності розподілу кількісних даних проводилася з використанням критерію Шапіро-Уїлка. При відсутності відповідності отриманих даних нормальному розподілу загальні міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою критерію Крускала-Уоліса. Парні міжгрупові порівняння показників проводили за U-критерієм Манна-Уїтні. Якщо отримані дані відповідали нормальному розподіленню, застосовували дисперсійний аналіз ANOVA, а міжгрупові порівняння показників проводили за допомогою критерію Н'юмена-Кейлса. Критичне значення рівня достовірності приймали рівним або меншим за 0,05. Кількісні показники у таблицях наведені як середнє арифметичне та його стандартна помилка або медіана та нижній і верхній квартилі.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у групі контрольної патології ураження слизової оболонки шлунка реєстрували у 100 % тварин. Спостерігали масивний набряк, виразну гіперемію, глибокі і великі геморагічні ерозії та виразки неправильної форми. Виразність ураження СОШ варіювала від 1 до 3 балів, виразковий індекс склав 3 бали (табл. 1).

ЛЕТХ у дозі 20 мг/кг істотно стимулював репаративні процеси в ділянках виразкового дефекту. Під впливом ЛЕТХ ступінь ураження СОШ у всіх тварин з видимими змінами стану слизової оболонки відповідав 1 балу (спостерігали тільки набряк, відсутність складчастості та/або 1-2 невеликих виразкоутворення), виразковий

Таблиця 1

Вплив ліофілізованого екстракту трави хамерію на стан слизової оболонки шлунка щурів за умов експериментального етанол-преднізолонового ураження шлунка. Макроскопічна оцінка (n=6)

Групи тварин	Дескриптивна статистика	Показники			
		Ступінь ураження СОШ	% тварин з виразками	ВІ, бали	ПВА, %
Інтактний контроль	$M \pm m$	0 ± 0	0 (0/6)	0	–
	Me (Q25; Q75)	0 (0; 0)			
Контрольна патологія	$M \pm m$	3 ± 0,4	100 (6/6)	3	–
	Me (Q25; Q75)	3 (2; 4)			
ЛЕТХ, 20 мг/кг	$M \pm m$	1 ± 0,4	67 (5/6)	0,7	49
	Me (Q25; Q75)	1 (0; 2) *			
Збір «Гастрофіт», 3,8 мл/кг	$M \pm m$	1,2 ± 0,5	67 (5/6)	0,8	49
	Me (Q25; Q75)	1 (0; 2) **			

Примітки:

1) * – відмінності статистично достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;

2) ** – відмінності статистично достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$;

3) n – кількість тварин у групі.

індекс порівняно з тваринами контрольної патології знижувався в середньому в 4,3 рази та відповідав 0,7 балам. У однієї з 6 тварин стан слизової оболонки був у нормі без видимих змін. Противираzkова активність ЛЕТХ на цій моделі складала 49 %.

Препарат порівняння збір «Гастрофіт» виявив однакову з досліджуваним засобом ПВА, яка також складала 49 %.

Отже, результати проведеного експерименту свідчать, що на моделі етанол-преднізолонового ураження шлунка ЛЕТХ чинив певну противираzkову дію. За виразністю дії ЛЕТХ не поступалася препарату порівняння збору «Гастрофіт».

Основним проявом виразкової хвороби є наявність виразкового дефекту у СОШ, але це захворювання не обмежується тільки пошкодженням слизової поверхні, а індукує розвиток цілого ряду патологічних змін в організмі, зокрема у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) [20]. В основі багатьох патологічних станів лежить інтенсифікація окисного стресу – утворення вільних радикалів, активних форм кисню, прооксидантів, що призводить до пошкодження клітинних мембран і, як наслідок цього, до порушення внутрішньоклітинного метаболізму та енергетичного балансу [21]. Враховуючи те, що процеси ліпопероксидації є загальнофізіологічними, одним з методів раннього виявлення метаболічних порушень в організмі є визначення вмісту вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-АП. Для загальної характеристики стану антиоксидантного захисту тварин визначали активність каталази та вміст ВГ. За умов експериментального етанол-преднізолонового ураження шлунка у сироватці крові

щурів з групи контрольної патології вміст ТБК-АП збільшувався у 3,5 рази, активність каталази – у 1,4 рази (табл. 2). Накопичення вмісту вторинних продуктів ПОЛ у сироватці крові є свідченням активації процесів пероксидації, у відповідь на які підвищується активність антиоксидантної системи, на що у деякій мірі вказує збільшення активності каталази. Слід відмітити, що каталаза локалізується у пероксисомах, тобто є внутрішньоклітинним ферментом, тому наростання її активності у сироватці крові відбувається на тлі збільшення проникності клітинних мембран внаслідок активації ліпопероксидації. Проте, як зазначалося вище, не виключено, що підвищення активності каталази у сироватці зумовлено також і активацією синтезу цього ферменту у відповідь на збільшення вмісту ТБК-АП [22].

Профілактично-лікувальне введення ЛЕТХ щурам з експериментальним ураженням СОШ сприяло статистично достовірному зниженню вмісту ТБК-АП та активності каталази у сироватці крові у порівнянні з контрольною патологією. На тлі збору «Гастрофіт» вміст досліджуваних показників також знижувався, але рівня інтактних тварин не досягав (табл. 2).

На органному рівні за умов етанол-преднізолонового пошкодження спостерігали інтенсифікацію процесів ПОЛ. У тканинах СОШ щурів з групи контрольної патології вміст ТБК-АП підвищувався майже у 2 рази (табл. 3). Активність каталази мала невиразну тенденцію до зниження, що підтверджує вищенаведений висновок про активацію процесів ліпопероксидації та порушення потужності антиоксидантного захисту.

Таблиця 2

Стан загальнометаболических процесів у сироватці крові щурів за умов експериментального етанол-преднізолонового ураження шлунка (n=6)

Групи тварин	Дескриптивна статистика	Показники у сироватці крові	
		ТБК-АП, мкмоль/л	каталаза, мкмоль/(хв × л)
Інтактний контроль	<i>M±m</i>	0,35±0,09	14,49±0,98
	Me (Q25; Q75)	0,22 (0,27; 0,35)	14,30 (12,16; 16,89)
Контрольна патологія	<i>M±m</i>	1,29±0,16	20,65±2,00
	Me (Q25; Q75)	1,21 (0,95; 1,71)*	21,95 (17,57; 23,42)*
ЛЕТХ, 20 мг/кг	<i>M±m</i>	0,46±0,09	15,50±0,63
	Me (Q25; Q75)	0,47 (0,21; 0,68)**	15,09 (14,41; 16,89)
Збір «Гастрофіт», 3,8 мл/кг	<i>M±m</i>	0,71±0,10	15,69±1,44
	Me (Q25; Q75)	0,71 (0,59; 0,91)*/**	14,19 (13,96; 19,37)

Примітки:

- 1) * – відмінності статистично достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) ** – відмінності статистично достовірні щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$;
- 3) n – кількість тварин у групі.

Вміст ВГ у СОШ в усіх досліджуваних групах був нижчим за значення інтактних тварин. Зниження пулу ВГ у СОШ тварин на тлі етанол-преднізолонового ураження слизової оболонки шлунка, ймовірно, пояснюється зниженням активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази – ферменту пентозофосфатного циклу, основною функцією якого є відновлення НАДФ до НАДФН, необхідного для переходу глутатіону з окисненої форми у відновлену та синтезу макроергічних сполук у тканині СОШ.

У патогенезі виразкових захворювань важливе значення відіграють зміни енергетичного стану клітин, що пов'язано з функціонуванням мітохондрій [23]. Поряд з розвитком дисбалансу прооксидантних/антиоксидантних процесів реєстрували порушення енергетичного стану

клітин, про що свідчить зростання сукцинатдегідрогеназної активності у тканинах слизової оболонки шлунка (табл. 3). Активність СДГ в значній мірі визначає швидкість використання кисню і синтезу АТФ в мітохондріях при порушенні активності НАДН-дегідрогенази [24]. Підвищення окиснення сукцинату в мітохондріях за умов експериментального ураження СОШ щурів ймовірно пов'язано з гіперактивацією мітохондріального апарату за умови патології, що можна розглядати як компенсаторну реакцію. Негативним наслідком такої енергізації мітохондрій може бути підвищення утворення активних форм кисню, оскільки мітохондрії є головним джерелом їх утворення [23]. Отримані дані корелюють з результатами визначення вмісту вторинних продуктів ПОЛ, вміст яких істотно підвищувався

Таблиця 3

Стан прооксидантних/антиоксидантних процесів та енергозабезпечення у гомогенатах слизової оболонки шлунка щурів за умов експериментального етанол-преднізолонового ураження шлунка (n=6, *M±m*)

Групи тварин	Дескриптивна статистика	Показники у гомогенаті слизової оболонки шлунка			
		інтактний контроль	контрольна патологія	ЛЕТХ, 20 мг/кг	збір «Гастрофіт», 3,8 мл/кг
ТБК-АП, мкмоль/л	<i>M±m</i>	58,33±10,99	115,81±15,06*	57,90±11,27**	66,24±9,17**
Каталаза, мкмоль/(хв × л)	<i>M±m</i>	22,03±3,34	18,06±2,51	19,74±2,08	20,27±2,52
ВГ, мкмоль/г	<i>M±m</i>	4,01±0,24	2,58±0,08*	4,13±0,46**	3,47±0,33
СДГ, мкмоль/г тканини	<i>M±m</i>	1,12±0,04	1,79±0,08	1,18±0,06	1,02±0,07
	Me (Q25; Q75)	1,07 (1,06; 1,24)	1,76 (1,67; 1,84)*	1,20 (1,07; 1,28)**	1,03 (0,88; 1,2)**

Примітки:

- 1) * – відмінності статистично значущі щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) ** – відмінності статистично значущі щодо значень контрольної патології, $p < 0,05$;
- 3) n – кількість тварин у групі.

як у сироватці, так і у СОШ, та певною мірою підтверджують вищенаведений висновок про порушення процесів енергозабезпечення клітин СОШ.

За профілактично-лікувального введення ЛЕТХ на органному рівні відбувалася нормалізація процесів ПОЛ. У слизовій оболонці шлунка експериментальних щурів вміст досліджуваних показників дорівнював значенням інтактних тварин. Активність СДГ знижувалася до фізіологічного рівня. Гальмування СДГ в слизовій оболонці шлунка при етанол-преднізолоновому ураженні на тлі досліджуваної субстанції можна розглядати як механізм захисту мітохондрій від гіперактивації внаслідок антиоксидантних властивостей ЛЕТХ, встановлених у попередніх дослідженнях [25].

На тлі застосування препарату порівняння у слизовій оболонці шлунка тварин також спо-

стерігали зниження вмісту ТБК-АП, але відновлення пулу ВГ було лише на рівні тенденції.

ВИСНОВКИ

На моделі етанол-преднізолонового ураження шлунка в щурів ЛЕТХ виявив противиразкову дію, яка не поступалася за виразністю препарату порівняння рослинному збору «Гастрофіт», а за здатністю відновлювати баланс прооксидантних/антиоксидантних процесів ЛЕТХ переважав його.

Гастропротекторну активність ЛЕТХ можна пояснити значним вмістом гідроксикоричних кислот, а також жирних кислот і каротиноїдів, які згідно з даними літератури мають виражені репаративні, протизапальні, антиоксидантні властивості.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Трухалев, В. А. Современное состояние проблемы лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / В. А. Трухалев, Г. И. Голомозов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 293–305.
2. Експериментальне вивчення противиразкової активності трави деяких видів роду *Salvia* L. на моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунка в щурів / О. М. Семенченко, О. О. Цуркан, О. А. Корабльова, О. В. Бурмака // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2014. – № 2 (38). – С. 55–58.
3. Залигіна, Є. В. Скринінгове дослідження противиразкової активності густих екстрактів з незрілих плодів горіха волоського / Є. В. Залигіна, О. А. Подплетня // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2016. – № 6 (51). – С. 47–52.
4. Михальський, А. В. Особливості проведення фізичної терапії виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки на різних етапах реабілітації / А. В. Михальський, Ю. В. Михальський // Вісник Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка. – 2018. – Вип. 11. – С. 246–253.
5. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – М. : Изд-во Новая волна, 2000. – 650 с.
6. Залыгина, Е. В. Исследование противоязвенной активности густого экстракта незрелых плодов грецкого ореха на модели диклофенак-индуцированной язвы желудка крыс / Е. В. Залыгина, Е. А. Подплетня // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2017. – Т. 7, № 3 (25). – С. 324–328. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113620>
7. Куркин, В. А. Фитотерапия гастрита и язвенной болезни / В. А. Куркин // Рос. аптеки. – 2006. – № 6. – С. 12–14.
8. Биологическая активность соединений из растительных источников / М. Н. Ивашев, А. А. Круглая, И. А. Савенко и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 1482–1484.
9. Товстуха, Є. С. Золоті рецепти української народної медицини / Є. С. Товстуха. – К. : KM Publishing, 2010. – С. 406–407.
10. Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EES). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community. – 1991. – Vol. 1. – P. 145–146. – Available at : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20100301:en:PDF>
11. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – К. : МОРИОН, 1999. – С. 508–545.
12. Уланова, И. П. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании / И. П. Уланова, К. К. Сидоров, А. И. Халепо ; под ред. А. А. Летавета и И. В. Саноцкого. – Л. : Медицина, 1968. – Вып. 10. – С. 18–25.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
14. Семенів, Д. В. Порівняльне вивчення противиразкової активності субстанцій аронії чорноплідної на різних моделях виразки шлунка у щурів / Д. В. Семенів // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 1 (30). – С. 39–45.
15. Зупанець, І. А. Обґрунтування використання комбінації етанол-преднізолон у скринінгу гастропротекторів / І. А. Зупанець, Л. В. Яковлева, В. В. Прописнова // Клінічна фармація. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 29–33.
16. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили ; под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
17. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
18. Beutler, E. D. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalal and glutaminic pyruvic transaminases / E. D. Beutler, Q. Duron, B. M. Kelly // J. Laboratories Clinical Medicine. – 1963. – Vol. 61, № 5. – P. 882.
19. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник: в 2 т. / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Мн : Интерпрессервис, 2003. – 495 с. (т. 1), 423 с. (т. 2).
20. Свиницкий, А. С. Патогенез язвенной болезни в свете современных представлений / А. С. Свиницкий, Г. А. Соловьева // Сучасна гастроентерол. і гепатол. – 2000. – Вып. 1. – С. 26–28.

21. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросов. образов. журн. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
22. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза / Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов, Н. Б. Ганяева и др. // Вестник ТГПУ (TSPU Bulletin). – 2012. – № 7 (122). – С. 94–98
23. Савко, У. Ферментативна активність сукцинатдегідрогенази в мітохондріях клітин слизової оболонки шлунка та гепатоцитів щурів за умов експериментальної виразки / У. Савко, К. Дворщенко // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2008. – № 52–53. – С. 30–31.
24. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival / N. J. MacIver, S. R. Jacobs, H. L. Wieman et al. // J. Leukocyte Biol. – 2008. – № 84. – P. 949–957. <https://doi.org/10.1189/jlb.0108024>
25. Олещук, О. М. Вивчення гепатопротекторної дії ліофілизованого екстракту з трави хамерію вузьколистого / О. М. Олещук, Г. І. Фещенко // Фітотерапія часопис. – 2018. – № 3. – С. 22–25.

References

1. Trukhalev, V. A., Golomozov, G. I. (2014). *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia*, 2, 293–305.
2. Semenchenko, O. M., Tsurkan, O. O., Korablova, O. A., Burmaka, O. V. (2014). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 2 (38), 55–58.
3. Zalyhina, Ye. V., Podpietnia, O. A. (2016). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6 (51), 47–52.
4. Mykhalskyi, A. V., Mykhalskyi, Yu. V. (2018). *Visnyk Kam'ianets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohienka*, 11, 246–253.
5. Mashkovskii, M. D. (2000). *Lekarstvennye sredstva: v 2 t.* Moscow: Izd-vo Novaia volna, 650.
6. Zalygina, Ye. V., Podpletynya, Ye. A. (2017). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky i praktyky*, 7, 3 (25), 324–328. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113620>
7. Kurkin, V. A. (2006). *Rossiiskie apteki*, 6, 12–14.
8. Ivashev, M. N., Kruglaya, A. A., Savenko, I. A., Usmanskiy, Yu. V., Sergiyenko, A. V., Lysenko, T. A., ... Aliyeva, M. U. (2013). *Basic research*, 10, 1482–1484.
9. Tovstukha, Ye. S. (2010). *Zoloti retsepty ukrainskoi narodnoi medytsyny*. Kyiv: KM Publishing, 406–407.
10. *Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good laboratory Practice and the Verification of their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EES)*. (1991). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, 1, 145–146. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20100301:en:PDF>
11. Lyapunova, N. A., Zagoriya, V. A., Georgiyevskii, V. P., Bezugla, Ye. P. (Eds.) (1999). *Nadlezhashchaya proizvodstvennaya praktika lekarstvennykh sredstv*. Kyiv: MORION, 508–545.
12. Ulanova, I. P., Cidorov, K. K., Khalepo, A. I. (1968). *Meditcina*, 10, 18–25.
13. Stefanov, A. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: «Avitsena», 74–97.
14. Semeniv, D. V. (2014). *Ukrainskyi biofarmatsevychni zhurnal*, 1 (30), 39–45.
15. Zupanets, I. A., Yakovlieva, L. V., Propysnova, V. V. (1998). *Klinichna farmatsiia*, 3(3), 29–33.
16. Stalnaia, I. D., Garishvili, T. G., Orekhovicha, V. N. (Eds.). (1977). *Metod opredeleniia malonovogo dialdegida s pomoshchiu tio-barbiturovoi kisloty. Sovremennyye metody v biokhimi*. Moscow: Meditsina, 66–68.
17. Korolyuk, M. A., Ivanova, D., Mayorova, I. (1988). *Laboratornoye delo*, 1, 16–19.
18. Beutler, E. D., Duron, Q., Kelly, B. M. (1963). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalatic and glutamic pyruvic transaminases. *Journal Laboratories Clinical Medicine*, 61(5), 882.
19. Kamyshnikov, V. S. (2003). *Kliniko-biokhimeskaia laboratornaia diagnostika. Spravochnik*. Minsk: Interpresservis, 495.
20. Svintchickii, A. S., Soloveva, G. A. (2000). *Suchasna gastroenterologiya i gepatologiya*, 1, 26–28.
21. Vladimirov, Iu. A. (2000). *Sorosovskii obrazovatelnyi zhurnal*, 6 (12), 13–19.
22. Bezruchko, N. V., Rubtsov, G. K., Ganiaeva, N. B., Kozlova, G. A., Sadovnikova, D. G. (2012). *Vestnik TGPU (TSPU Bulletin)*, 7 (122), 94–98.
23. Savko, U., Dvorshchenko, K. (2008). *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Biolohiia*, 52–53, 30–31.
24. MacIver, N. J., Jacobs, S. R., Wieman, H. L., Wofford, J. A., Coloff, J. L., & Rathmell, J. C. (2008). Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *Journal of Leukocyte Biology*, 84(4), 949–957. <https://doi.org/10.1189/jlb.0108024>
25. Oleshchuk, O. M., Feshchenko, H. I. (2018). *Fitoterapiia chasopys*, 3, 22–25.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Фещенко Г. І., аспірант кафедри фармакології з клінічною фармакологією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Feshchenko H. I., postgraduate student of the Pharmacology with Clinical Pharmacology Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Фещенко Г. И., аспирант кафедры фармакологии с клинической фармакологией, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

Олещук О. М., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (<http://orcid.org/0000-0002-1491-1935>)

Oleshchuk O. M., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Pharmacology with Clinical Pharmacology Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University (<http://orcid.org/0000-0002-1491-1935>)

Олещук А. М., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины» (<http://orcid.org/0000-0002-1491-1935>)

Марчишин С. М., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (<https://orcid.org/0000-0001-9585-1251>)

Martyszyn S. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Pharmacognosy with the Medical Botany Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University (<https://orcid.org/0000-0001-9585-1251>)

Марчишин С. М., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии с медицинской ботаникой, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины» (<https://orcid.org/0000-0001-9585-1251>)

Кошова О. Ю., кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-6601-3109>). E-mail: elenko926734@gmail.com

Koshova O. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher of the Central Research Laboratory of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine (<http://orcid.org/0000-0002-6601-3109>). E-mail: elenko926734@gmail.com

Ковшова Е. Ю., кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-6601-3109>). E-mail: elenko926734@gmail.com

Адреса для листування: 46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 36, кафедра фармакогнозії з медичною ботанікою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Тел. +38035520518; +380679361670. E-mail: svitlanafarm@ukr.net

Address for correspondence: 36, Ruska str., Ternopil, 46001, Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. Tel. +380352520518; +380679361670. E-mail: svitlanafarm@ukr.net

Адрес для переписки: 46001, г. Тернополь, ул. Руська, 36, кафедра фармакогнозии с медицинской ботаникой ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», тел. +38035520518; +380679361670. E-mail: svitlanafarm@ukr.net

Надійшла до редакції 06.02.2019 р.

УДК 615.214.32:547.831.8:615.015.38:57.084.1

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1488>*I. M. Подольський*

Національний фармацевтичний університет

ДИНАМІКА РОЗВИТКУ АНТИДЕПРЕСИВНОГО ЕФЕКТУ АТРИСТАМІНУ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Враховуючи особливості клінічного застосування речовин антидепресивної дії, а саме поступовість розвитку терапевтично значущого ефекту та значну тривалість курсів їх призначення, важливим аспектом експериментального вивчення перспективних антидепресантів є дослідження їх антидепресивної дії у динаміці при багаторазовому введенні.

Мета дослідження – дослідити в експерименті динаміку розвитку антидепресивного ефекту перспективного антидепресанта 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону (атристаміну) при багаторазовому введенні.

Матеріали та методи. З метою дослідження динаміки розвитку антидепресивного ефекту атристаміну був обраний тест підвішування за хвіст, за допомогою якого неодноразово були підтверджені антидепресивні властивості досліджуваної сполуки. Введення атристаміну (100 мг/кг) та ізотонічного розчину (контрольна група) здійснювалось впродовж 14 днів. Дослідження показників депресивності тварин проводили у 1, 4, 7, 10 та 14 день експерименту.

Результати. Загальний час іммобільності мишей, що у тесті підвішування за хвіст є основним маркером антидепресивної дії, у групі тварин атристаміну у перший день дослідження (через 1 годину після одноразового введення речовини) практично не відрізнявся від такого у групі інтактного контролю. На 4 день дослідження загальний час іммобільності мишей групи атристаміну був достовірно меншим (–26,9 %) за показник тварин групи інтактного контролю. Латентний період першого зависання у тварин, які одержували атристамін, порівняно з таким у групі інтактного контролю був у середньому на 77 % тривалішим. На 7 день дослідження загальний час іммобільності тварин групи атристаміну був меншим на 30,2 %, латентний період першого зависання подовжився на 88,2 %, а середня тривалість одного епізоду іммобільності скоротилась на 43,5 %. На 10 та 14 дні експерименту результати тесту підвішування за хвіст у групі атристаміну підтверджують подальше посилення антидепресивного ефекту досліджуваної сполуки. Антидепресивна активність була на рівні 38,4 % та 37,7 % відповідно.

Висновки. У групі тварин, які одержували атристамін, після одноразового введення не спостерігаються достовірні зміни основних маркерів антидепресивної дії, що можна пояснити впливом фармакокінетичних або фармакогенетичних чинників. Аналіз результатів дослідження у подальші періоди експерименту показав, що антидепресивний ефект атристаміну сягає достовірного рівня на четверту добу і продовжує посилюватись, на сьому добу виходить на максимальний рівень за всіма показниками тесту підвішування за хвіст і залишається таким надалі.

Ключові слова: 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он; атристамін; антидепресивний ефект; тест підвішування за хвіст; багаторазове введення

*I. M. Podolsky**National University of Pharmacy*

The dynamics of the antidepressant effect of atristamine in the repeated dose study

Taking into account the peculiarities of the clinical application of antidepressants, namely gradual development of a therapeutically significant effect and a considerable duration of courses of treatment, an important aspect of the experimental study of promising antidepressants is the study of their antidepressant effect in the dynamics in the repeated dose studies.

Aim. To study experimentally the dynamics of the antidepressant effect of a promising antidepressant atristamine using the repeated dose design of the experiment.

Materials and methods. The tail suspension test was chosen in order to study the dynamics of development of the atristamine antidepressant effect. Atristamine (100 mg/kg/day) and isotonic solution (control group) was injected for 14 days. The studies of depressive behaviour of animals were performed on days 1, 4, 7, 10 and 14 of the experiment.

Results. The total immobility time of mice, which in the tail suspension test was the main marker of the antidepressant activity, in the group of atristamine was practically the same as that in the intact control group on the first day of the study (1 hour after single administration). On day 4 of the study, the total immobility time of the animals in the atristamine group was significantly shorter (–26.9 %) than in the intact control group. The latency to the first immobility episode of animals receiving atristamine compared to those of the intact control group was 77 % longer. On day 7 of the study, the immobility time of the atristamine group animals was shorter by 30.2 %, the latency to the first immobility episode increased by 88.2 %, and the average duration of one episode of immobility reduced by 43.5 %. On days 10 and 14 of the experiment, the results of the tail suspension test in the atristamine group confirmed further enhancement of the antidepressant effect of the test compound. The antidepressant activity was 38.4 % and 37.7 %, respectively.

Conclusions. There were no significant changes in the main markers of the antidepressant effect in the group of animals receiving atristamine after single administration. This fact can be explained by the effects of pharmacokinetic or pharmacogenetic factors. The analysis of the results in the subsequent periods of the experiment showed that the

antidepressant effect of atristamine reached a reliable level on day 4 and continued to increase, on day 7 it achieved the maximum level by all markers of the tail suspension test and remained at this level to the end of the experiment.

Key words: 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one; atristamine; antidepressant effect; tail suspension test; repeated dose study

И. Н. Подольский

Национальный фармацевтический университет

Динамика развития антидепрессивного эффекта атристамина при многократном введении

Учитывая особенности клинического применения веществ антидепрессивного действия, а именно постепенность развития терапевтически значимого эффекта и значительную продолжительность курсов их назначения, важным аспектом экспериментального изучения перспективных антидепрессантов является исследование их антидепрессивного действия в динамике при многократном введении.

