

CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN 2025: NEW APPROACHES

Collective monograph

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2026

ISBN (pdf) 978-9916-9367-1-9

Ministry of Education and Science of Ukraine
Kyiv National University of Technologies and Design
Lviv Polytechnic National University
National Academy of Sciences of Ukraine
L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry
Joint Stock Company Farmak

**CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
TECHNOLOGIES IN 2025:
NEW APPROACHES**

Collective monograph

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2026

International Editorial Council: Volodymyr BESSARABOV – Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Professor of the Department of Industrial Pharmacy of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Oleksandra OLSHANSKA – Doctor of Science in Economics, Professor, Acting Rector of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Nataliia SHAKHOVSKA – Doctor of Technical Sciences, Professor, Rector of Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Liudmyla HANUSHCHAK-YEFIMENKO – Doctor of Science in Economics, Professor, Vice-Rector for Research and International Cooperation of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Andrii GOY – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Technical Director of Farmak JSC, Professor of the Department of Industrial Pharmacy of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Piotr WIECZOREK – Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Opole University, Poland; Vytautas MICKEVICIUS – Professor of the Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology, Lithuania; Izabela JASICKA-MISIAK – Head of the Department of Pharmacy and Environmental Chemistry, Opole University, Poland; Nahide GÜLŞAH DENİZ – Professor, Division of Organic Chemistry, Vice Head of Chemistry Department of Istanbul University-Cerrahpaşa, Turkey; Teobald KUPKA – Professor of the Faculty of Chemistry and Pharmacy, Opole University, Poland; Michel BALTAS – Research Director University of Paul Sabatier Toulouse, France; Oleksandr KUKHTENKO – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Rector of the National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine; Oksana DZIUBA – Candidate of Biological Sciences, Scientific Secretary of the Chemistry Department of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Volodymyr SKOROKHODA – Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Institute of Chemistry and Chemical Technologies of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Vira LUBENETS – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Viktor KRAVCHENKO – Doctor of Chemical Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Department of Nucleophilic Reactions Research of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Yosyp OPEIDA – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Heterocyclic Compounds Chemistry of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Volodymyr KUCHERENKO – Doctor of Chemical Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Coal Chemistry Department of the L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Andriy REDKO – Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Spectrochemical Research of the L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Liubov VAKHITOVA – Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher of the Department of Nucleophilic Reactions Research of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Vladyslav STRASHNYI – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Svitlana GUREYEVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department of technological development of R&D Department of Farmak JSC, Kyiv, Ukraine; Oksana PANYSHEVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Leading Engineer-Technologist of the Department of technological development of the R&D Department of Farmak JSC, Kyiv, Ukraine; Olena ISHCHEENKO – Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Industrial Pharmacy of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Galina KUZMINA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Olena ROIK – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Roman KACHAN – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Bogdan BURLAKA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Drug Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine; Volodymyr ATAMANIUK – Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Chemical Engineerin of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Volodymyr DONCHAK – Doctor of Chemical Sciences, Head of the Department of Organic Chemistry of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Oleksandr HRYTSENKO – Doctor of Technical Sciences, Professor, Professor of the Department of Chemical Technology of Plastics Processing of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Maryna STASEVYCH – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Roksolana KONECHNA – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Nataliia STADNYTSKA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of the Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Vadym LISOVYI – PhD, Acting Scientific Secretary of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Assistant of the Department of Industrial Pharmacy of the Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.

Recommended for publication by the Academic Council of the L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine (rec. № 2 of December 29, 2025).

C10 CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN 2025: NEW APPROACHES: collective monograph / for general ed. V. Bessarabov. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2026. 204 p.

ISBN (pdf) 978-9916-9367-1-9

Collective monograph is devoted to the current problems of development, research and production of active pharmaceutical ingredients, medicinal and cosmetic products, fundamental and applied physical and organic chemistry, molecular pharmacology and chemogenomics, ecology, toxicology and pharmaceutical technology, technology of polymer and composite materials, marketing research in the field pharmacy and