Цель исследования – исследовать в эксперименте динамику развития антидепрессивного эффекта перспективного антидепрессанта 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-она (атристамина) при многократном введении.

Материалы и методы. С целью исследования динамики развития антидепрессивного эффекта атристамина был выбран тест подвешивания за хвост, с помощью которого неоднократно были подтверждены антидепрессивные свойства исследуемого соединения. Введение атристамина (100 мг/кг) и изотонического раствора (контрольная группа) осуществлялось в течение 14 дней. Исследование показателей депрессивности животных проводили на 1, 4, 7, 10 и 14 дни эксперимента.

Результаты. Общее время иммобильности мышей, которое в тесте подвешивания за хвост является основным маркером антидепрессивного действия, в группе животных атристамина в первый день исследования (через 1 час после однократного введения вещества) практически не отличалось от такового в группе интактного контроля. На 4 день исследования общее время иммобильности мышей группы атристамина было достоверно меньше (-26,9 %) показателя животных группы интактного контроля. Латентный период первого зависания у животных, получавших атристамин, по сравнению с таковым в группе интактного контроля был в среднем на 77 % продолжительнее. На 7 день исследования общее время иммобильности животных группы атристамина было меньше на 30,2 %, латентный период первого зависания удлинился на 88,2 %, а средняя продолжительность одного эпизода иммобильности сократилась на 43,5 %. На 10 и 14 дни эксперимента результаты теста подвешивания за хвост в группе атристамина подтверждают дальнейшее усиление антидепрессивного эффекта исследуемого соединения. Антидепрессивная активность составила 38,4 % и 37,7 % соответственно.

Выводы. В группе животных, получавших атристамин, после однократного введения не наблюдаются достоверные изменения основных маркеров антидепрессивного действия, что можно объяснить влиянием фармакокинетических или фармакогенетических факторов. Анализ результатов исследования в последующие периоды эксперимента показал, что антидепрессивный эффект атристамина достигает достоверного уровня на четвертые сутки и продолжает усиливаться, на седьмые сутки выходит на максимальный уровень по всем показателям теста подвешивания за хвост и остается таким в дальнейшем.

Ключевые слова: 2-метил-3-(фениламинометил)-1H-хинолин-4-он; атристамин; антидепрессивный эффект; тест подвешивания за хвост; многократное введение

Вплив 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону (рис. 1), який під назвою «Атристамін» вивчається як перспективний антидепресант [1-4], що додатково виявляє антиамнестичні [3, 4], церебропротекторні [5], антигіпоксичні [6, 7], актопротекторні [7] та анагетичні [8] властивості, на депресивну поведінку тварин у дозі 100 мг/кг неодноразово досліджено у тесті підвішування мишей за хвіст [3, 4, 9], а також у плавальному тесті Порсолта на щурах [5]. Але ці результати одержані після однократного [9] або три-чотирикратного [3, 4] введення. Враховуючи особливості клінічного застосування речовин антидепресивної дії, а саме поступовість розвитку терапевтично значущого ефекту [10] та значну тривалість курсів їх призначення [11], важливим аспектом експериментального вивчення перспективних антидепресантів є дослідження їх антидепресивної дії у динаміці при багаторазовому введенні.

Мета роботи – дослідити в експерименті динаміку розвитку антидепресивного ефекту атристаміну при багаторазовому введенні.

Матеріали та методи

Експериментальні тварини. Дослідження проведено на 16 рандомбредних мишах-самцях масою 20-26 г відповідно до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою [12]. До початку експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ за природнього світлового режиму «день-ніч» з вільним доступом до води та їжі [13].

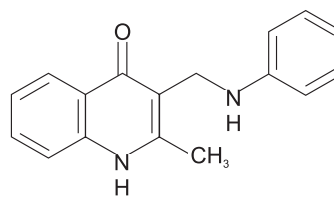


Рис. 1. Структурна формула 2-метил-3-(феніламінометил)-1H-хінолін-4-ону (атристаміну)

Хімічні сполуки та реактиви. В експерименті використовували атристамін (2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-он), синтезований на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету [14].

Дизайн експерименту. З метою дослідження динаміки розвитку антидепресивного ефекту атристаміну був обраний тест підвішування за хвіст [15], за допомогою якого неодноразово були підтверджені антидепресивні властивості досліджуваної сполуки [3, 4, 9].

Для дослідів були випадковим чином сформовані 2 групи по 8 тварин:

1 – група інтактного контролю, тваринам якої щоденно впродовж 14 днів в один і той же час вводили внутрішньошлунково (в/ш) відповідний об'єм фізіологічного розчину із розрахунку 10 мл/кг;

2 – група тварин, які за аналогічною схемою одержували атристамін в/ш у вигляді водної тонкодисперсної суспензії, стабілізованої Твіном-80, у встановленій у попередніх дослідженнях [1-4, 9] ефективній дозі 100 мг/кг.

Дослідження показників депресивності тварин проводили на 1, 4, 7, 10 та 14 день експерименту. У кожному випробуванні тварина перебувала впродовж 6 хвилин. Реєстрували загальний час іммобільності тварин, кількість епізодів іммобільності та латентний період першого зависання, а також розраховували середню тривалість одного епізоду іммобільності. Визначали антидепресивну активність (AA) за формулою:

$$AA = \frac{T_{ik} - T_a}{T_{ik}} \times 100 \%,$$

де: T_{ik} – середнє арифметичне загального часу іммобільності тварин групи інтактного контролю; T_a – середнє арифметичне загального часу іммобільності тварин групи атристаміну.

Введення досліджуваної сполуки та ізотонічного розчину у дні проведення дослідів відбувалось за годину до початку тестування тварин.

Статистична обробка результатів. Результати обробляли статистично з використанням програмного пакету «STATISTICA 10.0» [16]. Обчислювали медіани, 25 % і 75 % процентилі (Q_{50} (Q_{25} – Q_{75})), а також традиційно вживані середні арифметичні та їх стандартні помилки ($M \pm SEM$). Порівняння центральних тенденцій незалежних вибірок проводилося за непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні. Внутрішньогрупові відмінності в динаміці оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. Статистично значущими вважали результати за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Група інтактного контролю. Аналіз результатів групи інтактного контролю (табл., рис. 2)

виявив, що у повторних дослідах спостерігаються зміни показників тварин, які можуть трактуватись як підвищення рівня депресивності. Так, загальний час іммобільності мишей на 4, 7, 10 та 14 день дослідження був достовірно більшим порівняно з результатом у перший день дослідження. Латентний період першого зависання тварин у повторних дослідах на 4 та 7 дні був меншим на рівні тенденції, тоді як на 10 та 14 дні достовірно скорочувався порівняно з вихідним показником у перший день. Розрахований показник середньої тривалості одного епізоду у групі інтактного контролю на 7, 10 та 14 дні теж достовірно збільшувався. Кількість епізодів іммобільності була єдиним показником, який не мав достовірних коливань впродовж усього експерименту.

Зазначені зміни показників цілком узгоджуються з даними літератури [17, 18]. Усі методики вивчення психоемоційного стану тварин, зокрема тест підвішування за хвіст, мають певні особливості при повторному застосуванні, що обов'язково має бути враховано при інтерпретації результатів. Цілком можливо, що повторне дослідження тварин у тесті підвішування за хвіст нівелює новизну ситуації та знижує анксіогенну реакцію на тест, змінюючи базову фенотипічну відповідь, що є проявом звикання. Ситуація первинного досвіду у тесті підвішування за хвіст може посилювати тривожність та поведінку боротьби (stuggling behaviors), тоді як у повторних випробуваннях може вимірюватись вивчена депресивна поведінкова реакція або поведінка, подібна до хронічного легкого стресу [17].

Група атристаміну, день 1. Загальний час іммобільності мишей, що у тесті підвішування за хвіст є основним маркером антидепресивної дії, у групі тварин атристаміну у перший день дослідження (через 1 годину після одноразового введення речовини) практично не відрізнявся від такого у групі інтактного контролю (табл. та рис. 2). Раніше при дослідженні варіативності впливу атристаміну на депресивність мишей з урахуванням циркадіанних чинників було показано, що в денний проміжок часу атристамін після одноразового введення достовірно зменшував цей показник ($-26,5 \%$, $p < 0,05$) відносно інтактного контролю [9]. Відсутність ефекту у теперішньому досліді підкреслює значний вплив фармакокінетичних або фармакогенетичних (оскільки використані нелінійні тварини) факторів на виявлення ефекту досліджуваної сполуки при одноразовому введенні, що призводить до нестабільних результатів.

Серед інших показників, одержаних для тварин групи атристаміну у перший день експерименту, слід відмітити подовження латентного періоду першого зависання на $31,6 \%$ ($p = 0,052$).

Таблиця

Динаміка показників депресивності мишей у групах інтактного контролю та атристаміну при повторних дослідженнях у тесті підвішування за хвіст за багаторазового введення; $Q_{50}(Q_{25}-Q_{75})$; $M \pm SEM$

День спостереження	Група	Загальний час іммобільності, с	АА, %	Латентний період першого зависання, с	Кількість епізодів іммобільності	Середня тривалість одного епізоду, с
1	Контроль	103,5 (94,0–117,5) 102,5±9,2	7,3	45,0 (37,5–52,5) 44,0±3,8	14,5 (10,5–17,0) 14,0±1,6	7,1 (6,3–8,8) 7,8±0,9
	Атристамін, 100 мг/кг	93,5 (71,0–115,0) 95,0±9,4		58,0 (50,0–67,5) 57,9±4,7 (p=0,052)	17,5 (13,0–19,0) 16,6±1,8	5,3 (4,4–6,8) 6,2±1,0
4	Контроль	121,0 [#] (99,0–140,5) 122,8±11,5	26,9	31,5 (23,0–39,0) 30,6±3,8	12,0 (7,0–14,0) 11,1±1,6	12,4 (6,9–16,5) 13,3±2,7
	Атристамін, 100 мг/кг	79,0* (71,0–114,0) 89,8±9,0 (p=0,041)		51,0** (44,5–66,5) 54,3±4,9 (p=0,005)	11,5 (9,0–16,5) 13,3±1,9	7,2 (5,8–9,3) 7,3±0,8
7	Контроль	134,5 [#] (116,0–155,0) 134,6±9,1	30,2	30,5 (22,5–42,5) 32,3±4,4	8,5 (6,5–12,0) 10,3±1,9	15,2 [#] (12,5–17,1) 14,7±1,4
	Атристамін, 100 мг/кг	87,5* (73,0–102,0) 93,9±11,7 (p=0,016)		57,5** (47,0–71,0) 60,8±6,3 (p=0,005)	11,5 (8,5–13,5) 11,6±1,2	8,3** (7,0–9,7) 8,3±0,8 (p=0,005)
10	Контроль	144,5 [#] (105,0–173,5) 140,5±12,3	38,4	29,0 [#] (19,5–37,5) 29,6±4,4	10,5 (7,0–15,5) 12,1±2,3	15,2 [#] (12,4–16,3) 14,2±1,0
	Атристамін, 100 мг/кг	86,0** (70,5–96,5) 86,5±10,5 (p=0,007)		66,0** (51,5–71,5) 65,4±7,9 (p=0,003)	13,0 (10,0–14,5) 12,4±1,2	6,8** (6,0–7,1) 6,9±0,4 (p=0,001)
14	Контроль	143,0 [#] (116,5–160,5) 143,5±11,4	37,7	26,5 [#] (16,5–32,5) 27,3±5,2	12,5 (9,5–16,0) 12,5±1,8	10,9 [#] (9,7–14,6) 13,2±2,0
	Атристамін, 100 мг/кг	92,0** (63,0–110,0) 89,4±10,4 (p=0,005)		65,5** (52,5–71,5) 64,8±4,8 (p=0,003)	10,0 (7,0–14,0) 10,4±1,6	8,9 (7,5–11,2) 9,2±0,8

Примітки:

1) * і ** – статистично значущі відмінності з синхронними показниками групи інтактного контролю, $p < 0,05$ і $p < 0,01$ за U-критерієм Манна-Уїтні;

2) # – статистично значущі відмінності з показниками цієї ж групи в перший день дослідження; $p < 0,05$ за парним критерієм Вілкоксона.

Оскільки цей показник є дуже чутливим та диференційовальним в аспекті розрізнення антидепресивного та психостимулювального ефектів хімічних сполук [19], то одержані результати навіть за відсутності достовірних відмінностей інших показників свідчать на користь позитивного впливу атристаміну на депресивність тварин.

Група атристаміну, день 4. Більшість результатів попередніх досліджень антидепресивних властивостей атристаміну була одержана саме

після чотирикратного введення, але у більшості випадків тварин досліджували на четверту добу у тесті підвішування за хвіст вперше [3, 4]. Тільки при вивченні церебропротекторних властивостей досліджуваної сполуки після перенесеної ЧМТ на щурах тварини мали попередній досвід тестування у плавальному тесті Порсолта [5].

Загальний час іммобільності мишей групи атристаміну на 4 день дослідження (табл., рис. 2)

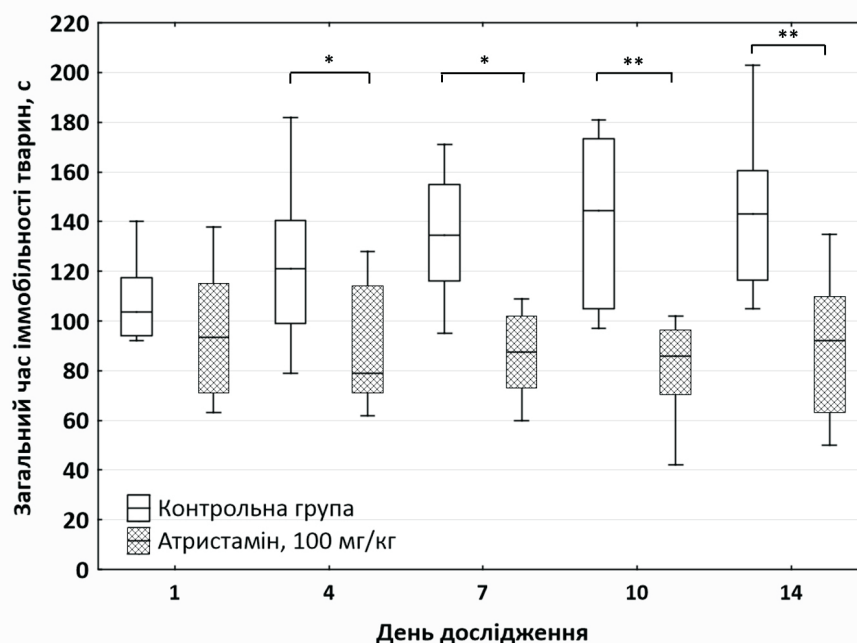


Рис. 2. Динаміка показників загального часу іммобільності мишей при повторних дослідженнях у тесті підвищування за хвіст (*, ** – статистично значущі відмінності з синхронними показниками групи інтактного контролю, $p < 0,05$ і $p < 0,01$ за U-критерієм Манна-Уїтні)

був достовірно меншим ($-26,9\%$, $p < 0,05$) за показник тварин групи інтактного контролю. Латентний період першого зависання у тварин, які одержували атристамін, порівняно з таким у групі інтактного контролю був у середньому на 77% ($p < 0,01$) тривалішим. Слід відмітити, що кількість епізодів іммобільності була майже на рівні контрольної групи, отже розрахований показник середньої тривалості одного епізоду на рівні тенденції скоротився майже вдвічі, що є додатковим свідченням значного антидепресивного впливу атристаміну на четверту добу експерименту.

Група атристаміну, день 7. На 7 день експерименту у групі мишей, які одержували атристамін, порівняно з тваринами контрольної групи продовжують змінюватись показники депресивності, що вказує на подальше посилення антидепресивної дії досліджуваної сполуки. Так, загальний час іммобільності тварин був меншим на $30,2\%$ ($p < 0,05$), латентний період першого зависання подовжився на $88,2\%$ ($p < 0,01$), а середня тривалість одного епізоду іммобільності скоротилась на $43,5\%$ ($p < 0,01$).

Таким чином, на сьому добу експерименту всі основні маркери антидепресивної дії тесту підвищування за хвіст (загальний час іммобільності, латентний період першого зависання та середня тривалість одного епізоду) у групі тварин, які одержували атристамін, достовірно відрізнялись від таких у групі інтактного контролю.

Група атристаміну, дні 10 та 14. На 10 та 14 дні експерименту результати тесту підвищування за хвіст у групі атристаміну підтверджують

подальше посилення антидепресивного ефекту досліджуваної сполуки (табл., рис. 2). Антидепресивна активність була на рівні $38,4\%$ та $37,7\%$ відповідно. Але можна констатувати, що динаміка змін показників антидепресивної дії атристаміну на другому тижні експерименту несуттєва, тобто до десятої доби експерименту ефект речовини сягнув свого максимуму. Іншим важливим моментом у порівнянні результатів дослідів на 10 та 14 день є відсутність негативної динаміки показників у тесті підвищування за хвіст.

Таким чином, за результатами експерименту показано, що антидепресивний ефект атристаміну після одноразового введення не є стабільним внаслідок впливу фармакокінетичних або фармакогенетичних чинників, враховуючи результати попередніх досліджень [9], продовжує посилюватись і до четвертої доби за загальним часом іммобільності і латентним періодом першого зависання сягає достовірного рівня, а на сьому добу виходить на максимальний рівень за усіма показниками і залишається таким надалі. Слід зауважити, що динаміка розвитку антидепресивного ефекту простежується не за рахунок зміни абсолютних показників тесту підвищування за хвіст у тварин групи атристаміну, а при зіставленні з даними мишей групи інтактного контролю (рис. 2). Аналогічна ситуація спостерігалась у плавальному тесті Порсолта при дослідженні церебропротекторної дії атристаміну на моделі ЧМТ у щурів [5], а саме загальний час пасивного плавання щурів у повторному досліді у групі атристаміну залишився на тому

самому рівні, тоді як тварини групи інтактного контролю значно додали (+40,0 %) у цьому показнику. Більш того, відсутність негативної динаміки показників тварин групи атристаміну при багаторазовому введенні у тесті підвищення за хвіст у повторних дослідах (рис. 2) може свідчити на користь стрепротекторних властивостей сполуки, які за сукупністю доведених для даної молекули активностей є цілком логічними, але не були досліджені в експерименті.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено динаміку розвитку антидепресивного ефекту атристаміну при багаторазовому введенні впродовж 14 днів з контрольним вимірюванням показників депресивності тварин у тесті підвищення за хвіст на 1, 4, 7, 10 та 14 день.

2. У повторних дослідах спостерігаються достовірне збільшення часу іммобільності інтакт-

них тварин, зменшення латентного періоду першого зависання та подовження середньої тривалості одного епізоду іммобільності, що може трактуватись як прояв звикання.

3. Показано, що у групі тварин, які одержували атристамін, після одноразового введення не спостерігаються достовірні зміни основних маркерів антидепресивної дії, що можна пояснити впливом фармакокінетичних або фармакогенетичних чинників.

4. Аналіз результатів дослідження у подальші періоди експерименту показав, що антидепресивний ефект атристаміну сягає достовірного рівня на четверту добу і продовжує посилюватись, а на сьому добу виходить на максимальний рівень за усіма показниками тесту підвищення за хвіст і залишається таким надалі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

- 2-Метил-3-фениламинометилхинолін-4-он – потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С. Ю. Штрыголь, В. А. Зубков, И. Н. Подольский, И. С. Гриценко // Экспериментальная и клиническая фармакол. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7-9.
- Podolsky, I. M. The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R,R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones *in vivo* / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol', V. O. Zubkov // Saudi Pharmac. J. – 2018. – Vol. 26, Issue 1. – P. 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>
- Скринінгові дослідження 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів як потенційних психотропних засобів / С. Ю. Штрыголь, В. О. Зубков, І. С. Гриценко та ін. // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 35-38.
- Подольський, І. М. Дозозалежність ефектів перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-(феніламінометил)-1Н-хінолін-4-ону / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, № 4. – С. 46-51. <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1408>
- Podolsky, I. M. Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats / I. M. Podolsky, S. Yu. Shtrygol' // J. of Chemical and Pharmac. Res. – 2015. – Vol. 7, Issue 4. – P. 518-524.
- Антигіпоксична активність 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону – перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, В. Ф. Осташко, Н. В. Бездітко // Укр. біофармац. журн. – 2013. – № 2 (25). – С. 46-49.
- Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії. Пат. UA 102900 на винахід, МПК (2013.01) А61К 31/47 (2006.01), С07D 215/233 (2006.01), С07D 215/12 (2006.01), А61Р 25/00, А61Р 25/32 (2006.01) / Штрыголь С. Ю., Подольський І. М., Зубков В. О., Гриценко І. С. – № а 2011 13575; заявл.: 18.11.2011; опубл.: 27.08.2013. – Бюл. № 16. – 4 с.
- Podolsky, I. The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one / I. Podolsky, S. Shtrygol' // The Pharma Innovation J. – 2017. – Vol. 6, Issue 8 (C). – P. 156-160.
- Подольський, І. М. Варіативність впливу атристаміну та іміпраміну на депресивну поведінку мишей в аспекті циркаданих чинників / І. М. Подольський, С. Ю. Штрыголь, В. В. Цивунін // Клінічна фармація. – 2018. – Т. 22, № 4 – С. 34-41. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1471>
- Rapid-Acting Antidepressants / J. M. Witkin, D. E. Knutson, G. J. Rodriguez, S. Shi // Current Pharmac. Design. – 2018. – Issue 24. – P. 1-8. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
- Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults / J. Read, A. Gee, J. Diggle, H. Butler // Addictive Behaviors. – 2019. – Vol. 88. – P. 82-85. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.021>
- Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official J. of the European Communities. – 2010. – L 276. – P. 33-79.
- Deacon, R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments / R. M. Deacon // Nature Protocols. – 2006. – Vol. 1(2). – P. 936-946. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.120>
- 3-Диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он – эффективный реагент в синтезе 3-аминометилзамещенных хинолонов / В. А. Зубков, И. С. Гриценко, С. Г. Таран та ін. // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2005. – Т. 3, № 2 (10). – С. 23-27.
- The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice / L. Steru, R. Chermat, B. Thierry, P. Simon // Psychopharmacol. (Berl). – 1985. – Vol. 85. – P. 367-370.
- Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2006. – 312 с.
- Quantitative traits for the tail suspension test: Automation, optimization, and BXD RI mapping / H. V. Lad, L. Liu, J. L. Payá-Cano et al. // Mammalian Genome. – 2007. – Vol. 18, Issue 6-7. – P. 482-491. <https://doi.org/10.1007/s00335-007-9029-1>
- Dynamically Timed Stimulation of Corticolimbic Circuitry Activates a Stress-Compensatory Pathway / D. Carlson, L. K. David, N. M. Gallagher et al. // Biol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 82, Issue 12. – P. 904-913. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.008>

19. Castagné, V. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse / V. Castagné, R. D. Porsolt, P. Moser // *Eur. J. of Pharmacol.* – 2009. – Vol. 616, Issue 1. – P. 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.018>

References

1. Shtrygol', S. Iu., Zubkov, V. A., Podol'skiĭ, I. N., Gritsenko, I.S. (2012). *Eksperymental'naiia i klinicheskaia farmakologija*, 75 (4), 7-9.
2. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu., Zubkov, V. O. (2018). The psycho- and neurotropic profiling of novel 3-(N-R',R'-aminomethyl)-2-methyl-1H-quinolin-4-ones in vivo. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26 (1), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.10.005>
3. Shtrygol', S. Ju., Zubkov, V. O., Gritsenko, I. S., Podolsky, I. M., Shatilov, O. V. (2010). *Klinična farmaciâ*, 14 (1), 35-38.
4. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu. (2016). *Klinična farmaciâ*, 20 (4), 46-51. <https://doi.org/10.24959/cphj.16.1408>
5. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu. (2015). Neuroprotective activity of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one in experimental traumatic brain injury in rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (4), 518-524.
6. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu., Ostashko, V. F., Bezditko, N. V. (2013). *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 2 (25), 46-49.
7. Shtrygol', S. Yu., Podolsky, I. M., Zubkov, V. O., Gritsenko, I.S. (2013). Zastosuvannia 2-metyl-3-fenilaminometylkhinolin-4-onu yak zasobu antyhipoksychnoi, aktoprotekornoï ta antyalkoholnoi dii. *Patent UA 102900 na vynakhid, MPK (2013.01) A61K 31/47 (2006.01), C07D 215/233 (2006.01), C07D 215/12 (2006.01), A61P 25/00, A61P 25/32 (2006.01)*. № a 2011 13575; declared 18.11.2011; published 27.08.2013, № 16, 4.
8. Podolsky, I., Shtrygol', S. (2017). The analgesic properties of a promising antidepressant – 2-methyl-3-(phenylaminomethyl)-1H-quinolin-4-one. *The Pharma Innovation Journal*, 6 (8C), 156-160.
9. Podolsky, I. M., Shtrygol', S. Yu., Tsyvunin, V. V. (2018). *Klinična farmaciâ*, 22 (4), 34-41. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1471>
10. Witkin, J. M., Knutson, D. E., Rodriguez, G. J., Shi, S. (2018). Rapid-Acting Antidepressants. *Current Pharmaceutical Design*, 24, 1-8. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180730104707>
11. Read, J., Gee, A., Diggle, J., Butler, H. (2019). Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults. *Addictive Behaviors*, 88, 82-85. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.021>
12. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). *Official Journal of the European Communities*, L 276, 33-79.
13. Deacon, R. M. (2006). Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments. *Nature Protocols*, 1(2), 936-946. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.120>
14. Zubkov, V. A., Gritsenko, I. S., Taran, S. G., Podolsky, I. N., Kamenetska, O. L. (2005). *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 3(2), 23-27.
15. Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 85, 367-370.
16. Rebrova, O. Yu. (2006). Statisticheskiy analiz meditsinskih danniyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moscow: Mediasfera, 312.
17. Lad, H. V., Liu, L., Payá-Cano, J. L., Fernandes, C., Schalkwyk, L. C. (2007). Quantitative traits for the tail suspension test: Automation, optimization, and BXD RI mapping. *Mammalian Genome*, 18(6-7), 482-491. <https://doi.org/10.1007/s00335-007-9029-1>
18. Carlson, D., David, L. K., Gallagher, N. M., Vu, M.-A. T., Shirley, M., ..., Dzirasa, K. (2017). Dynamically Timed Stimulation of Corticolimbic Circuitry Activates a Stress-Compensatory Pathway. *Biological Psychiatry*, 82(12), 904-913. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.008>
19. Castagné, V., Porsolt, R. D., Moser, P. (2009). Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *European Journal of Pharmacology*, 616(1), P. 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.018>

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Подольський І. М., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри медичної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>)

Podolsky I. M., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Medicinal Chemistry Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>)

Подольский И. Н., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, кафедра медичної хімії, тел. +380572679204. E-mail: medchem@nuph.edu.ua

Mailing address: 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine, National University of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry, +380572679204. E-mail: medchem@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, Национальный фармацевтический университет, кафедра медицинской химии. тел. +380572679204. E-mail: medchem@nuph.edu.ua

УДК 615.453.42:615.322:615.214.24

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1489>**О. С. Кухтенко, Л. В. Галузінська**

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ «СЕДОСТЕН»

Різні соціально-психологічні та біологічні фактори призводять до проявів розладу центральної нервової системи. Використання для корекції легких розладів ЦНС лікарських препаратів хімічної природи підвищує ризик виникнення побічних дій. Тому доцільнішим у цьому випадку є застосування лікарських засобів рослинного походження, що здатні м'яко впливати на організм.

Метою даної роботи було дослідження седативної дії нового комбінованого екстракту «Седостен», створеного на кафедрі промислової фармації НФаУ, який включає в себе комплекс екстрактів наступної рослинної сировини: коренів валеріани, трави кропиви собачої, суплідь хмелю та коренів півонії.

Матеріали та методи. Вивчення седативної дії екстракту «Седостен» та препарату порівняння капсул «Фітосед» проводили за допомогою методу «відкритого поля» з використанням 25 білих щурів масою 180-200 г.

Результати та їх обговорення. Найвищу загальну седативну активність було відмічено при введенні тваринам екстракту «Седостен» у дозі 100 мг/кг. За ефективністю це дозування перевищувало за седативною дією референс-капсули «Фітосед» у терапевтичній дозі 100 мг/кг на 13 %. «Седостен» у дозі 100 мг/кг відносно групи інтактного контролю достовірно знижував рухову активність у 1,7 рази, орієнтовно-дослідницьку реакцію – в 1,6 рази та повністю знижував емоційну реактивність.

Висновки. Таким чином, «Седостен» у дозі 100 мг/кг проявляє значущу на рівні 46,4 % седативну дію в дозі 100 мг/кг та перевищує седативний ефект дози 25 мг/кг, який складає 21,9 %, в 2,1 рази, дози 50 мг/кг, який складає 35,3 %, в 1,3 рази, а седативний ефект капсул «Фітосед» у дозі 100 мг/кг (33,3 %) – у 1,4 рази.

Ключові слова: рослинні лікарські засоби; седативна дія; екстракт «Седостен»; тест «відкрите поле»

О. S. Kukhtenko, L. V. Galuzinska*National University of Pharmacy*

The study of the sedative effect of “Sedosten” extract

Various socio-psychological and biological factors lead to manifestations of the central nervous system disorders. The use of drugs of chemical origin for correction of the CNS disorders increases the risk of side effects. Therefore, it is more appropriate in this case to use herbal medicines, which are able to gently affect the body.

Aim. To study the sedative effect of a new combined extract of “Sedosten” created at the Department of Industrial Pharmacy of the National University of Pharmacy (NPhU); it includes a complex of extracts of the following plant raw material: valerian roots, motherwort herb, horseradish herb and peony roots.

Materials and methods. The study of the sedative effect of “Sedosten” extract and the reference drug – “Phytosed” capsules was performed using the “open field” test on 25 white rats weighing 180-200 g.

Results. The highest overall sedative activity was observed when administering “Sedosten” extract in the dose of 100 mg/kg to the animals. By efficiency this dose exceeded the sedative effect of the reference drug – “Phytosed” capsules in the therapeutic dose of 100 mg/kg by 13 %. “Sedosten” in the dose of 100 mg/kg in relation to the intact control group significantly reduced the motor activity by 1.7 times, the orienting research response by 1.6 times, and completely reduced the emotional reactivity.

Conclusions. Thus, “Sedosten” in the dose of 100 mg/kg exhibits a significant sedation effect at the level of 46.4 % and exceeds the sedative dose of 25 mg/kg, which is 21.9 %, by 2.1 times, in the dose of 50 mg/kg, which is 35.3 %, by 1.3 times and the sedative effect of “Phytosed” capsules in the dose of 100 mg/kg (33.3 %) by 1.4 times.

Key words: herbal medicines; sedative action; “Sedosten” extract; “open field” test

А. С. Кухтенко, Л. В. Галузинская*Национальный фармацевтический университет*

Исследование седативного действия экстракта «Седостен»

Различные социально-психологические и биологические факторы приводят к проявлениям расстройства центральной нервной системы. Использование для коррекции легких расстройств ЦНС лекарственных препаратов химической природы повышает риск возникновения побочных действий. Поэтому целесообразнее в этом случае является применение лекарственных средств растительного происхождения, которые способны мягко воздействовать на организм.

Целью данной работы было исследование седативного действия нового комбинированного экстракта «Седостен», созданного на кафедре промышленной фармации НФаУ, который включает в себя комплекс экстрактов следующего растительного сырья: корней валерианы, травы пустырника, соплодий хмеля и корней пиона.

Материалы и методы. Изучение седативного действия экстракта «Седостен» и препарата сравнения капсул «Фитосед» проводили с помощью метода «открытого поля» с использованием 25 белых крыс массой 180-200 г.

Результаты и их обсуждение. Самую высокую общую седативную активность было отмечено при введении животным экстракта «Седостен» в дозе 100 мг/кг. По эффективности эта дозировка превышала по седатив-

ному действию референс-капсулы «Фитосед» в терапевтической дозе 100 мг/кг на 13 %. «Седостен» в дозе 100 мг/кг в отношении группы интактного контроля достоверно снижал двигательную активность в 1,7 раза, ориентировочно-исследовательскую реакцию – в 1,6 раза и полностью снижал эмоциональную реактивность.

Выводы. Таким образом, «Седостен» в дозе 100 мг/кг проявляет значимое на уровне 46,4 % седативное действие в дозе 100 мг/кг и превышает седативный эффект дозы 25 мг/кг, который составляет 21,9 %, в 2,1 раза, в дозе 50 мг/кг, который составляет 35,3 %, в 1,3 раза, седативный эффект капсул «Фитосед» в дозе 100 мг/кг (33,3 %) – в 1,4 раза.

Ключевые слова: растительные лекарственные средства; седативное действие; экстракт «Седостен»; тест «открытое поле»

Різні соціально-психологічні та біологічні фактори, такі як бурхливий розвиток інформаційних технологій, несприятлива соціальна обстановка, умови підвищеного нервового напруження праці у осіб найрізноманітніших професій, хронічна втома, екологічні проблеми – все це призводить до проявів розладу центральної нервової системи (ЦНС). У результаті супутниками сучасної людини стають головний біль, безсоння, підвищена втомлюваність, емоційна лабільність, зниження розумової та фізичної працездатності. Якщо не корегувати цей стан, то існує висока вірогідність його переростання в серйозні неврологічні та психоматичні захворювання [1-3]. Використання для корекції легких розладів ЦНС лікарських препаратів хімічної природи підвищує ризик виникнення побічних дій. Тому доцільнішим у цьому випадку є застосування лікарських засобів рослинного походження, що здатні м'яко впливати на організм. Одночасно згідно з даними ВООЗ перевагу фітозасобам надають до 80 % населення планети, так як їх можна застосовувати впродовж тривалого часу без ризику виникнення небажаних дій, вони прості у використанні та дозуванні [3, 4]. Враховуючи всі переваги, сьогодні відзначається зростання попиту населення на седативні засоби рослинного походження. Отже, пошук нових рослинних субстанцій для створення на їх основі ефективних седативних засобів є актуальним та перспективним.

Метою даної роботи було дослідження седативної дії нового комбінованого екстракту «Седостен», створеного на кафедрі промислової фармації НФаУ, який включає в себе комплекс екстрактів наступної рослинної сировини: коренів валеріани, трави кропиви собачої, суплідь хмелю та коренів півонії [5, 6]. Проведені маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України підтвердили актуальність розробки даного препарату [7].

Матеріали та методи

Вивчення седативної дії екстракту «Седостен» та препарату порівняння капсул «Фітосед» проводили за допомогою методу «відкритого поля» з використанням 25 білих щурів масою 180-200 г. У ході експерименту щурів утримували на стандартному харчовому раціоні віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національно-

го фармацевтичного університету відповідно до встановлених норм. Дослідження проводились з дотриманням гуманного поводження з тваринами у відповідності до правил «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують в експерименті та інших наукових цілях» (м. Страсбург, 1986) [8].

Для відтворення експерименту тварини були поділені на 5 груп: 1 група – інтактні тварини; 2 група – тварини, яким вводили екстракт «Седостен» у дозі 25 мг/кг; 3 група – тварини, яким вводили екстракт «Седостен» у дозі 50 мг/кг; 4 група – тварини, яким вводили екстракт «Седостен» у дозі 100 мг/кг; 5 група – тварини, яким вводили препарат порівняння «Фітосед» (виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка») в дозі 100 мг/кг.

Після закінчення введення препаратів через зазначений період часу проводили тест «відкрите поле»: оцінювали поведінку тварин за загальноприйнятими поведінковими актами: рухова активність, орієнтовно-дослідницька реакція та емоційна реактивність. З метою інтегральної оцінки поведінкових реакцій підраховували суму всіх активностей. За 90 хвилин до тестування тварин поміщали в тиху, слабо освітлену кімнату. Установка «ВП» являє собою квадратний майданчик розмірами 80 × 80 см, обмежений бортами висотою 60 см. Майданчик розділений розміткою на 25 рівних квадратів, на перетині яких 16 отворів $d = 3$ см, а також виділена центральна зона поля, освітленість майданчика – 90 Лк. При тестуванні тварину поміщали в центр поля. Реєстрували такі параметри: горизонтальна рухова активність (пересічені сегменти), вертикальна рухова активність (кількість стійок), обстежені нірки, число актів короткочасного грумінгу і фекальних болюсів. Час спостереження за твариною – 3 хвилини [8].

Результати та їх обговорення

Седативну дію оцінювали за здатністю досліджуваного екстракту змінювати рухову активність, орієнтовно-дослідницьку та емоційну реактивність у тварин у порівнянні зі щурами групи інтактного контролю. Результати експерименту наведені в таблиці.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що екстракт «Седостен» проявив чітку дозозалежну седативну дію. Так, седативна актив-

Таблиця

Седативна дія екстракту «Седостен» на моделі «відкритого поля» на щурах (n=5)

Показники	Інтактний контроль	Капсули «Фітосед», 108 мг/кг	Екстракт «Седостен»		
			25 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
Рухова активність					
Кількість перетинів	16,00±0,84	9,40±1,08*	12,40±0,93*	10,20±2,99*	9,6±1,86*
Орієнтовно-дослідницька реакція					
Кількість стійок	7,40±1,25	5,00±0,71*	5,30±0,95*	5,40±0,57*	4,2±0,97*
Кількість заглядань у нірки	3,60±0,51	3,80±0,74	3,50±1,15	2,40±0,63	2,6±0,81
Сума активностей	11,00±1,76	8,80±1,45	9,80±2,20	7,80±1,20	6,8±1,78*
Емоційна реактивність					
Кількість дефекацій	1,00±0,00	1,00±0,00	0,60±0,25*	1,80±0,37	0,00±0,00
Кількість уринацій	1,40±0,25	0,60±0,25*	0,60±0,25*	0,00±0,00	0,00±0,00
Кількість умивань	1,20±0,37	0,60±0,25	0,50±0,29	0,00±0,00	0,00±0,00
Сума активностей	3,60±0,62	2,20±0,50	1,70±0,79*	1,80±0,37*	0,00±0,00
Інтегральний показник					
Сума всіх активностей	30,60±3,22	20,40±3,03*	23,90±3,92	19,80±4,56*	16,40±3,64*
Седативна дія, %	–	33,3	21,9	35,3	46,4

Примітка. * – відхилення показника достовірне по відношенню до групи інтактного контролю ($P \leq 0,05$).

ність досліджуваного екстракту була найменшою при введенні дози 25 мг/кг та значно (на 25 %) підвищилась при введенні дози 100 мг/кг.

Так, у дозі 25 мг/кг розроблений екстракт знижує відносно групи інтактного контролю достовірно рухову активність у 1,3 рази, тенденційно орієнтовно-дослідницьку реакцію – в 1,1 рази та достовірно емоційну реактивність – у 2,1 рази (табл.). Підвищення дози до 50 мг/кг дещо вираженіше впливало на організм тварин: рухова активність достовірно зменшилась у 1,6 рази, орієнтовно-дослідницька реакція – в 1,5 рази та достовірно емоційна реактивність – у 2 рази.

Найвищу загальну седативну активність було відмічено при введенні тваринам екстракту «Седостен» у дозі 100 мг/кг. За ефективністю це дозування перевищувало за седативною дією референс-капсули «Фітосед» у терапевтичній

дозі 100 мг/кг на 13 % (табл.). «Седостен» у дозі 100 мг/кг відносно групи інтактного контролю достовірно знижував рухову активність у 1,7 рази, орієнтовно-дослідницьку реакцію – в 1,6 рази та повністю знижував емоційну реактивність (табл.).

ВИСНОВКИ

Таким чином, «Седостен» у дозі 100 мг/кг проявляє значущу на рівні 46,4 % седативну дію в дозі 100 мг/кг та перевищує седативний ефект дози 25 мг/кг, який складає 21,9 %, в 2,1 рази, дози 50 мг/кг, який складає 35,3 % – в 1,3 рази, а седативний ефект капсул «Фітосед» у дозі 100 мг/кг (33,3 %) – у 1,4 рази. Потрібно відмітити, що «Седостен» у дозі 50 мг/кг та капсули «Фітосед» у дозі 100 мг/кг проявили однакову седативну дію (35,3 та 33,3 % відповідно).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Воробьева, О. В. Применение комбинированных растительных препаратов при тревожных расстройствах / О. В. Воробьева, Е. С. Акарачкова // Фарматека. – 2007. – № 7. – С. 47–50.
2. Шпичак, О. С. Экспериментальне обґрунтування використання капсул «Апісед» як седативного лікарського засобу в період відновлення працездатності спортсменів / О. С. Шпичак, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал // Укр. біофармац. журн. – 2012. – № 5-6. – С. 78–82.
3. Фітохімічне вивчення рідкого екстракту трави кропиви собачої та дослідження його психотропної активності / Є. А. Романенко, О. М. Кошовий, А. М. Комісаренко, С. Ю. Штриголь // Зб. наук. праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24 (5). – С. 212–218.
4. Ушкалова, А. В. Эффективность и безопасность антидепрессивных и седативных средств растительного происхождения / А. В. Ушкалова, Т. С. Илларионова // Фарматека. – 2007. – № 20. – С. 10–14.
5. Кухтенко, О. С. Актуальність розробки препаратів седативної дії на основі рослинної сировини / О. С. Кухтенко, Є. В. Гладух // Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии : матеріали IV наук.-практ. конф. за міжнар. участю (Харків, 16–17 жовтня 2014 р.). – Х., 2014. – С. 183.
6. Kukhtenko, O. S. Development of technology of sedative action extract obtaining / O. S. Kukhtenko, Ie. V. Gladukh // Вестник ЮКМА «Хабаршысы». – 2018. – № 4 (84). – С. 9–12.

7. Кухтенко, О. С. Маркетингові дослідження сучасного ринку седативних лікарських засобів / О. С. Кухтенко, Є. В. Гладух, А. С. Немченко // East European Sci. J. – 2018. – № 7 (35). – С. 58–62.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 578 с.

References

1. Vorobeva, O. V., Akarachkova, E. S. (2007). *Farmateka*, 7, 47–50.
2. Shpychak, O. S., Yakovleva, L. V., Shapoval, O. M. (2012). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 5-6, 78–82
3. Romanenko, Ye. A., Koshovyi, O. M., Komisarenko, A. M., Shtryhol, S. Yu. (2015). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P. L. Shupyka*, 24(5), 212–218.
4. Ushkalova, A. V., Illarionova, T. S. (2007). *Farmateka*, 20, 10–14.
5. Kukhtenko, O. S., Hladukh, Ye. V. (2014). *Sovremennye dostyazheniya farmatsevticheskoi tekhnolohyy y byotekhnolohyy: Materialy IV nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu (16–17 zhovtnia 2014)*. Kharkiv, 183.
6. Kukhtenko, O. S., Hladukh, Ye. V. (2018) Development of technology of sedative action extract obtaining. *Vestnik YuKMA «Habarshyisyi»*, 4(84), 9–12.
7. Kuhtenko, O. S., Hladukh Ye. V., Nemchenko, A. S. (2018). *East European Science Journal*, 7(35), 58–62
8. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv metodychni rekomendatsii*. Kyiv: Avitsena, 578.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Кухтенко О. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент, проректор з науково-педагогічної (виховної) роботи, Національний фармацевтичний університет. E-mail: kukhtenk@gmail.com

Kukhtenko O. S., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor, vice-rector for scientific and pedagogical (education) work, National University of Pharmacy. E-mail: kukhtenk@gmail.com

Кухтенко А. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент, проректор по научно-педагогической (воспитательной) работе, Национальный фармацевтический университет. E-mail: kukhtenk@gmail.com

Галузінська Л. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: ljubvgaluzinskaja@ukr.net

Galuzinska L. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy. E-mail: ljubvgaluzinskaja@ukr.net

Галузінская Л. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: ljubvgaluzinskaja@ukr.net

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, кафедра біологічної хімії НФаУ. Тел. +380577063099.

E-mail: biochem@nuph.edu.ua

Mailing address: 53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine, National University of Pharmacy, Department of Biological Chemistry, +380577063099, e-mail: biochem@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53, кафедра биологической химии НФаУ. Тел. +380577063099.

E-mail: biochem@nuph.edu.ua

UDC (547.304.2:546.284):615.281.9

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1484>**A. I. Doroshenko, O. B. Balko*, Ye. P. Voronin**, A. M. Doroshenko, G. V. Zaychenko**

Bogomolets National Medical University

Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine*

Chuiko Institute of Surface Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine**

THE *IN VITRO* ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF HIGHLY DISPERSED SILICA AND POLYHEXAMETHYLENE GUANIDINE HYDROCHLORIDE COMPOSITE FOR TREATING LOCAL INFECTIONS

Antimicrobial drug resistance (ADR) is an urgent global problem for all countries; it has a negative effect on the treatment outcome of patients. The problem can be solved by creating and introducing new antimicrobial compounds and complex drugs. Development of the combined antimicrobial agent which would show the expressed antimicrobial action and sorption properties remains relevant. Polyhexamethylenguanidine hydrochloride (PHMG-HC), being a high-molecular cationic surfactant of the guanidine group, was chosen as an antimicrobial component.

Aim. To determine the antimicrobial activity of highly dispersed silica (HDS), a composite (code name CMU-211) of HDS and PHMG-HC, and PHMG-HC polymer solution.

Materials and methods. 5% suspension of HDS modified by PHMG-HC polymer, 5 % suspension of HDS and 20 % aqueous solution of polyhexamethylenguanidine hydrochloride were used in the work. The antimicrobial activity of substances was studied using test-strains of such microorganisms as *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Candida albicans*.

Results. The composite HDS/PHMG-HC has been shown to have a high activity against *C. albicans* and *S. aureus* with the minimum inhibitory concentration (MIC) of ~10 µg/mL (calculated with reference to HDS/PHMG-HC), as well as the marked effect against *E. coli* (MIC of ~20 µg/mL), *S. enterica* (MIC of MIC ~40 µg/mL) and *P. aeruginosa* (MIC ~40 µg/mL). The relatively low activity of CMU-211 was reported against *K. pneumoniae* (MIC ~ 80 µg/mL). The activity of the composite HDS/PHMG-HC was similar to those of PHMG-HC.

Conclusions. The composite HDS/PHMG-HC developed exhibits the marked antibacterial activity against gram-positive, gram-negative microorganisms, as well as *C. albicans*.

Key words: antibacterial activity; antibiotic resistance; antifungal action; polyhexamethylenguanidine hydrochloride; silica nanoparticles

A. I. Дорошенко, О. Б. Балко*, Є. П. Воронін, А. М. Дорошенко, Г. В. Зайченко**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України*

Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України**

Антимікробна активність *in vitro* нанодисперсного кремнезему і композиту полігексаметиленгуанідину гідрохлориду для лікування місцевих інфекцій

Резистентність до антимікробних препаратів є актуальною проблемою для всіх країн світу, що негативно впливає на результати лікування хворих. Вирішити поставлену проблему можна шляхом створення та впровадження нових антимікробних сполук та комплексних лікарських засобів. Актуальним залишається розробка комбінованого антимікробного засобу, який би проявляв виражену антимікробну дію та сорбційні властивості. В якості антимікробного компоненту було обрано полігексаметиленгуанідину гідрохлорид (ПГМГ-ГХ), що є високомолекулярною катіонною поверхнево-активною речовиною групи гуанідинів.

Мета. Визначити антимікробну активність суспензії нанодисперсного кремнезему (НДК), композиту НДК та ПГМГ-ГХ і розчину полімера ПГМГ-ГХ.

Матеріали та методи. В роботі була використана 5 % суспензія НДК, модифікована полімером ПГМГ-ГХ; 5 % суспензія НДК та 20 % водний розчин полігексаметиленгуанідину гідрохлориду. Дослідження антимікробної активності речовин проводили на мікроорганізмах: *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Salmonella enterica*; *Klebsiella pneumoniae*; *Candida albicans*.

Результати. Композит НДК/ПГМГ-ГХ має високу активність проти *C. albicans* і *S. aureus* з МІК ~10 мкг/мл (у перерахунку на ПГМГ-ГХ) і виражену активність проти *E. coli* (МІК ~20 мкг/мл), *S. enterica* (МІК ~40 мкг/мл) і *P. aeruginosa* (МІК ~40 мкг/мл). Відносно низьку активність композит НДК/ПГМГ-ГХ проявив щодо *K. pneumoniae* (МІК ~80 мкг/мл). Активність композиту НДК/ПГМГ-ГХ була подібна до такої ж у ПГМГ-ГХ.

Висновки. Розроблений композит НДК/ПГМГ-ГХ проявляє виражену антибактеріальну дію щодо грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів, а також *C. albicans*.

Ключові слова: антибактеріальна активність; антибіотикорезистентність; протигрибкова активність; полігексаметиленгуанідину гідрохлорид; наночастинки кремнезему

А. И. Дорошенко, А. Б. Балко*, Е. Ф. Воронин**, А. М. Дорошенко, А. В. Зайченко

Національний медичинський університет імені А. А. Богомольця

Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України*

Інститут хімії поверхності імені А. А. Чуйко НАН України**

Противомикробная активность *in vitro* нанодисперсного кремнезема и композита полигексаметиленгуанидина гидрохлорида для лечения местных инфекций

Резистентность к антимикробным препаратам является актуальной проблемой для всего мира, которая негативно влияет на результаты лечения больных. Решить поставленную проблему можно путем создания и внедрения новых антимикробных соединений и комплексных лекарственных средств. Актуальным остается разработка комбинированного антимикробного средства, которое бы проявляло выраженное антимикробное действие и сорбционные свойства. В качестве противомикробного компонента был избран полигексаметиленгуанидина гидрохлорид (ПГМГ-ГХ), который является высокомолекулярным катионным поверхностно-активным веществом группы гуанидина.

Цель. Определить противомикробную активность суспензии нанодисперсного кремнезема (НДК), композита НДК и ПГМГ-ГХ и раствора полимера ПГМГ-ГХ.

Материалы и методы. В работе были использованы 5 % суспензия НДК, модифицированная полимером ПГМГ-ГХ; 5 % суспензия НДК и 20 % водный раствор полигексаметиленгуанидина гидрохлорида. Исследование антимикробной активности веществ проводили на микроорганизмах: *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Salmonella enterica*; *Klebsiella pneumoniae*; *Candida albicans*.

Результаты. Композит НДК/ПГМГ-ГХ обладает высокой активностью против *C. albicans* и *S. aureus* с МИК ~10 мкг/мл (в пересчете на ПГМГ-ГХ) и выраженной активностью против *E. coli* (МИС ~20 мкг/мл), *S. enterica* (МИС ~40 мкг/мл) и *P. aeruginosa* (МИС ~40 мкг/мл). Относительно низкую активность композит НДК/ПГМГ-ГХ проявил к *K. pneumoniae* (МИС ~80 мкг/мл). Активность композита НДК/ПГМГ-ГХ была сходна с таковой у ПГМГ-ГХ.

Выводы. Разработанный композит НДК/ПГМГ-ГХ проявляет выраженное антибактериальное действие по отношению к грамположительным, грамотрицательным микроорганизмам, а также *C. albicans*.

Ключевые слова: антибактериальная активность; антибиотикорезистентность; противогрибковая активность; полигексаметиленгуанидина гидрохлорид; наночастицы кремнезема

Antimicrobial drug resistance (ADR) is an urgent global problem for all countries; it has a negative effect on the treatment outcome of patients. Currently, ADR is going beyond purely medical issues and becoming of great social and economic importance [1].

Staphylococcus aureus plays a leading role in development of nosocomial pyoinflammatory infections and, recently, there is an increase in its resistance to great part of antimicrobial drugs (AMD) used in clinical practice [2]. Furthermore, this prevalence of resistance has significant variations in different countries [3].

There is also an increase in AMD resistance of *Escherichia coli* strains [4], which are the leading cause of nosocomial pyoinflammatory infections [3, 5]. Other problematic drug-resistant pathogens encountered today include *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, and *Candida albicans* [6].

The problem can be solved through development and implementation of novel antimicrobial compounds and combination drugs.

Cationic amphiphilic polymers, including polyhexamethylene guanidine hydrochloride (PHMG-HC), are among the promising antimicrobial agents for topical use [7]. Representatives of the polymeric guanidine family have a broad spectrum of activity against gram-positive, gram-negative bacteria, fungi, and yeast. PHMG-HC has received increasing attention in recent years since this compound can be developed as a highly effective disinfectant in

combination with other substances and it can be bound to the substrate material to create covalently bound, nonleaching antimicrobial surfaces [8].

The bactericidal effect of PHMG-HC is based on binding of positively charged disinfectant molecules to the cytosolic membrane and lipopolysaccharides or murein of the cell wall. Bacterial cell death caused by critical changes in the areas being in contact with a disinfectant is followed by the cell wall destruction and cell lysis [9, 10].

As for a sorbent, over the past 15 years the research on the properties of highly dispersed silica (HDS) has been conducted at the Pharmacology Department of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) together with Chuiko Institute of Surface Chemistry of the National Academy of Sciences (NAS) of Ukraine. The HDS suspension has been found to possess pronounced absorption properties and reduce the toxicity of xenobiotics with different mechanisms of toxic action and chemical structure [11].

The development of a combined antimicrobial agent with the marked antimicrobial activity and absorption properties represents the continued scientific cooperation between the Pharmacology Department of Bogomolets National Medical University and Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine. As a result of this cooperation, the composite of HDS+PHMG-HC have been developed.

The aim of the work was to determine the *in vitro* antimicrobial activity of highly dispersed silica (HDS, code name CMU-212), a composite (code

name CMU-211) of HDS + PHMG-HC, and PHMG-HC polymer solution as a reference against standard test-strains.

Materials and methods

Substances. The following substances were tested in the study:

- CMU-211, which is 5 % HDS suspension modified with PHMG-HC in the ratio of 200 mg of the polymer per 1 g of silica;
- CMU-212, which is 5 % HDS suspension;
- 1 % aqueous solution of PHMG-HC.

CMU-211 and CMU-212 were obtained at Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine. CMU-212 is 5 % stabilized suspension of highly dispersed silica (i.e., 5 g of SiO₂ in 100 g of the suspension). CMU-211 is also the same 5 % suspension of highly dispersed silica, which additionally contains PHMG-HC in the ratio of 5:1 (i.e. 5 g of SiO₂ and 1 g of PHMG-HC per 100 g of the suspension). In the ratio of 200 mg of PHMG-HC per 1 g of silica a monolayer of adsorbed polymer is formed.

Microbial strains used. To assess the antimicrobial activity of the substances tested the following microbial strains were used: *Escherichia coli* UCM B-906, *Staphylococcus aureus* UCM B-918, *Pseudomonas aeruginosa* UCM B-900, *Salmonella enterica* UCM B-921, *Klebsiella pneumonia* UCM B-920, and *Candida albicans* UCM Y-1918. These strains were obtained from the Ukrainian Collection of Microorganisms (UCM) of D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the NAS of Ukraine. These microorganisms are the test strains to determine the antimicrobial activity of medicines [12].

Nutrient media. The LB liquid medium (Luria-Bertani broth, Merck, Germany) was used in preparation of the initial and working suspensions of microorganisms and test substances, as well as determination of the minimum inhibitory concentrations (MIC) of the test substances. The LB solid nutrient medium (Luria-Bertani medium, Merck, Germany) in Petri dishes was used to obtain twenty-four-hour cultures of microorganisms and determine the minimum bactericidal/fungicidal concentrations (MBC/MFC) when it was inoculated with aliquots of test and control suspensions.

The study of the antimicrobial activity of the test substances. For each species of microorganisms a line of 12 test-tubes was prepared. All test-tubes were filled with 0.5 ml of the LB medium. The first test-tube of each line was filled with 0.5 ml of the working solution of the corresponding substance (CMU-211, CMU-212 or PHMG-HC), and double serial dilutions were then prepared.

Twenty-four-hour cultures of microorganisms were obtained via cultivation on a slant solid LB medium at 37 °C for 18–24 h. Initial microbial suspensions with turbidity corresponding to 0.5 McFarland

standard (1.5×10⁸ CFU/ml) were prepared using 24-hour cultures. Working suspensions of microorganisms were obtained after dilution of the initial suspensions in the ratio of 1:5 (v/v).

After that 0.5 ml portions of each working suspension were transferred into test-tubes containing prepared double dilution of the corresponding test substance (CMU-211, CMU-212 or PHMG-HC). Therefore, the final volume of the solution in the experimental test-tubes was up to 1 mL. The titers of *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enterica*, and *K. pneumoniae* were 10⁷ CFU/mL, whereas the titer of *C. albicans* was 10⁶ CFU/ml, which corresponded to the experimental procedure requirements.

The effect of CMU-211 on microorganisms was studied using 15 mg/mL as the initial concentration which corresponded to 12.5 mg of HDS and 2.5 mg of PHMG-HC per 1 mL of the suspension. For CMU-212 the initial concentration was 12.5 mg/mL of A-300 HDS suspension. Ultimately, as the starting concentration of PHMG-HC 2.5 mg/mL was used.

As for CMU-211, the final concentrations of HDS and PHMG-HC in the last (12th) test-tube were 6.1 µg/mL and 1.22 µg/mL, respectively. For CMU-212 the final concentration of HDS was 6.1 µg/mL, whereas the final concentration of 1.22 µg/mL was used in the PHMG-HC series.

The experimental samples were compared with the negative controls of the microbial growth using the adjustments for suspension turbidity according to the negative controls of the substance purity. For each experimental series of test-tubes, the first concentration with no visible growth of microorganisms was determined. This concentration was denoted as the *minimum inhibitory (bacteriostatic) concentration* (MIC) of the corresponding substance with respect to a particular species of microorganisms.

The next step was to determine the *minimum bactericidal concentration* (MBC) of the substances. In this regard, 200 µL portions of the suspension taken from all experimental samples with no visible growth and from all control test-tubes were inoculated on Petri dishes with the solid LB medium. After uniform distribution of each suspension on the surface of agar and its drying plates were incubated at 37 °C for 24 h in a thermostat. Then in each area of the sample application colonies formed were counted, they indicated the number of viable microorganisms in the corresponding bacterial suspensions. This parameter was expressed as colony forming units (CFU). The minimum bactericidal (fungicidal) concentration of the corresponding substance in relation to the species of microorganisms studied was determined by the first concentration, in which the growth in the microbial suspension aliquots applied on the solid medium was less than 200 CFU. The above mentioned concentration for

Table

The antimicrobial activity of the composite of highly dispersed silica (HDS) and polyhexamethylene guanidine hydrochloride (PHMG-HC), as well as their components alone in relation to the test strains of microorganisms

Species of microorganisms	HDS and PHMG-HC (CMU-211)				PHMG-HC		HDS (CMU-212)
	MIC, µg/mL		MBC, µg/mL		MIC, µg/mL	MBC, µg/mL	MIC, µg/mL
	Substance	In relation to PHMG-HC	Substance	In relation to PHMG-HC	Substance	Substance	Substance
<i>Escherichia coli</i> UCM B-906	117.19	19.53	234.37	39.06	19.53	19.53	>12,500
<i>Staphylococcus aureus</i> UCM B-918	58.6	9.77	117.19	19.53	4.88	19.53	>12,500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> UCM B-900	234.37	39.06	468.76	78.13	39.06	78.13	>12,500
<i>Salmonella enterica</i> UCM B-921	234.37	39.06	234.37	39.06	19.53	19.53	>12,500
<i>Klebsiella pneumoniae</i> UCM B-920	468.76	78.13	468.76	78.13	39.06	39.06	>12,500
<i>Candida albicans</i> UCM Y-1918	58.6	9.77	117.19*	19.53*	4.88	9.77*	>12,500

Note. * The minimum fungicidal concentration (MFC) is denoted. HDS = highly dispersed silica; MIC = minimum inhibitory concentration; MBC = minimum bactericidal concentration; PHMG-HC = polyhexamethylene guanidine hydrochloride.

S. aureus, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enterica*, and *K. pneumoniae* were denoted as MBC. For *C. albicans*, the appropriate term 'minimum fungicidal concentration (MFC)' was used. The cultures from the positive and negative controls of growth were assessed on the presence of the confluent growth, and the cultures from the negative controls of the medium and purity of substances were assessed on the absence of the microbial growth. If these requirements for control samples were met, the experiment was considered to be conducted appropriately.

Results and discussion

The data obtained suggest that CMU-211, CMU-212 and PHMG-HC solution had different influence on the microorganisms tested (see Tab.).

The antimicrobial activity of CMU-211 (HDS suspension modified with PHMG-HC). MICs of CMU-211 against *S. aureus* and *C. albicans* were the lowest and were equal to 48.83/9.77 µg/mL. (Hereinafter, considering the content of CMU-211 the first figure denotes the actual concentration of HDS A-300 and the second figure stands for the actual concentration of PHMG-HC in the nutrient medium). However, MIC of CMU-211 against *E. coli* was slightly higher and in numerical terms was 97.66/19.53 µg/mL. Among other representatives of *Enterobacteriaceae* family *Escherichia* had the highest sensitivity to CMU-211.

However, to achieve MIC for *S. enterica* the concentration of CMU-211 needs to be two times higher (195.31/39.06 µg/mL). *K. pneumoniae* appeared to be the most resistant, and it was required at least 390.63/78.13 µg/mL of CMU-211 to inhibit its multiplication. *P. aeruginosa* was also characterized by high resistance to the substance since its MIC was the same as that of *S. enterica* and was equal to 195.31/39.06 µg/mL. Thus, CMU-211 had the most prominent inhibitory effect against *S. aureus* and *C. albicans*, while the weakest effect was on *K. pneumoniae* (see Tab.).

The assessment of MBCs showed that bacteriostatic concentration of CMU-211 against *S. enterica* and *K. pneumoniae* was also proved to be bactericidal. However, the concentrations of the substance had to be twice as high as MICs to ensure the bactericidal (fungicidal) effect on other microorganisms studied. Therefore, for CMU-211, the lowest MBCs/MFCs of 97.66/19.53 µg/mL were proven to be against *S. aureus* and *C. albicans*. On the other hand, the highest MBCs of 390.63/78.13 µg/mL were found for *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* (see Tab.).

The antimicrobial activity of CMU-212 (HDS suspension). The antimicrobial properties of CMU-212, a suspension of HDS A-300 and one of the components of CMU-211, were also studied. It was found that CMU-212 failed to show the antimicrobial effect on

all microorganisms tested. Application of this substance in the maximum concentration of 12.500 µg/mL did not cause growth retardation in the test strains of microorganisms in the liquid medium. Plating of microorganisms incubated with the whole range of the test concentrations in test-tubes on the solid medium proved their viability since they demonstrated a confluent growth on the surface. Hence, it was concluded that CMU-212 failed to show the antimicrobial activity against the test strains (see Tab.).

The antimicrobial activity of PHMG-HC. The data obtained showed that PHMG-HC solution had a high level of the antimicrobial activity against the test strains studied. The indicators of MIC for this substance appeared to be the lowest for *S. aureus* and *C. albicans* (4.88 µg/mL). *E. coli* and *S. enterica* were less sensitive to PHMG-HC and demonstrated no growth in the presence of 19.53 µg PHMG-HC per 1 mL. Among the representatives of the *Enterobacteriaceae* family used in the study *K. pneumoniae* showed the highest resistance since the bacteriostatic effect was obvious only when the concentration of PHMG-HC was 39.06 µg/mL. *P. aeruginosa* appeared to have the similar level of resistance. Therefore, PHMG-HC was the most active in inhibiting the growth of *E. coli* and *S. enterica*, but it was 8 times less effective against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* (see Tab.).

Summarizing the results of the antimicrobial activity assessment it should be noted that CMU-211 has a high activity against *C. albicans* and *S. aureus* and a marked effect on *E. coli* and *S. enterica*. The relatively low activity of CMU-211 was reported against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, however, the effect on *P. aeruginosa* was consistent with the activity of PHMG-HC applied alone.

According to the multiplicity of difference between MICs and MBCs/MFC for individual species of microorganisms the activity of the HDS + PHMG-HC composite (i.e. CMU-211) is similar to that of PHMG-HC (see Tab.). Thus, a twofold increase in the concentration of both substances converts the bacteriostatic/fungistatic effect against *P. aeruginosa* and *C. albicans* into a bactericidal and fungicidal effect, respectively. PHMG-HC demonstrated more promi-

nent growth-inhibiting effect against *S. aureus* (MIC of PHMG-HC was 4.88 µg/mL vs 9.77 µg/mL for CMU-211), but the MBC values were the same for both substances (19.53 µg/mL). The antimicrobial activity against *E. coli* was higher with PHMG-HC since the MBC/MIC ratio was equal to 1; however, the HDS+PHMG-HC composite gave the MBC/MIC ratio of 2. For other microorganisms, the MBC/MIC ratios were the same for both substances and were equal to 1.

As far as we know, no similar studies assessing the antimicrobial activity of the HDS + PHMG-HC composite were found in the available literature. Oulé et al. [9] studied the antimicrobial activity of PHMG-HC and showed that complete death of *E. coli* could be achieved when this substance was applied in the concentration of 0.005 %. According to Gregirchak et al. [13] MIC of PHMG-HC for *E. coli* and *S. aureus* was 19 µg/mL and 9 µg/mL, respectively, it was close to the estimates obtained in our study.

CONCLUSIONS

1. The 5 % suspension of HDS modified with PHMG-HC polymer added in the ratio of 5:1 (i.e. 200 mg of the polymer per 1 g of the suspension) developed at the Chuiko Institute of Surface Chemistry of the NAS of Ukraine, exhibits the marked antibacterial activity against gram-positive, gram-negative microorganisms, as well as *C. albicans*.

2. This HDS+PHMG-HC composite (CMU-211) has showed the highest activity against *S. aureus* and *C. albicans*. MIC and MBC/MFC are 9.77 µg/mL and 19.53 µg/mL, respectively, calculated with reference to PHMG-HC.

3. The composite has been found to have different activities against gram-positive and gram-negative bacteria. Gram-negative microorganisms, such as *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enterica* and *K. pneumoniae*, have been found to have slightly lower sensitivity to the composite compared to the gram-positive *S. aureus*. It is assumed that this difference may be associated with the peculiarities of the bacterial wall structure. However, these hypothesis needs further testing.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

References

1. Antibiotic resistance-the need for global solutions / R. Laxminarayan, A. Duse, C. Wattal et al. // Lancet Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13 (12). – P. 1057–1098. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70318-9)
2. Chambers, H. F. Waves of resistance : Staphylococcus aureus in the antibiotic era / H. F. Chambers, F. R. DeLeo // Nat. Rev. Microbiol. – 2009. – Vol. 7 (9). – P. 629–641. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm : ECDC, 2017.
4. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae infections : the role of inadequate empirical antimicrobial therapy / E. Lautenbach, J. P. Metlay, W. B. Bilker et al. // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41 (7). – P. 923–929. <https://doi.org/10.1086/432940>
5. Gaynes, R. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli / R. Gaynes, J. R. Edwards R. A. Weinstein // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41 (6). – P. 848–854. <https://doi.org/10.1086/432803>

6. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive salmonella infections / J. A. Crump, M. Sjölund-Karlsson, M. A. Gordon, C. M. Parry // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28 (4). – P. 901–937. <https://doi.org/10.1128/cmr.00002-15>
7. Zhou, Z. Interactions of biocidal guanidine hydrochloride polymer analogs with model membranes : a comparative biophysical study / Z. Zhou, A. Zheng, J. Zhong // *Acta Biochim. Biophys. Sin (Shanghai)*. – 2011. – Vol. 43 (9). – P. 729–737. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmr067>
8. Zhou, Z. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride shows bactericidal advantages over chlorhexidine digluconate against ESKAPE bacteria / Z. Zhou, D. Wei, Y. Lu // *Biotechnol. Appl. Biochem.* – 2014. – Vol. 62 (2). – P. 268–274. <https://doi.org/10.1002/bab.1255>
9. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections / R. Oulé, M. K. Azinwi, A. M. Bernier et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57 (12). – P. 1523–1528. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/003350-0>
10. Gilbert, P. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet / P. Gilbert, L. E. Moore // *J. Appl. Microbiol.* – 2005. – Vol. 99 (4). – P. 703–715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x>
11. Ніцак, О. В. Дослідження антиоксидантних властивостей суспензії високодисперсного кремнезему / О. В. Ніцак // Актуальні проблеми сучасної медицини : 61 міжнар. наук.-практ. конф. студентів і молодих вчених, 24–26 жовтня 2007: тези доповідей. – К., 2007 – 247 с.
12. Украинская коллекция микроорганизмов. Каталог культур / В. С. Подгорский, О. И. Коцофляк, Е. А. Киприанова, О. Р. Гвоздяк. – К.: Наукова думка, 2007. – 270 р.
13. Грегірчак, Н. Ефективність дії комбінованих дезінфектантів / Н. Грегірчак, Т. Лупина, Т. Мордич // *Ukrainian Food J.* – 2013. – Vol. 2, Issue 3. – С. 366–373.

References

1. Laxminarayan, R., Duse, A., Watal, C., Zaidi, A. K. M., Wertheim, H. F. L., Sumpradit, N., ... Cars, O. (2013). Antibiotic resistance – the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(12), 1057–1098. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70318-9)
2. Chambers, H. F., DeLeo, F. R. (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629–641. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015*. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC, 2017.
4. Ebbing, L., Metlay, J. P., Bilker, W. B., Edelstein, P. H., & Fishman, N. O. (2005). Association between Fluoroquinolone Resistance and Mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Infections: The Role of Inadequate Empirical Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 41(7), 923–929. <https://doi.org/10.1086/432940>
5. Weinstein, R. A., Gaynes, R., & Edwards, J. R. (2005). Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli. *Clinical Infectious Diseases*, 41(6), 848–854. <https://doi.org/10.1086/432803>
6. Crump, J. A., Sjölund-Karlsson, M., Gordon, M. A., & Parry, C. M. (2015). Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 901–937. <https://doi.org/10.1128/cmr.00002-15>
7. Zhou, Z., Zheng, A., & Zhong, J. (2011). Interactions of biocidal guanidine hydrochloride polymer analogs with model membranes: a comparative biophysical study. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 43(9), 729–737. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmr067>
8. Zhou, Z., Wei, D., & Lu, Y. (2014). Polyhexamethylene guanidine hydrochloride shows bactericidal advantages over chlorhexidine digluconate against ESKAPE bacteria. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 62(2), 268–274. <https://doi.org/10.1002/bab.1255>
9. Oule, M. K., Azinwi, R., Bernier, A.-M., Kablan, T., Maupertuis, A.-M., Mauler, S., ... Diop, L. (2008). Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *Journal of Medical Microbiology*, 57(12), 1523–1528. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/003350-0>
10. Gilbert, P., & Moore, L. E. (2005). Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of Applied Microbiology*, 99(4), 703–715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x>
11. Nitsak, O. V. (2007). *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: 61 mizhnarodna naukovo-praktychna konferentsiia studentiv i molodykh vchenykh*, (24–26. 10. 2007). Kyiv, 247.
12. Podgorskyi, V. S., Kotcofliak, O. I., Kiprianova, E. A., Gvozdiak, O. R. (2007). *Ukrainian collection of microorganisms. Cultures catalogue*. 2nd ed. Kyiv: Naukova Dumka, 270.
13. Gregirchak N, Lupyna T, Mordych T. (2013). *Ukrainian food journal*, 2 (3), 366–373.

Information about authors / Відомості про авторів / Сведения об авторах

Doroshenko A. I., teaching assistant of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University.

E-mail: annadoroshenko2015@gmail.com

Дорошенко А. І., асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

E-mail: annadoroshenko2015@gmail.com

Дорошенко А. И., ассистент кафедры фармакологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца.

E-mail: annadoroshenko2015@gmail.com

Balko O. B., Candidate of Biology (Ph.D.), senior researcher of the Department of Antibiotics, Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Sciences of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-2635-3464>)

Балко О. Б., кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу антибіотиків, Інститут мікробіології і вірусології імені Д. К. Заболотного НАН України (<https://orcid.org/0000-0003-2635-3464>)

Balko O. B., кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела антибиотиков, Институт микробиологии и вирусологии имени Д. К. Заболотного НАН Украины (<https://orcid.org/0000-0003-2635-3464>)

Voronin Y. P., Doctor of Chemistry (Dr. habil.), senior researcher, head of the Laboratory of Oxides Surface Modification, Chuiko Institute of Surface Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine

Воронін Є. П., доктор хімічних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії модифікування поверхні оксидів, Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України

Воронин Е. Ф., доктор химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией модификации поверхности оксидов, Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины

Doroshenko A. M., Candidate of Medicine (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University

Дорошенко А. М., кандидат медичних наук, асистент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Дорошенко А. М., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Zauchenko G. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>)

Зайченко Г. В., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>)

Зайченко А. В., доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца (<https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>)

Mailing address: 34, Victory Ave., Kyiv, 03057, Ukraine, Bogomolets National Medical University. Tel.: +380639757252.

Адреса для листування: 03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34, кафедра фармакології НМУ імені О. О. Богомольця. Тел.: +380639757252.

Адрес для переписки: 03057, г. Киев, пр. Победы, 34, кафедра фармакологии НМУ имени А. А. Богомольца. Тел.: +380672761443.

Надійшла до редакції 24.12.2018 р.

УДК 615.065:54.061/.062:547.712.22:001.8

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1482>*Л. Ю. Томаровська, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина*

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА УМОВ АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄНЬ АТОМОКСЕТИНОМ

Атомоксетин є одним з основних лікарських препаратів для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності. Препарат неодноразово був причиною летальних отруєнь. Дані з визначення атомоксетину в біологічному матеріалі в літературі відсутні.

Мета дослідження. Встановлення розрізняльної спроможності відносно атомоксетину загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин з біологічного матеріалу.

Матеріали та методи. Дослідження проводили з модельними пробами печінки тварини, які містили досліджуваний препарат. Виявлення та кількісне визначення атомоксетину в екстрактах проводили за допомогою методів тонкошарової хроматографії, кольорових реакцій та УФ-спектрофотометрії.

Результати. Ефективність ізолювання препарату за методом А. О. Васильєвої складала $31,6 \pm 3,0$ %, за методом Стаса-Отто – $25,6 \pm 2,9$ %, за методом В. П. Крамаренка – $26,8 \pm 2,8$ %. Встановлені межі виявлення (LOD) та кількісного визначення (LOQ) УФ-спектрофотометричного методу визначення атомоксетину в біологічному матеріалі в залежності від методу прободготовки. Значення LOD та LOQ склали відповідно 5,3 та 16,2 мкг/мл (при використанні методу А. О. Васильєвої) і 2,3 та 7,1 мкг/мл (при використанні методу В. П. Крамаренка), що перевищувало відповідні значення, отримані для стандартних розчинів атомоксетину (1,8 та 5,6 мкг/мл, відповідно). Значення LOD та LOQ, що відповідали ізолюванню за методом Стаса-Отто, становили 1,7 та 5,3 мкг/мл, відповідно.

Висновки. Найвищу селективність УФ-спектрофотометричного методу визначення атомоксетину у біологічному матеріалі по відношенню до матричних компонентів забезпечувало ізолювання за методом Стаса-Отто.

Ключові слова: атомоксетин; загальні методи ізолювання; тонкошарова хроматографія; УФ-спектрофотометрія

*L. Yu. Tomarovska, S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna**National University of Pharmacy*

Development of the analytical diagnostics of atomoxetine poisonings

Atomoxetine is one of the main drugs used for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. The drug has repeatedly been the cause of fatal poisonings. Data on atomoxetine determination in the biological material are missing in the literature.

Aim. To determine the recovery of the methods generally accepted in chemico-toxicological analysis for drug isolation from the biological material with regard to atomoxetine.

Materials and methods. The study was performed with the model animal liver samples containing the drug under research. The detection and quantitative determination of the drug in the extracts was performed using thin-layer chromatography, color reactions and UV spectrophotometry.

Results. The recovery of the drug isolation was of 31.6 ± 3.0 % according to A. A. Vasylieva's method, 25.6 ± 2.9 % according to Stas-Otto's method, and 26.8 ± 2.8 % according to V. Ph. Kramarenko's method. The limits of detection (LOD) and quantitative determination (LOQ) of the UV-spectrophotometric method for determination of atomoxetine in the biological material depending on the sample preparation method were determined. The LOD and LOQ values were 5.3 and 16.2 $\mu\text{g/ml}$ (using A. A. Vasylieva's method) and 2.3 and 7.1 $\mu\text{g/ml}$ (using V. Ph. Kramarenko's method), respectively. These values exceeded the corresponding values obtained for the standard solutions of atomoxetine, they were of 1.8 and 5.6 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The LOD and LOQ values corresponding to isolation by Stas-Otto's method were of 1.7 and 5.3 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

Conclusions. Isolation according to Stas-Otto's method has provided the highest selectivity of the UV-spectrophotometric method for atomoxetine determination in the biological material with regard to the matrix components.

Key words: atomoxetine; general isolation methods; thin-layer chromatography; UV-spectrophotometry

*Л. Ю. Томаровская, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина**Национальный фармацевтический университет*

Разработка условий аналитической диагностики отравлений атомоксетином

Атомоксетин является одним из основных лекарственных препаратов для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Препарат неоднократно был причиной летальных отравлений. Данные по определению атомоксетина в биологическом материале в литературе отсутствуют.

Цель исследования. Установление разрешающей способности относительно атомоксетина общепринятых в химико-токсикологическом анализе методов изолирования лекарственных веществ из биологического материала.

Матеріали і методи. Исследования проводили с модельными пробами печени животного, содержащих исследуемый препарат. Обнаружение и количественное определение атомоксетина в экстрактах проводили с помощью методов тонкослойной хроматографии, цветных реакций и УФ-спектрофотометрии.

Результаты. Эффективность изолирования препарата по методу А. А. Васильевой составила $31,6 \pm 3,0$ %, по методу Стаса-Отто – $25,6 \pm 2,9$ %, по методу В. Ф. Крамаренко – $26,8 \pm 2,8$ %. Установлены пределы обнаружения (LOD) и количественного определения (LOQ) УФ-спектрофотометрического метода определения атомоксетина в биологическом материале в зависимости от метода пробоподготовки. Значения LOD и LOQ составили соответственно 5,3 и 16,2 мкг/мл (при использовании метода А. А. Васильевой) и 2,3 и 7,1 мкг/мл (при использовании метода В. Ф. Крамаренко), что превышало соответствующие значения, полученные для стандартных растворов атомоксетина (1,8 и 5,6 мкг/мл, соответственно). Значения LOD и LOQ, соответствующие изолированию по методу Стаса-Отто, составляли 1,7 и 5,3 мкг/мл, соответственно.

Выводы. Наибольшую селективность УФ-спектрофотометрического метода определения атомоксетина в биологическом материале по отношению к матричным компонентам обеспечивало изолирование по методу Стаса-Отто.

Ключевые слова: атомоксетин; общие методы изолирования; тонкослойная хроматография; УФ-спектрофотометрия

Атомоксетин ((3R)-N-метил-3-(2-метилфенокси)-3-фенилпропан-1-амін) є одним з основних лікарських препаратів для лікування синдрому дефіциту уваги і гіперактивності у дітей та дорослих, який не є психостимулятором [1, 2]. Фармакологічна дія атомоксетину зумовлена високоселективним потужним інгібуванням пресинаптичних переносників норадреналіну. При цьому препарат має мінімальну спорідненість до інших норадренергічних рецепторів, а також до рецепторів інших нейротрансмітерів. Атомоксетин має ряд побічних ефектів [2, 3], з яких найбільш серйозним ускладненням є поява суїцидальних думок [4].

Препарат неодноразово був причиною смертельних отруєнь [4-6]. Летальні концентрації атомоксетину у печінці, зареєстровані у різних випадках отруєнь, знаходились у межах від 0,44 до 29 мг/кг [6]. Оскільки клінічна та патоморфологічна картина отруєння вказаним препаратом є нехарактерною, важливого значення набувають методи аналітичної діагностики таких отруєнь.

Запропоновані біоаналітичні методи визначення атомоксетину в плазмі крові за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з УФ- [7-9], флюорометричним [10], мас-спектрометричним [11, 12] детектуванням, методом капілярного електрофорезу [13]. При дослідженні біологічного матеріалу на присутність лікарських речовин в умовах токсикологічного скринінгу пробопідготовку, зазвичай, проводять за допомогою загальних методів ізолювання (А. О. Васильєвої, Стаса-Отто, В. П. Крамаренка) [14, 15]. Дані з виявлення та визначення атомоксетину в біологічному матеріалі в літературі відсутні.

Метою дослідження було встановлення розривальної спроможності відносно атомоксетину загальноприйнятих у хіміко-токсикологічному аналізі методів ізолювання лікарських речовин з біологічного матеріалу.

Матеріали та методи

Для дослідження використовували субстанцію атомоксетину, яка була виділена з лікарсь-

кого засобу «Страттера» (7 капсул по 60 мг) виробництва «Lilly» (Чехія) за методикою, наведеною в роботі [16].

Дослідження проводили з модельними пробами печінки тварини, які містили досліджуваний препарат. Для цього до 20 г подрібненої печінки додавали по 2 мл водного розчину атомоксетину, що містив 2000 мкг атомоксетину-основи, і залишали на 24 год. Паралельно ставили холості досліді.

Виявлення та кількісне визначення атомоксетину в екстрактах проводили за допомогою методів тонкошарової хроматографії (ТШХ), кольорових реакцій та УФ-спектрофотометрії, умови яких було встановлено у попередніх дослідженнях [16, 17].

Пробопідготовка. Атомоксетин ізолювали з модельних проб печінки екстракцією водою, підкисленою кислотою оксалатною (за методом А. О. Васильєвої), етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (за методом Стаса-Отто), водою, підкисленою кислотою сульфатною (за методом В. П. Крамаренка) згідно з загальноприйнятими методиками [15]. При цьому зменшивши наважку біологічного об'єкта в п'ять разів, об'єми органічних розчинників зменшували вдвічі. Отримані хлороформні екстракти піддавали додатковій екстракційній та ТШХ-очистці. Для цього хлороформні екстракти переносили до фарфорової чашки, випаровували їх на водяній бані при температурі не вище 40 °С. Сухий залишок розчиняли у фарфоровій чашці у 20 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної, вміст чашки ретельно перемішували, переносили до ділильної лійки і кислий розчин двічі (по 10 мл) збовтували з діетиловим етером, відкидаючи фазу органічного розчинника. Після цього кислий водний залишок підлюговували 10 % розчином натрію гідроксиду до рН 11-12, насичували водний розчин амонію сульфатом і двічі екстрагували атомоксетин хлороформом по 10 мл кожного разу. Хлороформні витяжки фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрію сульфату до мірної колби місткістю 10 мл і доводили до позначки хлороформом.

Відбирали 5 мл хлороформного екстракту, переносили його до фарфорової чашки, випаровували до мінімального об'єму (0,05 мл) і наносили смугою на лінію старту хроматографічної пластини обраного типу. На відстані 2 см від вказаної смуги наносили 10 мкл стандартного розчину атомоксетину в метанолі (2 мг/мл). У третю точку наносили 0,5 мл хлороформного екстракту, випареного до мінімального об'єму (0,05 мл). Аналогічно на пластину наносили 0,5 мл та 5 мл холостого екстракту, відповідно, у точку та смугою. В дослідженні використовували хроматографічні пластини Sorbfil (силікагель СТХ-1 ВЕ, тип підложки – ПЕТФ, зв'язуюча речовина – силіказоль, фракція – $8 \div 12$ мкм, товщина шару – 100 мкм, розмір пластин 10×10 см) або Merck (Silica gel 60 F254, розмір 10×20 см, Німеччина).

Хроматограму розвивали послідовно у двох рухомих фазах: хлороформ і етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5). Хроматограму проявляли послідовно в УФ-світлі, розчином нінгідрину в ацетоні, а потім реактивом Драгендорфа у модифікації за Муньє, залишаючи не проявленими смуги, що відповідали 5 мл екстрактів, які були нанесені смугою. Атомоксетин елюювали 4 мл метанолу з непроявленої смуги хроматограми на рівні, що відповідав плямі стандартного розчину препарату ($R_f = 0,74$ на пластинах Sorbfil або $R_f = 0,49$ на пластинах Merck). Аналогічно одержували холостий елюат.

Виявлення атомоксетину в хлороформних екстрактах за допомогою ТШХ та хромогенних реакцій. На дві хроматографічні пластини обраного типу наносили по 0,5 мл досліджуваного екстракту, випареного до мінімального об'єму (0,05 мл), 0,5 мл холостого екстракту та 10 мкл стандартного розчину атомоксетину в метанолі (2 мг/мл). На одну з пластин всі проби наносили двічі. Хроматограми розвивали у рухомих фазах: циклогексан – толуен – діетиламін (75:15:10), толуен – ацетон – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (45:45:7,5:2,5). Хроматограму, що містила по дві проби досліджуваних екстрактів, проявляли реактивами Фреде і Маркі. Другу хроматограму обробляли реактивом Манделіна та парою формальдегіду послідовно (модифікований реактив Манделіна). Відмічали забарвлення та їх переходи.

Виявлення та кількісне визначення атомоксетину в елюатах УФ-спектрофотометричним методом. Метанольний елюат випаровували, сухий залишок розчиняли в 5 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної та знімали УФ-спектр отриманого розчину на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО), спектральний діапазон вимірювань скла-

дав від 190 до 1100 нм. УФ-спектри знімали у діапазоні довжин хвиль 225-320 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм. Як компенсаційний розчин використовували холостий елюат. Концентрацію препарату в елюатах (x , мкг/мл) розраховували за рівнянням градувального графіка: $y = (0,00455 \pm 4 \cdot 10^{-5})x + (0,016 \pm 0,005)$ (для λ_{\max} 270 нм), який було встановлено у попередньому дослідженні [17].

Результати та їх обговорення

Методика пробопідготовки, розроблена для проведення ТШХ-скринінгу та УФ-спектрофотометричного визначення атомоксетину в біологічному матеріалі, включала екстракцію препарату підкисленою водою або підкисленим етанолом згідно з загальноприйнятими методами ізолювання за А. О. Васильєвою, Стасом-Оттом або В. П. Крамаренком, додаткову екстракційну та ТШХ-очистку. Методика екстракційної очистки була оптимізована на основі отриманих нами даних зі ступеня екстракції атомоксетину з водних розчинів у залежності від рН середовища, природи органічного розчинника та присутності висолувача [18].

Виявлення атомоксетину методом ТШХ проводили в хлороформних екстрактах, які були отримані після додаткової екстракційної очистки, в умовах, рекомендованих Комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів (ТІАФТ) для загального ТШХ-скринінгу [5, 14]. Хроматографічне дослідження проводили з використанням трьох рухомих фаз та хромогенних реактивів у такій послідовності: УФ-світло, розчин нінгідрину, реактив Драгендофа, реактив Фреде, реактив Маркі, модифікований реактив Манделіна, що дозволяло ідентифікувати атомоксетин у присутності ряду його структурних та фармакологічних аналогів [16].

Значення R_f атомоксетину в екстрактах співпадало з величиною хроматографічної рухливості препарату в стандартному розчині та становили в наступних рухомих фазах, відповідно, на пластинах Sorbfil та Merck: етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5) – 0,74 та 0,49, циклогексан – толуен – діетиламін (75:15:10) – 0,30 та 0,23, толуен – ацетон – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (45:45:7,5:2,5) – 0,56 та 0,47. При дослідженні холостих екстрактів плям зі вказаними значеннями R_f не спостерігали.

При проявленні атомоксетину на хроматограмах спостерігали (чутливість, мкг у пробі): в УФ-світлі – фіолетову флюоресценцію при 254 нм (0,3) та блідо-жовту флюоресценцію при 365 нм (0,5), при обробці нінгідрином – роже-

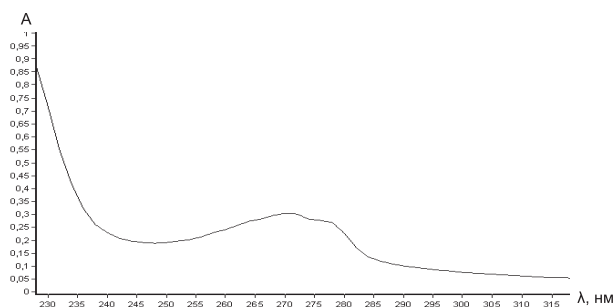


Рис. 1. УФ-спектр світлопоглинання атомоксетину (в 0,1 М розчині кислоти хлоридної), виділеного з печінки за методом Васильєвої А. О.

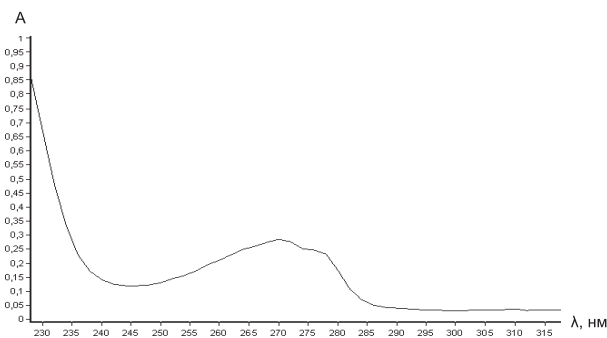


Рис. 2. УФ-спектр світлопоглинання атомоксетину (в 0,1 М розчині кислоти хлоридної), виділеного з печінки за методом Стаса-Отто

во-фіолетове забарвлення (2,0), реактивом Драгендорфа в модифікації за Мунье (може бути використаний після попередньої обробки плями нінгідрином) – оранжеве забарвлення (0,5), реактивом Фреде – синє забарвлення (1,0), реактивом Маркі – рожеве забарвлення (2,0), модифікованим реактивом Манделіна – рожеве забарвлення, що переходило у жовте (5,0). При дослідженні холостих екстрактів вказаних забарвлень не спостерігали.

Ідентифікацію та кількісне визначення препарату УФ-спектрофотометричним методом проводили після додаткової очистки екстрактів методом ТШХ. Ступінь елюювання атомоксетину метанолом складав 99,4 %. УФ-спектр елюатів з хроматограм був аналогічним спектру стандартного розчину атомоксетину в 0,1 М кислоти хлоридній [16] та мав смуги поглинання при 270 ± 2 і 277 ± 2 нм (рис. 1-3). УФ-спектри холостих елюатів максимумів світлопоглинання при вказаних довжинах хвиль не мали.

Концентрацію препарату в елюатах визначали УФ-спектрофотометричним методом за методикою, наведеною в роботі [17]. Кількісне визначення проводили при довжині хвилі 270 нм, яка відповідала вищій інтенсивності. Калібрувальний графік був лінійним у межах концентрацій атомоксетину 15,0-210 мкг/мл; значення межі виявлення (LOD) та межі кількісного визначення та (LOQ) становили, відповідно, 1,8 мкг/мл та 5,6 мкг/мл.

Результати кількісного визначення атомоксетину, виділеного з печінки за методами А. О. Васильєвої, Стаса-Отто і В. П. Крамаренка, наведені в табл. 1. Як видно з даних таблиці, за допомогою запропонованих методик з печінки можна виділити $31,6 \pm 3,0$ %, $25,6 \pm 2,9$ %, $26,8 \pm 2,8$ % атомоксетину, відповідно.

На основі величин світлопоглинання холостих елюатів, отриманих з використанням різних методів прободіготовки, були розраховані LOD та LOQ УФ-спектрофотометричного ме-

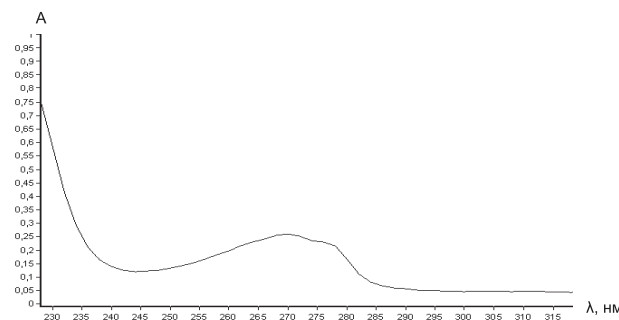


Рис. 3. УФ-спектр світлопоглинання атомоксетину (в 0,1 М розчині кислоти хлоридної), виділеного з печінки за методом Крамаренка В. П.

тоду визначення атомоксетину в біологічному матеріалі (табл. 2) за формулами:

$$\text{LOD} = 3,3 \cdot S/b, \quad (1)$$

$$\text{LOQ} = 10 \cdot S/b, \quad (2)$$

де: S – стандартне відхилення аналітичного сигналу холостого елюату;

b – коефіцієнт інструментальної чутливості методу аналізу, який дорівнює тангенсу кута нахилу прямої ділянки калібрувальної прямої [19, 20].

Як видно з табл. 2, значення LOD та LOQ, що відповідають прободіготовці з використанням методів А. О. Васильєвої та В. П. Крамаренка, перевищують відповідні значення, отримані для стандартного розчину атомоксетину. Останнє обумовлено наявністю впливу співекстрактивних компонентів біологічної матриці на результати УФ-спектрофотометричного визначення атомоксетину. При цьому прободіготовка з використанням методу В. П. Крамаренка забезпечує значно вищу селективність УФ-спектрофотометричного визначення по відношенню до матричних компонентів, ніж ізолювання за методом А. О. Васильєвої. Значення LOD та LOQ, розраховані на основі величин світлопоглинання холостих елюатів, що отримані за методом Стаса-Отто, дещо нижчі, ніж ті, що були визначені для

Таблиця 1

Результати УФ-спектрофотометричного визначення атомоксетину, виділеного з печінки за методами А. О. Васильєвої, Стаса-Отто, В. П. Крамаренка

Метод ізолювання	Додано атомоксетину до 20 г печінки, мкг	Виділено атомоксетину		Метрологічні характеристики (n = 5; P = 0,95)
		мкг	%	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою оксалатною (метод А. О. Васильєвої)	2000	668	33,4	$\bar{X} = 31,6$ $S = 3,181$ RSD = 10,1 % $S_{\bar{x}} = 1,422$ $\Delta\bar{X} = 3,0$ $\epsilon = 9,6 \%$
		714	35,7	
		633	31,7	
		552	27,6	
		589	29,5	
Настоювання з етанолом, підкисленим кислотою оксалатною (метод Стаса-Отто)	2000	523	26,2	$\bar{X} = 25,6$ $S = 3,090$ RSD = 12,1 % $S_{\bar{x}} = 1,382$ $\Delta\bar{X} = 2,9$ $\epsilon = 11,5 \%$
		596	29,8	
		426	21,3	
		490	24,5	
		525	26,3	
Настоювання з водою, підкисленою кислотою сульфатною (метод В. П. Крамаренка)	2000	481	24,1	$\bar{X} = 26,8$ $S = 2,904$ RSD = 10,8 % $S_{\bar{x}} = 1,299$ $\Delta\bar{X} = 2,8$ $\epsilon = 10,4 \%$
		569	28,5	
		608	30,5	
		473	23,7	
		545	27,3	

Таблиця 2

Значення межі виявлення та межі кількісного визначення УФ-спектрофотометричного методу визначення атомоксетину в екстрактах з біологічного матеріалу, розраховані за величинами аналітичного сигналу «холостих» дослідів

Метод ізолювання	Середнє значення A_{blank}	Метрологічні характеристики (n = 5; P = 0,95)				LOD, мкг/мл	LOQ, мкг/мл
		S	RSD, %	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{X}$		
За А. О. Васильєвою	0,079	0,00737	9,3	0,00330	0,007	5,3	16,2
За Стасом-Отто	0,016	0,00241	14,7	0,00108	0,002	1,7	5,3
За В. П. Крамаренком	0,023	0,00321	13,7	0,00144	0,003	2,3	7,1

стандартного розчину атомоксетину. Останнє свідчить про відсутність впливу співекстрактивних компонентів біологічної матриці на результати УФ-спектрофотометричного визначення атомоксетину в біологічному матеріалі.

ВИСНОВКИ

1. Методика пробопідготовки при проведенні ТШХ-скринінгу та УФ-спектрофотометричного визначення атомоксетину в біологічному матеріалі полягала в екстракції препарату підкисленою водою або підкисленим етанолом згідно з загальноприйнятими методами ізолювання за А. О. Васильєвою, Стасом-Отто або В. П. Кра-

маренком з наступною екстракційною та ТШХ-очисткою в оптимізованих умовах.

2. Ефективність ізолювання препарату за методом А. О. Васильєвої складала $31,6 \pm 3,0 \%$, за методом Стаса-Отто – $25,6 \pm 2,9 \%$, за методом В. П. Крамаренка – $26,8 \pm 2,8 \%$.

3. Найвищу селективність УФ-спектрофотометричного методу визначення атомоксетину в біологічному матеріалі по відношенню до матричних компонентів забезпечувало ізолювання за методом Стаса-Отто, найнижчу – за методом А. О. Васильєвої.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Childress, A. C. A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD / A. C. Childress // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2015. – Vol. 12. – P. 27 – 39. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s59270>
2. The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research / V. A. Reed, J. K. Buitelaar, E. Anand et al. // *CNS Drugs.* – 2016. – Vol. 30, Issue 7. – P. 603 – 628. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0349-0>
3. Baselt, C. R. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man: 9th ed.* – Seal Beach, California: Biomedical Publications, 2011. – 1900 p.
4. Paxton, G. A. Acute suicidality after commencing atomoxetine / G. A. Paxton, N. E. Cranswick // *J. Paediatr. Child Health.* – 2008. – Vol. 44, Issue 10. – P. 596 – 598. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01389.x>
5. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material: 4-th ed. / ed. by A. C. Moffat, M. D. Osselton, B. Widdop. – London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. – 2736 p.
6. Garside, D. Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and nonfatal doses – three case reports / D. Garside, J. D. Ropero-Miller, E. C. Riemer // *J. Forensic Sci.* – 2006. – Vol. 51 (1). – P. 179 – 182. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2005.00021.x>
7. A new high performance liquid chromatographic method for quantification of atomoxetine in human plasma and its application for pharmacokinetic study / C. Patel, M. Patel, S. Rani et al. // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol. 850, Issue 1 – 2. – P. 356 – 360. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.12.011>
8. Determination of atomoxetine in human plasma by a high performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection using liquid-liquid extraction / W. Guo, W. Li, G. Guo et al. // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol. 854, Issue 1 – 2. – P. 128 – 134. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.04.007>
9. Relative bioequivalence evaluation of two oral atomoxetine hydrochloride capsules: a single dose, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy Chinese volunteers under fasting conditions / D. W. Shang, W. Guo, F. C. Zhou et al. // *Drug Res. (Stuttg.)*. – 2013. – Vol. 63 (11). – P. 564 – 567. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349070>
10. Sensitive quantification of atomoxetine in human plasma by HPLC with fluorescence detection using 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) benzoyl chloride derivatization / H. J. Zhu, J. S. Wang, J. L. Donovan et al. // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol. 846, Issue 1 – 2. – P. 351 – 354. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.08.019>
11. Simultaneous quantification of atomoxetine as well as its primary oxidative and O-glucuronide metabolites in human plasma and urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) / J. H. Mullen, R. L. Shugert, G. D. Ponsler et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2005. – Vol. 38, Issue 4. – P. 720 – 733. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.02.007>
12. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the analysis of atomoxetine in human plasma and in vitro cellular samples / D. I. Appel, B. Brinda, J. S. Markowitz et al. // *Biomed. Chromatogr.* – 2012. – Vol. 26, Issue 11. – P. 1364 – 1370. <https://doi.org/10.1002/bmc.2706>
13. Capillary electrophoresis coupled with electrochemiluminescence for determination of atomoxetine hydrochloride and the study on its interactions with three proteins / H. J. Zeng, R. Yang, Y. Zhang et al. // *Luminescence.* – 2015. – Vol. 30, Issue 2. – P. 124 – 130. <https://doi.org/10.1002/bio.2700>
14. Аналітична токсикологія : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / С. В. Баюрка, В. С. Бондар, С. І. Мерзлікін та ін. – Х. : НФаУ ; Золоті сторінки, 2017. – 384 с.
15. Крамаренко, В. П. Токсикологічна хімія. – К. : Вища школа, 1995. – 423 с.
16. Tomaravska, L. Yu. Development of the methods for atomoxetine identification suitable for the chemical and toxicological analysis / L. Yu. Tomaravska, S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna // *Вісник фармації.* – 2017. – № 2 (90). – С. 13 – 20. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2154>
17. Tomaravska, L. Yu. Development of the UV-spectrophotometric and extraction-spectrophotometric methods of the atomoxetine quantitative determination suitable for the chemical and toxicological analysis / L. Yu. Tomaravska, S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna // *Вісник фармації.* – 2017. – № 4 (92). – С. 15 – 19. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2191>
18. Baiurka, S. V. Determination of the optimum conditions for solvent extraction of atomoxetine from biological fluids / S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna, L. Yu. Tomaravska // *New trends in the scientific world: Proceedings of XXVI International scientific conference (Morrisville, September 8, 2018).* – Morrisville : Lulu Press, 2018. – P. 102 – 103.
19. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 2. – Х. : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
20. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Current Step 4 version [Electronic resource]. – 2005. – P. 13. – Режим доступу : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/-Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf

References

1. Childress, A. C. (2015). A critical appraisal of atomoxetine in the management of ADHD. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 27 – 39. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s59270>
2. Reed, V. A., Buitelaar, J. K., Anand, E., Day, K. A., Treuer, T., Upadhyaya, H. P., ... Savill, N. C. (2016). The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research. *CNS drugs*, 30 (7), 603 – 628. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0349-0>
3. Baselt, C. R. (2011). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man: 9th ed.* Seal Beach, California: Biomedical Publications, 1900.
4. Paxton, G. A., Cranswick, N. E. (2008). Acute suicidality after commencing atomoxetine. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 44 (10), 596 – 598. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01389.x>

5. Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop B., Clarke, E. G. C. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material, (4-th ed.)*. London, Chicago : Pharmaceutical Press, 2736.
6. Garside, D., Roper-Miller, J. D., Riemer, E. C. (2006). Postmortem tissue distribution of atomoxetine following fatal and nonfatal doses – three case reports. *Journal of Forensic Sciences*, 51 (1), 179 – 182. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2005.00021.x>
7. Patel, C., Patel, M., Rani, S., Nivsarkar, M., Padh, H. (2007). A new high performance liquid chromatographic method for quantification of atomoxetine in human plasma and its application for pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 850 (1 – 2), 356 – 360. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.12.011>
8. Guo, W., Li, W., Guo, G., Zhang, J., Zhou, B., Zhai, Y., Wang, C. (2007). Determination of atomoxetine in human plasma by a high performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection using liquid-liquid extraction. *Journal of Chromatography B*, 854 (1), 128 – 134. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.04.007>
9. Shang, D. W., Guo, W., Zhou, F. C., Wang, X. P., Li, A. N., Zhang, L., Wang, C. Y. (2013). Relative bioequivalence evaluation of two oral atomoxetine hydrochloride capsules: a single dose, randomized, open-label, 2-period crossover study in healthy Chinese volunteers under fasting conditions. *Drug Research*, 63 (11), 564 – 567. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349070>
10. Zhu, H. J., Wang, J. S., Donovan, J. L., De Vane, C. L., Gibson, B. B., Markowitz, J. S. (2007). Sensitive quantification of atomoxetine in human plasma by HPLC with fluorescence detection using 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) benzoyl chloride derivatization. *Journal of Chromatography B. Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 846 (1 – 2), 351–354. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.08.019>
11. Mullen, J. H., Shugert, R. L., Ponsler, G. D., Li, Q., Sundaram, B., Coales, H. L., Sauer, J. M. (2005). Simultaneous quantification of atomoxetine as well as its primary oxidative and *O*-glucuronide metabolites in human plasma and urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38 (4), 720 – 733. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.02.007>
12. Appel, D. I., Brinda, B., Markowitz, J. S., Newcorn, J. H., Zhu, H. J. (2012). A liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the analysis of atomoxetine in human plasma and in vitro cellular samples. *Biomedical Chromatography*, 26 (11), 1364 – 1370. <https://doi.org/10.1002/bmc.2706>
13. Zeng, H. J., Yang, R., Zhang, Y., Li, J. J., Qu, L. B. (2015). Capillary electrophoresis coupled with electrochemiluminescence for determination of atomoxetine hydrochloride and the study on its interactions with three proteins. *Luminescence*, 30 (2), 124 – 130. <https://doi.org/10.1002/bio.2700>
14. Baiurka, S. V., Bondar, V. S., Merzlikin, S. I., Karpushyna, S. A., Pohosian, O. H., Poluian, S. M., Stepanenko, V. I., ... Kovalov, V. M. (2017). *Analitichna toksykologhiia*. Kharkiv: NFAU: Zoloti storinky, 384.
15. Kramarenko, V. P. (1995). *Toksykologichna khimiia*. Kyiv: Vyshcha shkola, 423.
16. Tomarovska, L. Yu., Baiurka, S. V., Karpushyna, S. A. (2017). Development of the methods for atomoxetine identification suitable for the chemical and toxicological analysis. *Visnik Farmacii*, 2 (90), 13 – 20. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2154>
17. Tomarovska, L. Yu., Baiurka, S. V., Karpushyna, S. A. (2017). Development of the UV-spectrophotometric and extraction-spectrophotometric methods of the atomoxetine quantitative determination suitable for the chemical and toxicological analysis. *Visnik Farmacii*, 4 (92), 15 – 19. <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2191>
18. Baiurka, S. V., Karpushyna, S. A., Tomarovska, L. Yu. (2018). Determination of the optimum conditions for solvent extraction of atomoxetine from biological fluids. *New trends in the scientific world: Proceedings of XXVI International scientific conference (Morrisville, September 8, 2018)*. Morrisville: Lulu Press, 102 – 103.
19. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 1-st ed.* (2008). Kharkiv: "Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr", 620.
20. ICH Harmonised Tripartite Guideline. *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). Current Step 4 version.* (2005). Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/-Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Томаровська Л. Ю., асистент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-4322-6379>). E-mail: mt191992@gmail.com

Tomarovska L. Yu., teaching assistant of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-4322-6379>). E-mail: mt191992@gmail.com

Томаровская Л. Ю., ассистент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-4322-6379>). E-mail: mt191992@gmail.com

Баюрка С. В., доктор фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>). E-mail: bayurka.sergii@gmail.com

Baiurka S. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor, head of the Drug and Analytical Toxicology Department, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>). E-mail: bayurka.sergii@gmail.com

Баюрка С. В., доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>). E-mail: bayurka.sergii@gmail.com

Карпушина С. А., кандидат хімічних наук, доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>). E-mail: svitkrp@gmail.com

Karpushyna S. A., Candidate of Chemistry (Ph.D.), associate professor of the Drug and Analytical Toxicology Department, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>). E-mail: svitkrp@gmail.com

Карпушина С. А., кандидат химических наук, доцент кафедры лекарственной и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>). E-mail: svitkrp@gmail.com

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра лікарської та аналітичної токсикології НФаУ. Тел.: (0572) 679192. E-mail: toxchem@nuph.edu.ua

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Department of the Drug and Analytical Toxicology. Tel.: (0572) 679192. E-mail: toxchem@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра лекарственной и аналитической токсикологии. Тел.: (0572) 679192. E-mail: toxchem@nuph.edu.ua

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ «КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ» ЗА 2018 РІК

Андрєєва О. О.	№ 1. – с. 14-19;	Пропіснова В. В.	№ 2. – с. 10-20;	Ярема І. О.	№ 1. – с. 20-27.
	№ 2. – с. 10-20.		№ 3. – с. 22-28.	Asadullayeva N. Ya.	№ 2. – с. 4-9.
Баля О. А.	№ 3. – с. 29-37.	Рижко І. М.	№ 3. – с. 38-45.	Brek V. V.	№ 1. – с. 4-9.
Бердник О. Г.	№ 2. – с. 22-28.	Сахарова Т. С.	№ 1. – с. 14-19;	Dobrova V. Ye.	№ 4. – с. 4-11.
Богдан Н. С.	№ 1. – с. 38-42.		№ 3. – с. 52-57.	Drachuk V. M.	№ 4. – с. 20-26.
Галузінська Л. В.	№ 4. – с. 42-45.	Свід Н. О.	№ 1. – с. 28-33;	Drogovoz S. M.	№ 2. – с. 4-9,
Герасимова О. О.	№ 2. – с. 37-43.		№ 3. – с. 52-57.		с. 54-60
Голопихо Л. І.	№ 3. – с. 38-45.	Семенов А. М.	№ 4. – с. 58-64.	Goroshko OI. M.	№ 4. – с. 20-26.
Горкуша Н. О.	№ 2. – с. 44-51.	Сілаєв А. О.	№ 2. – с. 44-51.	Iermolenko T. I.	№ 1. – с. 44-49.
Горошко О. М.	№ 1. – с. 38-42.	Соколова К. В.	№ 3. – с. 46-51.	Kabachna I. V.	№ 2. – с. 54-60.
Грінцов Є. Ф.	№ 1. – с. 14-19.	Строєнко К. С.	№ 1. – с. 34-37.	Kabachnyy V. I.	№ 2. – с. 54-60.
Доброва В. Є.	№ 1. – с. 28-33;	Ткачова О. В.	№ 2. – с. 44-51;	Kapustnik V. A.	№ 1. – с. 4-9.
	№ 3. – с. 52-57.		№ 4. – с. 58-64.	Kolesnik Ya. V.	№ 1. – с. 10-13.
Загайко А. Л.	№ 4. – с. 42-45.	Товчига О. В.	№ 1. – с. 55-66;	Kolodyezna T. Yu.	№ 4. – с. 4-11.
Закорко Д. В.	№ 2. – с. 29-36.		№ 3. – с. 29-37.	Konovalenko I. S.	№ 3. – с. 11-16.
Залигіна С. В.	№ 3. – с. 46-51.	Удовиченко М. М.	№ 2. – с. 37-43.	Kovalyova Yu. O.	№ 1. – с. 4-9.
Зубицька Н. П.	№ 4. – с. 52-57.	Федоровська М. І.	№ 1. – с. 20-27.	Kryvoshapka O. V.	№ 1. – с. 44-49.
Зупанець І. А.	№ 1. – с. 50-54;	Федосов А. І.	№ 4. – с. 12-18.	Liapunova O. O.	№ 4. – с. 4-11.
	№ 2. – с. 61-65;	Фіцнер О. А.	№ 3. – с. 38-45.	Lytkin D. V.	№ 3. – с. 11-16.
	№ 3. – с. 22-28;	Хайтович М. В.	№ 3. – с. 38-45.	Markina A. Yu.	№ 3. – с. 17-21.
	№ 4. – с. 12-18.	Цивунін В. В.	№ 4. – с. 34-41.	Mishchenko O. Ya.	№ 3. – с. 17-21.
Кравченко І. В.	№ 4. – с. 58-64.	Шаламай А. С.	№ 1. – с. 50-54;	Pautina O. I.	№ 1. – с. 44-49.
Кухтенко О. С.	№ 4. – с. 42-45.		№ 2. – с. 61-65;	Polovko N. P.	№ 3. – с. 11-16.
Ляпунова О. О.	№ 4. – с. 46-51.		№ 3. – с. 22-28;	Sakharova T. S.	№ 3. – с. 4-10.
Місюрьова С. В.	№ 1. – с. 28-33;		№ 4. – с. 12-18,	Serdiukova Yu. Yu.	№ 2. – с. 54-60.
	№ 3. – с. 52-57;		с. 46-51.	Shchudrova T. S.	№ 4. – с. 20-26.
	№ 4. – с. 12-18.	Шебеко С. К.	№ 1. – с. 50-54;	Shelest B. O.	№ 1. – с. 4-9.
Мороз В. А.	№ 1. – с. 14-19.		№ 2. – с. 61-65;	Shelest O. M.	№ 1. – с. 4-9.
Набока Ю. М.	№ 4. – с. 52-57.		№ 3. – с. 22-28;	Shtroblya A. L.	№ 2. – с. 4-9.
Отрішко І. А.	№ 1. – с. 28-33;		№ 4. – с. 46-51,	Tsubanova N. A.	№ 3. – с. 4-10.
	№ 3. – с. 52-57;		с. 52-57.	Ulanova V. A.	№ 2. – с. 4-9.
	№ 4. – с. 12-18,	Шершньова С. С.	№ 2. – с. 37-43.	Zagayko A. L.	№ 3. – с. 11-16.
	с. 52-57.	Шпичак О. С.	№ 1. – с. 38-42.	Zamorskii I. I.	№ 4. – с. 20-26.
Паламар А. О.	№ 1. – с. 38-42.	Штриголь С. Ю.	№ 3. – с. 29-37;	Zelenkova H.	№ 2. – с. 4-9.
Подольський І. М.	№ 4. – с. 34-41.		№ 4. – с. 34-41.	Zhulai T. S.	№ 4. – с. 27-33.
Подплетня О. А.	№ 3. – с. 46-51.	Яковлєва Л. В.	№ 2. – с. 22-28,	Zhurenko D. S.	№ 3. – с. 4-10.
Половко Н. П.	№ 1. – с. 20-27.		с. 29-36,	Zupanets K. O.	№ 4. – с. 4-11.
			с. 37-43.		

Фармакоекономіка



УДК 615.22 : 364.692

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1476>**О. М. Євтушенко, В. Д. Немцова*, В. В. Чайковська****

Національний фармацевтичний університет

Харківський національний медичний університет*

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика**

СТАТИНИ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ІНГІБІТОРІВ ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗИ

Великі надії на зниження високої смертності від серцево-судинних захворювань покладаються на статини, застосування яких обумовлено ефективною дією препаратів, широкими показаннями до застосування, тривалим і позитивним досвідом застосування, високою доказовою базою.

Мета. Метою роботи стало формування сучасного уявлення про структуру ринку та аналіз доступності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Матеріали та методи. Дослідження здійснювали згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, АТС-класифікацією, даними системи «Equalizer». Роботу виконано з використанням статистичного, логічного і графічного методів, а також методів маркетингового аналізу.

Результати. В роботі здійснено аналіз асортименту, вартості денної дози препаратів, фізичної та економічної доступності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Визначено, що ринок є імпортозалежним – частка вітчизняних препаратів складає біля 35 %. Препарати структуровані за АВС-класифікацією, визначені препарати-лідери. Проаналізована економічна та фізична доступність препаратів групи ГМГ-КоА-редуктази, яка загалом свідчить про їх високу та середню доступність на фармацевтичному ринку України.

Висновки. Лідерами визначено 9 препаратів, серед яких тільки 2 препарати вітчизняного виробництва, що свідчить про можливість розвитку програми з імпортозаміщення саме цієї групи препаратів. Залежно від МНН та виробника ціни на препарати варіюють у дуже широких межах, що обумовлює можливість вибору препарату з урахуванням економічної доступності.

Ключові слова: інгібітори ГМГ-КоА-редуктази; лікарські засоби; фармацевтичний ринок; економічна доступність

О. М. Ievtushenko, V. D. Nemtsova*, V. V. Tchaikivska**

National University of Pharmacy

Kharkiv National Medical University*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

Statins: pharmacoeconomic aspects of the use of HMG-CoA reductase inhibitors

Great hopes for reducing high mortality from cardiovascular diseases are laid on statins, their use is stipulated by the effective action of drugs, broad indications, a prolonged and positive experience of use, and a high evidence base.

Aim. To form a modern understanding of the market structure and analysis of availability of HMG-CoA reductase inhibitors.

Materials and methods. The studies were conducted in accordance with the State Register of Medicinal Products of Ukraine, ATC-classification, and data of the Equalizer system. The study was performed using statistical, logical and graphical methods, as well as methods of marketing analysis.

Results. The paper analyzes the range, cost of daily doses of drugs, physical and economic accessibility of HMG-CoA reductase inhibitors. It has been determined that the market is import-dependent – the share of domestic drugs is about 35 %. The drugs are structured according to the ABC classification, the leading drugs have been determined. The economic and physical accessibility of HMG-CoA reductase inhibitors has been analyzed; it generally indicates their high and medium availability at the pharmaceutical market of Ukraine.

Conclusions. Among the leaders there are 9 medicines, only 2 of them are drugs of domestic production; it indicates the possibility of developing a program for the import substitution of this particular group of drugs. Depending on the INN and the manufacturer the prices of drugs vary within very wide limits; it makes possible to choose a drug based on its affordability.

Key words: HMG-CoA reductase inhibitors; medicines; pharmaceutical market; affordability

Е. Н. Евтушенко, В. Д. Немцова*, В. В. Чайковская**

Национальный фармацевтический университет

Харьковский национальный медицинский университет*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика**

Статины: фармакоэкономические аспекты применения препаратов группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы

Большие надежды на снижение высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний возлагаются на статины, применение которых обусловлено эффективным действием препаратов, широкими показаниями к применению, длительным и положительным опытом использования, высокой доказательной базой.

Цель. Целью работы стало формирование современного представления о структуре рынка и анализ доступности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Материалы и методы. Исследования проводили в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств Украины, АТС-классификации, данными системы «Equalizer». Работа выполнена с использованием статистического, логического и графического методов, а также методов маркетингового анализа.

Результаты. В работе проведен анализ ассортимента, стоимости дневной дозы препаратов, физической и экономической доступности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Определено, что рынок является импортозависимым – доля отечественных препаратов составляет около 35 %. Препараты структурированы по АВС-классификации, определены препараты-лидеры. Проанализирована экономическая и физическая доступность препаратов группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, которая в целом свидетельствует об их высокой и средней доступности на фармацевтическом рынке Украины.

Выводы. Среди препаратов-лидеров – 9 препаратов, из них только 2 препарата отечественного производства, что свидетельствует о возможности развития программы по импортозамещению именно этой группы препаратов. В зависимости от МНН и производителя цены на препараты варьируют в очень широких пределах, что обуславливает возможность выбора препарата с учетом его экономической доступности.

Ключевые слова: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы; лекарственные средства; фармацевтический рынок; экономическая доступность

Впродовж останнього півстоліття динаміка захворюваності на неінфекційні хронічні захворювання, в тому числі серцево-судинні, зокрема, атеросклероз, різко змінилася. Якщо до першої світової війни велике значення мали інфекційні захворювання, особливо туберкульоз, то вже до початку другої світової війни значення інфекційних хвороб як причини летальних випадків різко впало і ще більше підвищилася роль серцево-судинних хвороб. Згідно зі статистикою атеросклерозу американської страхової компанії «Schepardt i Mark», в 1987 р. хвороби кардіоваскулярної системи становили 33,8 % всіх причин смерті, а в 2016 р. вони досягли вже 57,1 % [1]. Структура серцево-судинних захворювань також різко змінилася: на ревматичні ураження серця в 1985 р. припадало 39,5 % всіх випадків, в 2016 р. – тільки 21,4 %, на коронарні захворювання (зазвичай пов'язані з атеросклерозом) в 1985 р. припадало 20,2 %, тоді як у 2016 р. – 44,1 %. На теперішній час в Україні головною причиною смертності та інвалідності також залишаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) [2-6].

Певні надії на зниження високої смертності від серцево-судинних захворювань пов'язуються із застосуванням статинів, які пригнічують синтез холестерину в печінці, зменшують його вміст у крові і уповільнюють розвиток атеросклерозу. Застосування статинів у нашій країні обумовлене тривалим і позитивним досвідом застосування в інших країнах, високою доказовою базою.

За останні п'ять років загальний рівень споживання статинів виріс майже в 2 рази, але при порівнянні обсягів споживання та рівня захворюваності у нашій країні на серцево-судинні захворювання слід зазначити, що тільки частка хворих, яким показаний прийом даної групи препаратів, щоденно споживає необхідну дозу [7]. Беручи до уваги той факт, що профілактичне застосування статинів має проводитися щодня

впродовж усього життя, використання цих препаратів в Україні на теперішній час вважається дуже низьким і не відповідає необхідному рівню профілактики та лікування, незважаючи на наявність затверджених національних рекомендацій та клінічних протоколів ведення хворих відповідного профілю.

За останнє десятиріччя науковці не раз зверталися до проблеми вивчення групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Серед наукових праць, тісно пов'язаних з напрямом досліджень, значуще місце посідають роботи Яковлевої Л. В., Бездітко Н. В., Міщенко О. Я., Ткачової О. В. та ін. [2-4, 7, 8].

На теперішній час у науковій літературі є публікації, які відображають обсяги споживання ГЛЗ і результати аналізу їх асортименту, однак, події, що відбулися за останні 2-3 роки, змінили картину на фармацевтичному ринку України. Економічна та політична криза, наслідки гібридної війни змінили структуру споживання і асортимент пропонуваніх лікарських засобів. Тим більше, що ті окремі результати маркетингових досліджень ринку даних груп, що зустрічаються в літературних джерелах, носять фрагментарний характер та не відбивають тенденції сьогодення. У зв'язку з чим дослідження, які дозволять визначити сучасний стан ринку та тенденції споживання вищезазначених препаратів, є актуальними.

Метою роботи стало формування сучасного уявлення про структуру ринку та тенденції споживання лікарських препаратів – інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Результати та їх обговорення

У роботі здійснено аналіз асортименту, вартості препаратів, тенденцій споживання, фізичної та економічної доступності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, які проводили за даними системи «Equalizer» компанії «Business Credit», період проведення аналізу вересень 2015 року – вересень 2017 року. Дослідження здійснювали також

Таблиця 1

**Співвідношення лікарських засобів
вітчизняного та імпортного виробництва
в групі статинів впродовж року
(вересень 2015 – вересень 2016 рр.)**

Ринкові показники	Обсяг ринку, тис. грн	Частка ринку, %
Загальний обсяг реалізації ЛЗ	1132780,5	100
Обсяг реалізації препаратів вітчизняного виробництва	392035,4	34,6
Обсяг реалізації препаратів імпортного виробництва	740745,1	65,4

згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та АТС-класифікацією [9-13]. При аналізі визначалися кількість і структура виробників, різноманітність форм випуску та інші показники, що характеризують споживання даної групи препаратів на ринку України. Об'єкти дослідження – інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, які мають реєстрацію на території України. В ході досліджень проаналізовано первинну та вторинну маркетингову інформацію. Роботу виконано з використанням статистичного, логічного і графічного методів, а також методів маркетингового аналізу.

Гіполіпідемічні засоби (група С 10) є досить великою групою препаратів, яка на сьогоднішній день посідає гідне місце в загальному обсязі фармацевтичного ринку. Загальний асортимент гіполіпідемічних препаратів на ринку України становить 90 торгових найменувань без урахування доз і форм випуску, серед яких основну частину займають статини (інгібітори ГМГ-коензим А-редуктази) – 79,7 %, препарати нікотинової кислоти і її похідних – 6,6 %, фібрати – 5,5 %, секвестранти жовчних кислот – 1,9 %, гіполіпідемічні засоби інших груп – 18,1 % [12, 13].

Асортимент гіполіпідемічних засобів інших груп включає препарати рослинного походження – 72,4 %, препарати поліненасичених жирних кислот – 24,7 % та інгібітор всмоктування холестерину езетімб у комбінації зі статинами – 7 % [12, 13]. Більшу частку асортименту ГПЛП складають монокомпонентні препарати – 88,6 %, а полікомпонентні – 11,4 %. Станом на 2016-2017 роки на ринку зареєстровано 62 препарати інгібіторів ГМГ КоА-редуктази за 22 міжнародними непатентованими назвами (МНН). Ринок є імпортозалежним – частка вітчизняних препаратів складає біля 35 % (табл. 1).

Лідерами за обсягом продажів даних препаратів є KRKA, Словенія (більше 35 % ринку у грошових показниках), Астра Зенека, Великобританія (біля 15 %), Пфайзер, США (біля 9 %), Санофі-Авентис-Зентіва (більше 9 %), Актавіс Груп АГ – цим виробникам належить біля 60-65 % вітчизняного ринку статинів. На теперішній час вітчизняні препарати представлені ПАТ «Фармак», ТОВ «Фарма Старт», ПАТ «Київський вітамінний завод», ТОВ «Кусум Фарм», Корпорацією «Артеріум», ВАТ «Здоров'я». Хоча присутні були і ФФ «Дарниця», ТОВ «Фармекс груп», але за останні роки вони зійшли з ринку гіполіпідемічних препаратів.

Нами проведено структурування ринку інгібіторів ГМК-КоА-редуктази відповідно до АВС-аналізу (табл. 2). Вивчивши рейтинг топ-компаній відповідно до найвищих обсягів продажів у базовому періоді, можна відзначити, що лідером продажів став препарат Аторис компанії КРКА

(Словенія) – 23 %, за рік продажі збільшилися майже на 2 %, на другому місці Крестор АстаЗенека (Велика Британія) – 11,6 %. На третьому місці – Розарт Актавіс Груп АГ (Ісландія) – 9,43 %. Загалом групу А (біля 80 % за обсягами продажів) представляють 9 препаратів, куди увійшли і вітчизняні представники (Аторвакор компанії Фармак та Лівостор Київського вітамінного заводу). Біля 15,5 % ринку інгібіторів займають ще 8 препаратів. І на препарати, що залишились (іх більше 30), припадає біля 6 % ринку.

Тобто, ринок достатньо насичений гіполіпідемічними препаратами, представлений найбільш сучасними фармакологічними групами, однак картина буде неповною, якщо немає уяви про те, наскільки доступним є лікування за допомогою цих засобів. Одним з підходів, що дозволяють одночасно знизити і оптимізувати бюджетні і небюджетні витрати на охорону здоров'я, раціонально використовувати ЛЗ і підвищувати ефективність медичної і фармацевтичної допомоги, є оцінка медичних технологій з позицій фармакоекономіки. Наступним кроком став аналіз економічної доступності гіполіпідемічних препаратів.

Слід зазначити, що на початок 2018 р. на дрібному фармацевтичному ринку України стабільно знаходяться препарати наступних груп статинів: симвастатин, аторвастатин, розувастатин, пітавастатин і комбіновані препарати. Відсутні на ринку України або мають нестабільні показники присутності (або зовсім незначний обсяг продажів): ловастатин, церивастатин, правастатин, флувастатин.

Економічна доступність препаратів визначалася з урахуванням співвідношення вартості лікування даним препаратом (відповідно до міжнародних протоколів лікування) і мінімальної заробітної плати, зареєстрованої на певний час та яка міститься на офіційних урядових сайтах України. За базу дослідження брали добову дозу препарату (DDD), яка є статистичною мірою

Таблиця 2

Структурування ринку інгібіторів ГМК-КоА-редуктази відповідно до ABC-аналізу

Найменування препарату (виробник)	Частка в загальному обсязі реалізації, %	Частка в загальному обсязі продажу з накопиченням, %	Група
Аторіс (КРКА)	23,17	23,17	А 78,41 %
Крестор (АстраЗенека)	11,60	34,77	
Розарт (Актавіс груп АГ)	9,52	44,29	
Роксера (КРКА)	8,29	52,58	
Аторвакор (Фармак)	5,31	57,89	
Клівас (Фарма Старт)	5,29	63,18	
Ліпрімар (Пфайзер)	5,22	68,40	
Лівостор (Київськ. вітам. завод)	5,15	73,55	
Торвакард (Санофі Авентіс)	4,86	78,41	
Етсет (Кусум Хелскер)	4,81	83,22	
Розукард (Санофі Авентіс)	2,88	86,10	В 15,49 %
Вазіліп (КРКА)	2,41	88,51	
Лівазо (Рекордаті Хімфарм)	1,46	89,97	
Омакор (Еббот)	1,10	91,07	
Розуліп (Егіс Фармасьютікалс)	1,04	92,11	
Вабадін (Берлін-Хемі)	0,94	93,05	
Аторвастерол (Польфарма)	0,85	93,90	
Атокор (Д-Реддіс Лабораторіс)	0,80	94,70	
Толевас (Нобел Іляч Ве Ті)	0,65	95,35	
Лімістін (Ананта Медікеар)	0,61	95,96	
Мертеніл (Ріхтер Гедеон)	0,59	96,55	С 6,10 %
Інеджи (Мерк Шарп і Доум)	0,40	96,95	
Зокор (Мерк Шарп і Доум)	0,39	97,34	
Ліподемін (Профарма Інт-л)	0,31	97,73	
Аторвастатин (Пфайзер)	0,29	98,04	
Кадует (Пфайзер)	0,27	98,04	
Астин (Мікро Лабс)	0,26	98,33	
Амвастан (Ротафарм)	0,20	98,60	
Амлостат (Кусум Фарм)	0,18	98,86	
Розувастатин (Сандоз)	0,12	99,06	
Ловастатин (Артеріум)	0,12	99,24	
Вазостат (Здоров'я)	0,11	99,36	
Розватор (Ранбаксі)	0,08	99,48	
Статези (Мілі Хелскере Лім.)	0,05	99,59	
Ромазік (Польфарма)	0,05	99,67	
Розувастатин (Тева)	0,05	99,72	
Аторвастатин (Ананта)	0,04	99,77	
Біперин (Профарма)	0,04	99,82	
Атормак (Маклеода Фармас-л)	0,02	99,86	
Туліп (Сандоз)	0,01	99,90	
Сімвастатін (Зентіва)	0,01	99,92	
Сімвакард (Сандоз)	0,01	99,93	
Кардак (Ауробіндо Фарма)	0,01	99,94	
Атотекс (Апотекс)	0,01	99,95	
Ровікс (Апотекс)	0,01	99,96	
Розуста (Алвоген)	0,01	99,97	
Аторем (МСНЛабораторіс)	0,01	99,98	
Сімгал (Тева)	0,01	99,99	
Сімватін (Фарма Інтерн.)	0,00	100,00	
Всього		100 %	

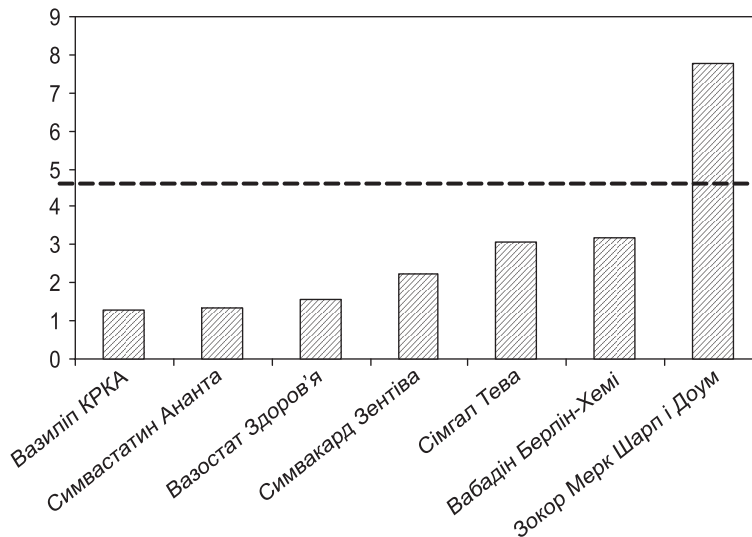


Рис. 1. Розподіл за рівнем економічної доступності препаратів групи С10А А01 Симвастатину

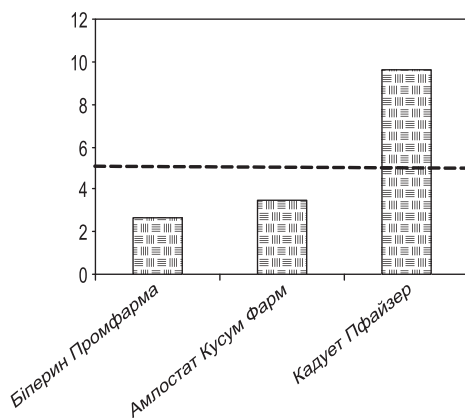


Рис. 2. Розподіл за рівнем економічної доступності комбінованих препаратів групи С10В Х03 Аторвастатин / Амлодипін

споживання ЛЗ, рекомендованою ВООЗ [9, 10], та яка використовується для стандартизації порівняння споживання ЛЗ між різними препаратами. Розрахунки ступеня доступності проводились за формулою:

$$C_{a.s.} = \frac{\bar{P}}{W_{a.w.}} \cdot 100 \%,$$

де: $C_{a.s.}$ – коефіцієнт адекватності платоспроможності; $W_{a.w.}$ – мінімальна заробітна плата за відповідний період часу (у даному дослідженні 3724 грн); \bar{P} – середня роздрібна ціна курсу лікування препаратом.

У результаті проведення польових обстежень були визначені наступні параметри: середньозважена роздрібна вартість за уп. [12], вартість курсу лікування, фізична і економічна доступність ЛЗ. При формулюванні висновків керувалися тим, що чим менше коефіцієнт адекватності платоспроможності, тим менше платить пацієнт за курс лікування обраним препаратом [3-5, 8].

З використанням запропонованих підходів сформулювали нижченаведену таблицю (табл. 3),

яка є найбільш точною формою уявлень даних і проведення моніторингу показників доступності ЛЗ. У даній таблиці наведені результати досліджень та розрахунків з економічної та фізичної доступності гіполіпідемічних препаратів в Україні.

Для більш наочного вигляду нами сформовані графіки, що відображають рівень економічної доступності препаратів за фармакотерапевтичними групами (за зростанням) (рис. 1-4). При аналізі результатів зазвичай орієнтуються на наступні показники: до 5 % – низький показник коефіцієнта адекватності платоспроможності забезпечує високу доступність препарату та гарантує його продаж в умовах низького платоспроможного попиту населення, більше 5 % – доступність препарату знижується з ростом показника.

За групою симвастатину більшість препаратів є високодоступними для споживачів – показник економічної доступності – менше 5 %. Тільки Зокор, який є оригінальним препаратом, суттєво виходить за цю межу.

У групі аторвастатинів біля 70 % препаратів, присутніх на ринку, є доступними.

У групі препаратів розувастатину біля 77 % препаратів є доступними. Відносно групи С10А А08 Пітавастатин, препарат, який знаходиться в групі середньодоступних, аналогічна ситуація склалась у групі С10В А06 Аторвастатин і езетиміб – препарат не переступив поріг доступних препаратів, його коефіцієнт має показник 7,69 %.

Отже, показники адекватності платоспроможності свідчать, що статини переважно відносяться до високо- та середньодоступних препаратів, низькодоступних серед статинів (показник $C_{a.s.} > 15 \%$) в Україні не виявлено. Однак, аналіз доступності лідерів фармацевтичного ринку серед даної групи препаратів дає підстави думати, що на споживання статинів економічна

Таблиця 3

Аналіз економічної та фізичної доступності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в Україні (було використано DDD – середнє дозування препарату для профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів групи високого ризику)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
АТС-класифікація (діюча речовина)	Назва ЛЗ (виробник)	Доза, лік. форма	Основне терапевтичне призначення ЛЗ (захворювання)	Медіанна ціна DDD ЛЗ, грн	Рекомендована добова доза, DDD	Тривалість курсу лікування, доба	Кількість одиниць DDD в курсі лікування/міс.	Середньозважена роздрібна вартість за уп. грн (станом на серпень 2018 р.)	Медіанна вартість курсу лікування на міс, грн	Економічна доступність (частка мінімальної зарп. плати для сплати лікувального курсу лікування, %)	Фізична доступність (пенетрація), %
Економічна та фізична доступність статинів в Україні (при денній заробітній платі найменш сплачуваної некваліфікованої державного працівника - 3724/22 = 169,27 грн (МЗП за місяць 3724 грн))											
С10А А01 Симвастатин	Вазиліп (КРКА)	20 мг, таб. № 28	ІХС, гіперліпідемія	1,73	20 мг	28	28	48,37	48,37	1,3	80
	Вабадін (Берлін-Хемі)	20 мг, таб. № 28	-«-»	4,27	20 мг	30	30	119,6	119,6	3,21	85
	Зокор* (Мерк Шарп і Доум)	20 мг, таб. № 28	-«-»	10,36	20 мг	30	30	290,14	290,14	7,79	72
	Вазостат (Здоров'я)	20 мг, таб. № 30	-«-»	1,92	20 мг	30	30	57,67	57,67	1,54	76
	Кардак (Ауро-Біндо Фарма Лтд)	20 мг, таб.	-«-»	-	20 мг	30	30	-	-	-	0
	Симвакард (Зентіва)	20 мг, таб. № 28	-«-»	-«-»	2,97	20 мг	30	30	83,36	83,36	2,23
С10А А02 Ловастатин	Сімгал (Тева)	20 мг, таб. № 28	-«-»	-	20 мг	30	30	113,95	113,95	3,05	70
	Симвастатин (Ананта)	20 мг, таб. № 28	-«-»	1,77	20 мг	30	30	49,5	49,5	1,32	56
	Ловастатин (Артеріум)	20 мг, таб. № 30	Гіперхолестеринемія, атеросклероз	2,7	20 мг	30	30	81,10	81,10	2,17	88
	Аторіс (КРКА)	20 мг, таб. № 30	Лікуван. та проф. ІХС	5,81	20 мг	30	30	174,51	174,51	4,7	83
	Аторвакор (Фармак)	20 мг, таб. № 30	-«-»	3,33	20 мг	30	30	100,01	100,01	2,68	80
	Ліпрімар* (Пфайзер)	20 мг, таб. № 30	-«-»	-	10,36	20 мг	30	311,09	311,09	8,35	69
С10А А05 Аторвастатин	Лівостор (КВЗ)	20 мг, таб. № 30	-«-»	3,2	20 мг	30	30	96,09	96,09	2,58	66
	Торвакард (Санofi АVENTIS-Зентіва)	20 мг, таб. № 30	-«-»	3,24	20 мг	30	30	97,43	97,43	2,62	74
	Етсет (Кусум Хелскер)	20 мг, таб. № 28	-«-»	3,39	20 мг	30	30	95,05	95,05	2,55	45
	Аторвастерол (Польфарма)	20 мг, таб. № 30	-«-»	5,35	20 мг	30	30	160,79	160,79	4,31	55
	Атокор (Д-Редіс Лабораторізі)	20 мг, таб. № 30	-«-»	3,03	20 мг	30	30	91,00	91,00	2,44	67
	Толевас (Нобел Ілч Ве Ті)	20 мг, таб. № 30	-«-»	6,82	20 мг	30	30	204,76	204,76	5,49	23
Лімістін (Ананта Медікар)	20 мг, таб. № 30	-«-»	3,75	20 мг	30	30	112,54	112,54	3,02	40	

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
С10А А05 Аторвастатин	Ліподемін* (Профарма Інтер-нешинал)	20 мг, таб. № 30	-<>-	3,57	20 мг	30	30	107,35	107,35	2,88	66
	Аторвастатин (Пфайзер)	20 мг, таб. № 30	-<>-	9,76	20 мг	30	30	292,97	292,97	7,9	87
	Астин (Мікро Лабс)	20 мг, таб. № 30	-<>-	4,17	20 мг	30	30	125,14	125,14	3,36	45
	Амвастан (Ротафарм)	20 мг, таб. № 30	-<>-	5,66	20 мг	30	30	170,0	170,0	4,56	50
	Аторвастатин (Ананта)	20 мг, таб. № 30	-<>-	2,62	20 мг	30	30	78,54	78,54	2,1	47
	Атормак (Маклеода Фармас.)	20 мг, таб. № 10	-<>-	4,4	20 мг	30	30	43,95	43,95	1,18	76
	Тулп (Сандоз)	20 мг, таб. № 30	-<>-	14,99	20 мг	30	30	703,6	703,6	18,89	35
	Аторем (МСН Лабораторіс)	20 мг, таб. № 30	-<>-	3,1	20 мг	30	30	92,93	92,93	2,5	23
	Крестор* (Аста Зенека)	10 мг, таб. № 28	Атеросклероз, гіперхолестеринемія	14,56	10 мг	30	30	407,74	407,74	10,94	58
	Розарт (Актовіс груп АГ)	10 мг, таб. № 30	-<>-	4,3	10 мг	30	30	129,53	129,53	3,47	78
С10А А07 Розувастатин	Роксера (КРКА)	10 мг, таб. № 30	-<>-	3,6	10 мг	30	30	108,22	108,22	2,9	77
	Клівас (Фарма Старт)	10 мг, таб. № 30	-<>-	3,05	10 мг	30	30	91,52	91,52	2,45	82
	Розукард (Санofi Авентіс-Зентіва)	10 мг, таб. № 30	-<>-	4,46	10 мг	30	30	134,05	134,05	3,6	74
	Розуліп* (Егіс Фармасьютікал)	10 мг, таб. № 28	-<>-	5,32	10 мг	30	30	149,23	149,23	4,0	78
	Мертеніл (Ріхтер Гедеон)	10 мг, таб. № 30	-<>-	5,4	10 мг	30	30	162,14	162,14	4,35	25
	Розувастатин (Сандоз)	10 мг, таб. № 28	-<>-	5,79	10 мг	30	30	93,69	93,69	2,51	70
	Розватор (Ранбаксі)	10 мг, таб. № 28	-<>-	4,06	10 мг	30	30	113,69	113,69	3,05	70
	Ромазік (Польфарма)	10 мг, таб. № 30	-<>-	4,00	10 мг	30	30	120,05	120,05	3,22	74
	Розувастатин (Тева)	10 мг, таб. № 30	-<>-	3,24	10 мг	30	30	97,2	97,2	2,6	49
	Ровікс (Апотекс)	10 мг, таб. № 30	-<>-	8,16	10 мг	30	30	244,95	244,95	6,57	65
Розуста (Алвоген)	10 мг, таб. № 28	-<>-	5,86	10 мг	30	30	164,24	164,24	4,4	40	
С10А А08 Пітавастатин	Лівазо* (Рекордати Хімфарм)	1 мг, таб. № 30	Гіперхолестеринемія, змішана дисліпідемія	12,9	1 мг	30	30	387,02	387,02	10,3	70
С10В А06 Аторвастатин і есетиміб	Статезі* (Мілі Хелкер Лімітед)	10/10 мг, таб. № 30	Дисліпідемії, гомоzigотна сітостеролемія	8,2	10/10 мг	28	28	246,20	246,20	6,6	41
	Кадует* (Пфайзер)	10/10 мг, таб. № 30	Профілактика серцево-судинних порушень	11,99	10/10 мг	28	28	359,81	359,81	9,66	75
С10В Х03 Аторвастатин/ амлодіпін	Амлостат (Кусум Фарм)	10/2,5 мг, таб. № 28	-<>-	4,62	10/2,5 мг	28	28	129,6	129,6	3,5	70
	Біперин (Промфарма)	10/5 мг, таб. № 30	-<>-	3,29	10/5 мг	28	28	98,95	98,95	2,65	60

Примітка. * – оригінальний препарат.

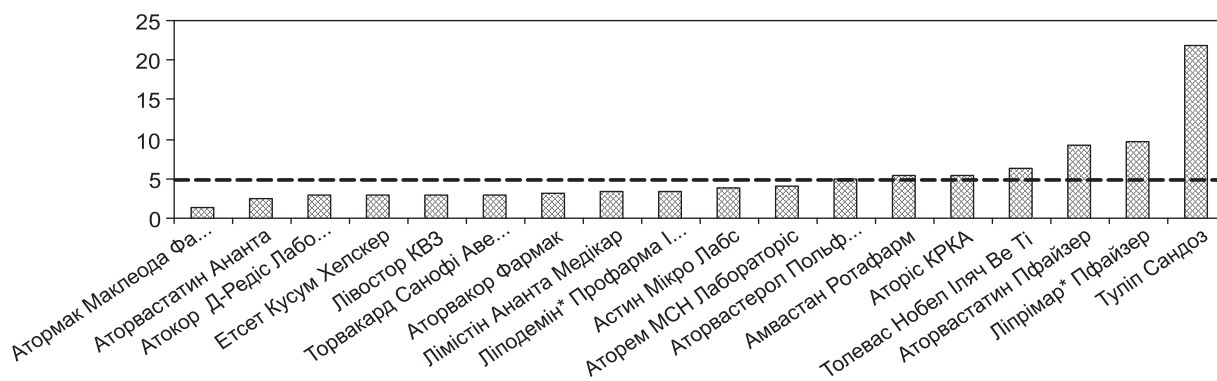


Рис. 3. Розподіл за рівнем економічної доступності препаратів групи С10А А05 Аторвастатину

Таблиця 4

Узагальнені результати щодо обсягів продажів та економічної доступності препаратів-лідерів групи ГМК-КоА-редуктази

Препарати-лідери за обсягом продажів групи інгібіторів ГМК-КоА-редуктази відповідно до АВС-аналізу (виробник)	Частка в загальному обсязі реалізації, %	Економічна доступність, $C_{a.s}$
Аторіс (КРКА)	23,17	4,7
Крестор (АстраЗенека)	11,60	10,94
Розарт (Актавіс груп АГ)	9,52	3,47
Роксера (КРКА)	8,29	2,9
Аторвакор (Фармак)	5,31	2,68
Клівас (Фарма Старт)	5,29	2,45
Ліпрімар (Пфайзер)	5,22	8,35
Лівостор (Київський вітам. завод)	5,15	2,58
Торвакард (Санофі АVENTIS-Зентіва)	4,86	2,62

доступність чинить вторинний вплив – показники доступності провідних препаратів (група А за обсягами реалізації) дуже різні (табл. 4).

Так, серед лідерів за обсягами продажів виявились 2 препарати, які мають середній рівень доступності, близький вже до низького – Крестор ($C_{a.s} = 10,94$) та Ліпрімар ($C_{a.s} = 8,35$). І тим не менше вони відносяться до групи А за обсягами реалізації в Україні. Даний факт свідчить, на нашу думку, про те, що частина споживачів статинів має достатній рівень доходів, щоб отримати повноцінну фармакотерапію високоякіс-

ними препаратами, та має низьку чутливість до ціни. Також на споживання препаратів, судячи з усього, суттєво впливають інші фактори, дослідження яких може бути подальшим предметом досліджень.

Незважаючи на те, що доступність дослідженої більшості статинів укладається у рамки 5 %, необхідно враховувати, що дана категорія хворих, як правило, приймає від 3 і вище препаратів для тривалого застосування, а особи з коморбідною патологією (що включає АГ, діабет і т. п.) – від 5 і вище. Сукупність препаратів, що

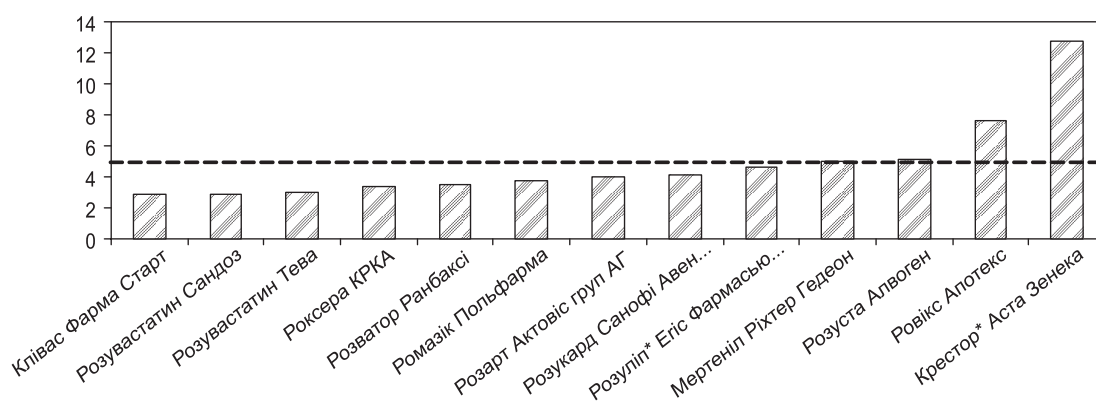


Рис. 4. Розподіл за рівнем економічної доступності препаратів групи С10А А07 Розувастатину

приймають такі хворі, скоріше за все, набагато перевищує 5 % поріг, що не може не відбиватися на загальній прихильності пацієнтів до лікування у негативному аспекті. У зв'язку з вищевикладеним наявність державного проекту по реімбурсації дозволяє більшості вітчизняних хворих застосовувати статинотерапію відповідно до існуючих міжнародних та національних рекомендацій і протоколів. Однак у даній ситуації перспективними будуть дослідження, що прояснять картину доступності повної схеми фармакотерапії у вітчизняних хворих з урахуванням системи реімбурсації та у порівнянні з європейськими показниками та сформулюють на підставі отриманих результатів організаційні висновки в галузі забезпечення хворих належною фармацевтичною допомогою.

ВИСНОВКИ

1. Отримані дані свідчать про те, що статини на українському фармацевтичному ринку представлені у широкому асортименті, але превалюють препарати закордонного виробництва. Залежно від МНН та виробника ціни на препара-

ти варіюють у дуже широких межах, що обумовлює можливість вибору препарату з урахуванням економічної доступності.

2. Лідерами ринку за обсягами реалізації є 9 препаратів (Аторіс (КРКА), Крестор (АстраЗенека), Розарт (Актавіс груп АГ), Роксера (КРКА), Аторвакор (Фармак), Клівас (Фарма Старт), Ліпрімар (Пфайзер), Лівостор (Київський вітамінний завод), Торвакард (Санofi Аевентіс)), серед яких тільки 2 препарати вітчизняного виробництва, що свідчить про можливість розвитку програми з імпортозаміщення саме цієї групи препаратів.

3. Проаналізована економічна доступність препаратів групи ГМК КоА-редуктази загалом свідчить про їх високу та середню доступність. Серед лідерів за обсягами продажів також виявились 2 препарати, які мають середній рівень доступності, близький вже до низького Крестор ($C_{as} = 10,94$) та Ліпрімар ($C_{as} = 8,35$). Даний факт свідчить про те, що частина споживачів статинів має достатній рівень доходів та низьку чутливість до ціни.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Статистика атеросклерозу [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://surgeryzone.net/info/obshhemedicinskaya-informaciya/statistika-ateroskleroza.html>
2. Ткачова, О. В. Статини: дослідження асортименту та соціально-економічної доступності для українських пацієнтів / О. В. Ткачова, Л. П. Богатирчук // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні: матеріали наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 10-11 трав. 2016 р.). – Івано-Франківськ, 2016. – С. 35–43.
3. Немченко, А. С. Аналіз доступності основних лікарських засобів для лікування серцевої недостатності на вітчизняному фармацевтичному ринку / А. С. Немченко, Ю. Є. Куриленко // Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матеріали V наук.-практ. конф. за міжнар. участю (м. Харків, 20-21 квіт. 2017 р.). – Х., 2017. – С. 410–411.
4. Яковлева, Л. В. Блокатори кальцієвих каналів: дослідження асортименту, соціально-економічної доступності та обсягів споживання в Україні / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, В. Ю. Адонкіна // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 18–23. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.15.3>
5. Вивчення доступності основних лікарських засобів в Україні: результати спільного проекту ВОЗ, НАІ та МОЗ України / Т. М. Думенко, В. Д. Парій, Л. В. Яковлева, А. Б. Зіменковський // Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали VI наук.-практ. конф. (м. Харків, 22 листопада 2013 р.). – Х.: НФаУ, 2013. – С. 180–281.
6. Казак, Л. І. Клініко-фармакологічні властивості статинів / Л. І. Казак, А. М. Дорошенко, В. Ю. Дяченко та ін. // Рациональная фармакотерапия. – 2015. – № 1 (34). – С. 36–38.
7. Малай, Л. Н. Статини в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее / Л. Н. Малай // Рациональная фармакотерапия в кардиол. – 2014. – Т. 10, № 5. – С. 514–521. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524>
8. Бездітко, Н. В. Невикористані можливості: фармакоепідеміологічний аналіз динаміки споживання препаратів статинів в Україні / Н. В. Бездітко, О. Я. Міщенко, І. В. Чинуш // Клінічна фармація. – 2014. – № 2. – С. 62–65.
9. ATC/DDD Index 2016 [Electronic resource]. – Available at : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
10. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 16-th ed. // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – Oslo, 2012. – 284 p.
11. База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://eq.bck.com.ua/> – станом на 20.09.2018 р.
12. Компендиум: лекарственные препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://compendium.com.ua/> – станом на 10.10.2018 р.
13. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlez.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

References

1. Statystyka ateroskleroza. (n.d.). Available at: <http://surgeryzone.net/info/obshhemedicinskaya-informaciya/statistika-ateroskleroza.html>
2. Tkachova, O. V. & Bogatirchuk, L. P. (2016). *Suchasni napriamky udoskonalennia farmatsevtichnoho zabezpechennia naseleennia na rehionalnomu rivni: materialy naukovoi-praktychnoi konferentsii* (10-11. 05. 2016). Ivano-Frankivsk, 35–43.

3. Nemchenko, A. & Kurilenko, Ju. (2017). *Aktualni problemy rozvytku haluzevoi ekonomiky ta lohistyky : materialy V naukovopraktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* (20-21. 04. 2017). Kharkiv, 410–411.
4. Iakovlieva, L. V., Mishchenko, O. Y., & Adonkina, V. Y. (2015). Calcium channel blockers: the study of the assortment, socio-economic affordability and volumes of consumption in Ukraine. *Social'na farmaciâ v ohoronî zdorov'â, 1(1)*, 18–24. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.15.3>
5. Dumenko, T. M., Parij, V. D., Jakovleva, L. V. & Zimenkovs'kij, A. B. (2013). *Farmakoekonomika v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku: materialy VI naukovopraktychnoi konferentsii* (22. 11. 2013). Kharkiv: NFaU, 180–281.
6. Kazak, L. I., Doroshenko, A. M., Djachenko, V. Ju., Zahorodnyi, M. I., Replianchuk, N. D. (2015). *Racional'naja farmakoterapija, 1 (34)*. 36–38.
7. Malay, L. N. (2014). Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 10(5)*, 513–524. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524>
8. Bezditko, N. V., Mishhenko, O. Ja. & Chinush I. V. (2014). *Klinična farmaciâ, 2*, 62–65.
9. ATC/DDD Index 2016 [ATC/DDD Index 2016]. – Available at: http://www.whocc.no/atc_ddd_index
10. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 16-th ed.* (2012). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo.
11. Baza danih «Ekvalajzer» TOV «Biznes-Kredit». (n.d.). Available at: <http://eq.bck.com.ua>
12. Compendium: lekarstvennye preparaty. (n.d.). Available at: <http://compendium.com.ua/>
13. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. (n.d.). Available at: <http://www.drz.com.ua>

Vidomosti pro avtoriv / Information about authors / Informacija ob avtorax

Євтушенко О. М., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>). E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Ievtushenko O. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Marketing and Management, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>). E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Євтушенко Е. Н., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичного маркетингу та менеджменту, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-5276-9784>). E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Чайковська В. В., доктор медичних наук, професор кафедри паліативної і хоспісної медицини, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, член експертної ради з паліативної медицини і геріатрії МОЗ України (<https://orcid.org/0000-0003-0066-0925>)

Tchaikovska V. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Palliative and Hospice Medicine of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, member of the Expert Council on palliative medicine and geriatrics of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-0066-0925>)

Чайковская В. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры паллиативной и хосписной медицины, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, член экспертного совета по паллиативной медицине и гериатрии МЗ Украины (<https://orcid.org/0000-0003-0066-0925>)

Немцова В. Д., кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини, Харківський національний медичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-7916-3168>). E-mail: valerijan@ukr.net

Nemtsova V. D., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University (<https://orcid.org/0000-0001-7916-3168>). E-mail: valerijan@ukr.net

Немцова В. Д., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и внутренней медицины, Харьковский национальный медицинский университет (<https://orcid.org/0000-0001-7916-3168>). E-mail: valerijan@ukr.net

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармацевтичного маркетингу та менеджменту НФаУ. Тел. 067-723-07-31. E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Ukraine, National University of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Marketing and Management, 067-723-07-31, e-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармацевтического маркетинга и менеджмента НФаУ. Тел. 067-723-07-31. E-mail: evtyshenkolena1@gmail.com

УДК 615.1:615.281:614.27: 615.036

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1481>*Н. О. Матяшова, О. О. Герасимова*

Національний фармацевтичний університет

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СТРУКТУРУ ТА МІНЕРАЛІЗАЦІЮ КІСТОК

Остеопороз (ОП) є найпоширенішим метаболічним захворюванням скелету і характеризується зниженням міцності кісток, що призводить до високого ризику переломів. Серйозність даного захворювання полягає в його тривалому безсимптомному перебігу, при цьому враженню піддається значна частина населення, особливо старших вікових груп.

Мета дослідження. Проведення фармакоеконічного аналізу із застосуванням бісфосфонатів у пацієнток із постменопаузальним ОП з використанням методу «витрати-ефективність».

Матеріали та методи. Розрахунок коефіцієнту «витрати – ефективність». Для розрахунків вартості фармако-терапії ОП були використані середньороздрібні ціни на ЛП за 2017 рік, отримані за даними аналітичної системи «PharmXplorer» компанії «Моріон».

Результати. Аналіз вартості лікування показав, що найдешевшим препаратом з групи алендронові кислоти був Алендон-70, Micro Labs, вартість лікування яким за три роки склала 1092 грн. З групи кислоти ібандронові найдешевшим препаратом була Ібандронові кислота-ВІСТА 150 мг, Mistral Capital Management, вартість лікування яким за три роки склала 11405,88 грн. Препарати на основі стронцію ранелату представлені на ринку України тільки одним виробником. Порівняння результатів лікування з ібандронатом та стронцію ранелатом показало, що ібандронат є домінуючим методом, тому що цей метод більш ефективний (62,0 % проти 41,0 %), а показник «витрати – ефективність» менший, ніж у препарату стронцію ранелату (18396,58 грн проти 150602,56 грн).

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що при менопаузальному остеопорозі призначення бісфосфонатів, зокрема ібандронату, є ефективним та економічно вигідним.

Ключові слова: бісфосфонати; постменопауза; остеопороз; стронцію ранелат; витрати – ефективність; фармакоеконічний аналіз

*N. O. Matiashova, O. O. Gerasymova**National University of Pharmacy*

The pharmacoeconomic analysis of medicines affecting the bone structure and mineralization

Osteoporosis is the most common metabolic disease of bones and is characterized by decrease of bone strength, which leads to a high risk of fractures. The seriousness of this disease is in its prolonged asymptomatic course; moreover, the disease affects a significant part of the population, especially older age groups.

Aim. To conduct the pharmacoeconomic analysis of the use of bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis by the cost-effectiveness method.

Materials and methods. The cost-effectiveness ratio was calculated. The average retail prices of medicines for 2017 obtained according to the data of the PharmXplorer analytical system of "Morion" company were used to calculate the cost of osteoporosis pharmacotherapy.

Results. Analysis of the cost of treatment showed that Alendon-70 (Micro Labs) was the cheapest drug in the alendronic acid group; its cost per treatment course for three years was 1092 UAH. Ibandronic acid-VISTA, 150 mg, (Mistral Capital Management) was the cheapest drug in the group of ibandronic acid; its cost per course of treatment for three years was 11,405.88 UAH. Medicines on the basis of strontium ranelate were presented at the Ukrainian market only by one manufacturer. The results of the pharmacoeconomic analysis showed that ibandronate was the dominant method compared to strontium ranelate since it was more effective (62.0 % versus 41.0 %) and had a lower value for the cost-effectiveness ratio (18,396.58 UAH versus 150,602.56 UAH).

Conclusions. The data obtained suggest that the use of bisphosphonates, including ibandronate, is effective and cost-effective in menopausal osteoporosis.

Key words: bisphosphonates; postmenopause; osteoporosis; strontium ranelate; cost – effectiveness; pharmacoeconomic analysis

*N. A. Matiashova, O. A. Gerasymova**Nациональный фармацевтический университет*

Фармакоэкономический анализ лекарственных препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей

Остеопороз (ОП) является самым распространенным метаболическим заболеванием скелета и характеризуется снижением прочности костей, что приводит к высокому риску переломов. Серьезность данного заболевания заключается в его длительном, бессимптомном течении, при этом поражается значительная часть населения, особенно старших возрастных групп.

Цель исследования. Проведение фармакоэкономического анализа применения бисфосфонатов у пациенток с постменопаузальным ОП с использованием метода «затраты – эффективность».

Материалы и методы. Расчет коэффициента «затраты-эффективность». Для расчетов стоимости фармакотерапии ОП были использованы среднерозничные цены на ЛП за 2017 год, полученные по данным аналитической системы «PharmXplorer» компании «Морион».

Результаты. Анализ стоимости лечения показал, что наиболее дешевым препаратом из группы алендроновой кислоты был Алендон-70, Micro Labs, стоимость лечения которым за три года составила 1092 грн. Из группы кислоты ибандроновой дешевым препаратом была Ибандроновая кислота-ВИСТА 150 мг, Mistral Capital Management, стоимость лечения которой за три года составила 11405,88 грн. Препараты на основе стронция ранелата представлены на рынке Украины только одним производителем. Сравнение результатов лечения ибандронатом и стронция ранелатом показало, что ибандронат является доминантным методом, так как он более эффективен (62,0 % против 41,0 %), а показатель «затраты – эффективность» меньше, чем в препарате стронция ранелата (18396,58 грн против 150602,56 грн).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что при менопаузальном остеопорозе назначение бисфосфонатов, в том числе ибандроната, является эффективным и экономически выгодным.

Ключевые слова: бисфосфонаты; постменопауза; остеопороз; стронция ранелат; затраты – эффективность; фармакоэкономический анализ

Остеопороз (ОП) є найпоширенішим метаболічним захворюванням скелету і характеризується зниженням міцності кісток, що призводить до високого ризику переломів. Серйозність даного захворювання полягає в його тривалому безсимптомному перебігу, при цьому ураженню піддається значна частина населення, особливо старших вікових груп. Епідемічний характер ОП, пов'язаний з виникненням переломів, робить його соціально значущим захворюванням, що вимагає ранньої діагностики, активного лікування і профілактики.

Переломи стегнової кістки призводять до зниження очікуваної середньої тривалості життя на 12–15 %. Після такого перелому до 20 % хворих помирають впродовж перших 6 місяців, близько 50 % пацієнтів не можуть пересуватися без сторонньої допомоги, а третина втрачає здатність до самообслуговування [1, 2].

В останні десятиріччя проблема остеопорозу набула особливого значення внаслідок двох тісно пов'язаних демографічних процесів: різкого збільшення в популяції кількості людей літнього і старечого віку, зокрема жінок у постменопаузальному періоді життя. Частіше остеопороз уражає жінок, що пов'язано з дефіцитом естрогенів у постменопаузі та більш низькою кількістю кісткової маси порівняно з чоловіками. Остеопороз уражає від третини до половини всіх жінок у постменопаузальному періоді [1].

За даними українських досліджень В. В. Поворознюка та співавторів, які проводилися в 2002 р. [3] з використанням ультразвукової денситометрії, у віці 50-59 років тільки 34 % жінок мають нормальну структуру кісткової тканини, у віці 60-69 років – 11 %, у 70-79 років – 4 %. Остеопороз діагностують у 13 % жінок у віковій групі 50-59 років, у 25 % – у групі 60-69 років, у 50 % – у групі 70-79 років і у 53 % – у групі 80-89 років [3]. За даними двох енергетичної рентгенівської абсорбціометрії остеопороз на рівні шийки стегнової кістки виявляють у 11 % жі-

нок української популяції, на рівні хребта – у 20 %, на рівні передпліччя – у 24 % [4, 5]. При цьому показано, що мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) на рівні хребта у жінок української популяції у віковій групі 50-59 років нижча в порівнянні з показниками МЩКТ у жінок, які проживають у США і країнах Північної Європи, що можна пояснити недостатньою профілактикою втрати кісткової тканини у жінок в Україні в пре- і постменопаузі.

За останні 20 років розширилися знання про молекулярно-біологічні, генетичні та інші особливості кісткового ремоделювання і патогенезу остеопорозу. Це дозволяє синтезувати нові антиостеопоротичні препарати.

Препарати, що застосовуються для профілактики і лікування остеопорозу, умовно розподілені на наступні групи:

- забезпечують позитивний кальцієвий баланс (кальцій, вітамін D, активні метаболіти вітаміну D, тіазиди);
- переважно пригнічують резорбцію кісткової тканини (естрогени, кальцитонін, бисфосфонати);
- переважно стимулюють утворення кісткової тканини (похідні фтору, анаболічні стероїди, паратиреоїдний гормон);
- препарати, що покращують якість кісткової тканини (бисфосфонати, метаболіти вітаміну D);
- препарати багатопланової дії [5].

В останні роки відзначено високий інтерес медичної громадськості до застосування бисфосфонатів та стронцію ранелату у лікуванні пацієнтів з остеопорозом.

У теперішній час для лікування при захворюваннях кісткової тканини в Україні застосовують 6 сполук бисфосфонатів: етидронат, клодронат, памідронат, алендронат, ібандронат, ризендронат, золедронат та комбіновані препарати алендроновой кислоти та колекальциферолу (вітаміну D₃).

Головний вплив бісфосфонатів на скелет полягає в уповільненні мінералізації кістки і хряща, а також в уповільненні резорбції кісткової тканини.

Механізм дії стронцію ранелату включає декілька факторів:

- стимуляцію утворення кістки в культурі кісткової тканини, а також стимуляцію реплікації попередників остеобластів і синтезу колагену в культурі кісткових клітин;
- зменшує резорбцію кісткової тканини шляхом гальмування диференціювання остеокластів, а також їх резорбтивної активності.

Бісфосфонати і стронцію ранелат застосовуються на теперішній час частіше за інші антиостеопоротичні препарати і розглядаються в якості першої лінії терапії ОП, оскільки в проведених рандомізованих клінічних випробуваннях препарати цієї групи в більшій мірі, ніж інші запобігали новим і повторним переломам [1, 6].

Сучасна медикаментозна терапія ОП побудована на принципах доказової медицини, коли у лікуванні пацієнта пріоритет надається лікарським засобам з доведеною ефективністю в рандомізованих багатоцентрових клінічних дослідженнях (РКД) з достатньою тривалістю, в яких первинною кінцевою точкою є зниження числа переломів та зниження маркерів кісткової резорбції і підвищення кісткової мінеральної щільності (МЩ) на тлі тривалого лікування (3-5 років) [7].

Рання діагностика і своєчасно вжиті лікувально-профілактичні заходи можуть знизити кількість виражених клінічних ознак, зменшити фінансові витрати держави на вирішення серйозних наслідків захворювання та підвищити якість життя хворих на остеопороз [8, 9].

Матеріали та методи

Метою даного дослідження було проведення фармакоеконімічного аналізу застосування бісфосфонатів у пацієнток з постменопаузальним ОП з використанням методу «витрати – ефективність». Виконуючи аналіз «витрати – ефективність», необхідно розрахувати коефіцієнт «витрати – ефективність» (cost – effectiveness ratio, CER) для кожного методу лікування, тобто витрати на одну одиницю ефективності за формулою: $CER = DC/Ef$, де: CER – коефіцієнт «витрати – ефективність»; DC – прямі витрати; Ef – показник ефективності лікування. З фармакоеконімічного погляду найбільш прийнятним є той метод лікування, який на одиницю ефективності потребує менше витрат (має менше значення коефіцієнта CER при найбільшій ефективності) [10].

Для розрахунків вартості фармакотерапії ОП були використані середньороздрібні ціни на ЛП

за 2017 рік, отримані за даними аналітичної системи «PharmXplorer» компанії «Моріон».

Результати та їх обговорення

Фармакоеконімічний аналіз включав наступні етапи:

- аналіз результатів клінічних досліджень ефективності і безпеки пероральних препаратів ібандронату, алендронату і стронцію ранелату для профілактики переломів при постменопаузальному ОП;
- непряме порівняння клінічної ефективності досліджуваних препаратів з одним загальним контролем (плацебо);
- аналіз мінімізації витрат при ОП у жінок у постменопаузальному періоді;
- аналіз «витрати – ефективність» та вибір за його результатами найбільш оптимального препарату з точки зору ефективності та витрат на терапію.

Для проведення непрямого порівняння були відібрані три РКД:

- «BONE» оцінка клінічної ефективності ібандронату,
- «FIT» – оцінка клінічної ефективності алендронату,
- «SOTI» – присвячено визначенню клінічної ефективності стронцію ранелату.

Відсутність значних відмінностей в дизайні досліджень і у характеристиках включених пацієнток дозволяла проводити непрямі порівняння. У всіх дослідженнях заявлено подвійне осліплення і плацебо-контроль. Усі три дослідження виконані в схожих популяціях пацієнток з постменопаузальним ОП. Тривалість спостереження становила 3 роки. У всіх дослідженнях крім основних препаратів додатково призначали кальцій і вітамін D.

У РКД «BONE» застосування ібандронату в порівнянні з плацебо супроводжувалося статистично значущим зниженням ризику хребетних переломів через 3 роки на 51 % (ОР 0,49; 95 % ДІ 0,34, 0,74). Подібним чином у РКД «FIT» через 3 роки лікування в групі алендронату в порівнянні з плацебо був відзначений нижчий показник (на 47 %) хребетних переломів (ОР 0,53; 95 % ДІ 0,41, 0,68). У РКД «SOTI» лікування стронцію ранелатом у порівнянні з плацебо також супроводжувалося зменшенням ризику хребетних переломів на 41 % через 3 роки (ОР 0,59; 95 % ДІ 0,48, 0,73) [11].

У процесі розрахунку вартості курсу лікування були використані наступні дозування (відповідно до інструкції для застосування препаратів): кислота алендроніва – 70 мг на тиждень, кислота ібандроніва – 150 мг на місяць, стронцію ранелат – 2 г на добу. Курс лікування препаратами склав три роки.

Таблиця 1

Розрахунок вартості курсу лікування

МНН	ТН	Дозування	Вартість 1 доби, грн	Вартість, 3 років, грн
M05B A04 Кислота алендронова	Алендон-10, Micro Labs (Індія), таб. 10 мг, № 30	1 таб. на добу	2,67	2923,65
	Алендон-70, Micro Labs (Індія), таб. 70 мг, № 10	1 таб. на тиждень	19,05	2971,8
	Алендон-70, Micro Labs (Індія), таб. 70 мг, № 30	1 таб. на тиждень	7,00	1092
	Алендра®, Кусум Фарм ООО (Україна, Київ), таб. 70 мг, № 4	1 таб. на тиждень	33,3	5194,8
	Остемакс, Polpharma (Польща), таб. 70 мг, № 4	1 таб. на тиждень	49,47	7717,32
M05B A06 Кислота ібандронова	Бонвіва®, Roche (Швейцарія), таб. п/плів. оболонкою 150 мг, № 1	1 таб. на місяць	458,06	16490,16
	Бонвіва®, Roche (Швейцарія), таб. п/плів. оболонкою 150 мг, № 3	1 таб. на місяць	451,28	16246,08
	Бондронат®, Roche (Швейцарія), таб. п/плів. оболонкою 50 мг блістер, № 28	1 таб. на добу	136,85	149850,75
	Ібандронова кислота-ВІСТА 150 мг, Mistral Capital (Великобританія), таб. 150 мг, № 3	1 таб. на місяць	316,83	11405,88
	Ібандронова кислота-ВІСТА, Mistral Capital Management (Великобританія), таб. 50 мг блістер, № 30	1 таб. на добу	73,57	80559,15
	Ризостин, Pharmascience (Канада), таб. п/о 35 мг, № 4	1 таб. на тиждень	45,72	7132,32
M05BX03 Стронцію ранелат	Бівалос®, Servier (Франція), гран. д/орал. сусп. 2 г саше, № 28	1 таб. на добу	56,39	61747,05

У табл. 1 представлені результати розрахунку вартості курсу лікування кожним з препаратів.

Аналіз вартості лікування показав, що найбільш дешевим препаратом з групи алендронної кислоти був Алендон-70, Micro Labs (Індія), таб. 70 мг, № 30, вартість лікування яким за три роки склала 1092 грн. З групи кислоти ібандронової найдешевшим препаратом була Ібандронова кислота-ВІСТА 150 мг, Mistral Capital Management (Великобританія), таб. п/плів. оболонкою 150 мг, № 3, вартість лікування якою за три роки склала 11405,88 грн. Препарати на основі стронцію ранелату представлені на ринку України тільки одним виробником, що не дає можливості вибору препаратів з позиції вартості.

Наступним етапом був проведений фармакоекономічний аналіз «витрати – ефективність» та розраховано коефіцієнт CER. До аналізу ввійшли препарати з найдешевшим курсом лікування,

обрані попереднім аналізом. Результати представлені в табл. 2.

Показник CER для алендронату склав 2318,47 грн при ефективності лікування 47,1 %; для ібандронату – 18396,58 (ефективність – 62 %); для стронцію ранелату – 150602,56 (ефективність – 41 %). Результати аналізу показують, що найбільш ефективним є препарат на основі кислоти ібандронової (62 %), а найбільш економічно вигідним є препарат на основі кислоти алендронної (CER = 2318,47 грн). Відповідно отримані розрахунки не дають нам можливості вибору домінуючого препарату (домінуючої альтернативи): найбільш дешеве лікування при найбільш високій ефективності.

У зв'язку з відсутністю чіткої домінуючої альтернативи на наступному етапі ми розраховували вартість додаткової одиниці ефективності або інкрементальний показник – ICER. Результати аналізу додаткової одиниці ефективності

Таблиця 2

Розрахунок коефіцієнта «витрати – ефективність»

	Алендронат	Ібандронат	Стронцію ранелат
Вартість за 3 роки, грн	1092	11405,88	61747,05
Ефективність, %	47,1	62,0	41,0
CER, грн	2318,47	18396,58	150602,56

показують, що ICER за одного ефективно пролікованого пацієнта з використанням схеми з ібандронатом у порівнянні з алендронатом дорівнює 692,21 грн.

Порівняння результатів лікування з ібандронатом та стронцію ранелатом показало, що ібандронат є домінуючим методом, тому що цей метод більш ефективний (62,0 % проти 41,0 %), а показник «витрати – ефективність» менший, ніж у препараті стронцію ранелату (18396,58 грн проти 150602,56 грн).

ВИСНОВКИ

На теперішній час проблема постменопаузального остеопорозу не може бути ефективно розв'язаною в Україні: препарати-коректори метаболізму кісткового кальцію застосовуються з ліку-

вальною метою, в той час як основна мета даних продуктів – це превентивне використання для профілактики постменопаузальних переломів.

Проведене непряме порівняння ефективності лікування показало, що між ібандронатом, алендронатом і стронцію ранелатом, застосовуваними перорально відповідно до інструкцій, немає значних відмінностей за ступенем зниження ризику переломів хребта у жінок з постменопаузальним ОП і остеопоротичних переломів в анамнезі.

Отримані дані свідчать про те, що при менопаузальному остеопорозі призначення бісфосфонатів, зокрема ібандронату, є ефективним та економічно вигідним.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Остеопороз в общемедицинской практике : метод. рек. / А. Л. Верткин, С. Д. Арутюнов, М. Н. Шаров и др. – М., 2008. – 46 с.
2. Пасишвили, Л. М. Остеопороз – безмолвный костный «вор» // Східноєвропейський журн. внутрішньої та сімейної медицини. – 2015. – № 1. – С. 19–23. <https://doi.org/10.15407/internalmed2015.01.016>
3. Поворознюк, В. В. Менопауза и остеопороз / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева // Экспрес. – К., 2002. – 356 с.
4. Povoroznjuk, V. V. Bone mineral density in Ukrainian women of different age / V. V. Povoroznjuk, N. I. Dzerovich, T. A. Karasevskaya // Ann. New York Academy Sci. – 2007. – Vol. 1119. – P. 243–252. <https://doi.org/10.1196/annals.1404.019>
5. Насонов, Е. Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы / Е. Л. Насонов // Русс. мед. журн. – 1998. – № 6. – С. 1176–1180.
6. Шишкова, В. Н. Профилактика и терапия остеопороза / В. Н. Шишкова // Медицинские вести. – 2011. – № 7. – С. 548.
7. Алексеева, Л. И. Алендронат в лечении остеопороза / Л. И. Алексеева // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 71–75.
8. Беловол, А. Н. Бисфосфонаты в лечении остеопороза / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Клин. фармакол. и терапия. – 2014. – № 23 (5). – С. 75–79.
9. Rizzoli, R. Atlas of postmenopausal osteoporosis / R. Rizzoli // Current Medicine Group, 2005. – P. 25–90.
10. Яковлева, Л. В. Фармакоепідеміологічні дослідження споживання антибіотиків із групи карбапенемів / Л. В. Яковлева, Н. О. Матяшова // Клінічна фармація. – 2013. – № 1. – С. 4–7.
11. Головач, И. Ю. Проблема атипичных переломов бедра на фоне приема бисфосфонатов: стратегические и тактические вопросы лечения остеопороза / И. Ю. Головач, А. Ю. Кочиш // Рациональная фармакотерапия. – 2013. – № 4 (29). – С. 29–36.

References

1. Vertkin, A. L., Arutiunov, S. D., Sharov, M. N., Zairatiantc, O. V., Naumov, A. V., Pleskanovskaia, N. V., Khimich, Iu. A., Goruleva, E. I. (2008). *Osteoporoz v obshchemeditcinskoj praktike*. Moscow, 46.
2. Pasieshvili, L. M. (2015). Osteoporosis is silent bone "Thief." *Shidnoevropejskij Zurnal Vnutrisnoi Ta Simejnoi Medicini*, 2015(1), 16–24. <https://doi.org/10.15407/internalmed2015.01.016>
3. Povoroznyuk, V. V., Grigoreva, N. V. (2002). *Menopauza i osteoporoz*. Kyiv, 356.
4. Povoroznyuk, V. V., Dzerovich, N. I., & Karasevskaya, T. A. (2007). Bone Mineral Density in Ukrainian Women of Different Age. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1119(1), 243–252. <https://doi.org/10.1196/annals.1404.019>
5. Nasonov, E. L. (1998). *Russkii meditsinskii zhurnal*, 6, 1176–1180.
6. Shishkova, V. N. (2011). *Meditsinskie vesti*, 7, 548.
7. Alekseeva, L. I. (2012). *Consilium medicum*, 14 (2), 71–75.
8. Belovol, A. N., Kniazkova, I. I. (2014). *Klinicheskaja farmakologija i terapija*, 23 (5), 75–79.
9. Rizzoli, R. (2005). *Atlas of postmenopausal osteoporosis*. Current Medicine Group, 25–90.
10. Yakovleva, L. V., Matyashova, N. O. (2013). *Klinična farmacià*, 1, 4–7.
11. Holovach, I. Yu., Kochish, A. Yu. (2013). *Racionalnaia farmakoterapija*, 4 (29), 29–36.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Матяшова Н. О., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакоєкономіки, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-7657-6370>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Matiasnova N. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-7657-6370>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Матяшова Н. А., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0001-7657-6370>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Герасимова О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакоєкономіки, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-0278-5705>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Gerasymova O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-0278-5705>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Герасимова О. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-0278-5705>). E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармакоєкономіки НФаУ. Тел.: (0572) 658895.

E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Department of Pharmacoeconomics. Tel.: (0572) 658895.

E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармакоэкономики. Тел.: (0572) 658895.

E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 26.11.2018 р.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- G. V. Zaychenko, O. A. Pokotylo, N. S. Nikitina
THE STUDY OF THE SUBCHRONIC TOXICITY OF THE CREAM WITH CERIUM DIOXIDE NANOPARTICLES
IN CUTANEOUS APPLICATION IN RABBITS..... 4
Г. В. Зайченко, О. А. Покотило, Н. С. Нікітіна / Дослідження субхронічної токсичності крему
з наночастинками церію діоксиду при нашкірному нанесенні кролям
А. В. Зайченко, О. А. Покотило, Н. С. Нікітіна / Исследование субхронической токсичности
крема с наночастицами диоксида церия при накожном нанесении кроликам
- Г. І. Фещенко, О. М. Олещук, С. М. Марчишин, О. Ю. Кошова
ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ ЛІОФІЛІЗОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ХАМЕРІЮ ВУЗЬКОЛИСТОГО
НА МОДЕЛІ ЕТАНОЛ-ПРЕДНІЗОЛОНОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКА У ЩУРІВ..... 11
Н. І. Feshchenko, O. M. Oleshchuk, S. M. Marchyshyn, O. Yu. Koshova / The study of the antiulcer effect
of the lyophilized extract of fireweed herb on the model of ethanol-prednisolone stomach damage in rats
Г. И. Фещенко, А. М. Олещук, С. М. Марчишин, Е. Ю. Кошова / Изучение противоязвенного действия
лиофилизированного экстракта травы хамерия узколистного на модели этанол-преднизолонового
поражения желудка у крыс
- І. М. Подольський
ДИНАМІКА РОЗВИТКУ АНТИДЕПРЕСИВНОГО ЕФЕКТУ АТРИСТАМІНУ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ..... 19
I. M. Podolsky / The dynamics of the antidepressant effect of atristamine in the repeated dose study
И. Н. Подольский / Динамика развития антидепрессивного эффекта атристамина
при многократном введении
- О. С. Кухтенко, Л. В. Галузінська
ДОСЛІДЖЕННЯ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ «СЕДОСТЕН»..... 26
O. S. Kukhtenko, L. V. Galuzinska / The study of the sedative effect of "Sedosten" extract
А. С. Кухтенко, Л. В. Галузинская / Исследование седативного действия экстракта «Седостен»
- А. І. Дорошенко, О. В. Балко, Є. П. Воронін, А. М. Дорошенко, Г. В. Зайченко
THE *IN VITRO* ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF HIGHLY DISPERSED SILICA AND POLYHEXAMETHYLENE
GUANIDINE HYDROCHLORIDE COMPOSITE FOR TREATING LOCAL INFECTIONS 30
А. И. Дорошенко, О. В. Балко, Е. П. Воронин, А. М. Дорошенко, Г. В. Зайченко / Антимікробна активність
in vitro нанодисперсного кремнезему і композиту полігексаметиленгуанідину гідрохлориду для лікування
місцевих інфекцій
А. И. Дорошенко, А. В. Балко, Е. Ф. Воронин, А. М. Дорошенко, А. В. Зайченко / Противомикробная
активность in vitro нанодисперсного кремнезема и композита полигексаметиленгуанидина гидрохлорида
для лечения местных инфекций
- Л. Ю. Томаровська, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина
РОЗРОБКА УМОВ АНАЛІТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ОТРУЄНЬ АТОМОКСЕТИНОМ..... 37
L. Yu. Tomarovska, S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna / Development of the analytical diagnostics
of atomoxetine poisonings
Л. Ю. Томаровская, С. В. Баюрка, С. А. Карпушина / Разработка условий аналитической
диагностики отравлений атомоксетином

АВТОРСЬКИЙ ПОКАЖЧИК СТАТЕЙ ЖУРНАЛУ

«КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ» ЗА 2018 РІК..... 44

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

О. М. Євтушенко, В. Д. Немцова, В. В. Чайковська СТАТИНИ: ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ ІНГІБІТОРІВ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗИ	46
О. М. Ievtushenko, V. D. Nemtsova, V. V. Tchaikovska / Statins: pharmaco-economic aspects of the use of HMG-CoA reductase inhibitors Е. Н. Евтушенко, В. Д. Немцова, В. В. Чайковская / Статины: фармакоэкономические аспекты применения препаратов группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы	
Н. О. Матяшова, О. О. Герасимова ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА СТРУКТУРУ ТА МІНЕРАЛІЗАЦІЮ КІСТОК	56
N. O. Matiashova, O. O. Gerasymova / The pharmaco-economic analysis of medicines affecting the bone structure and mineralization Н. А. Матяшова, О. А. Герасимова / Фармакоэкономический анализ лекарственных препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей	

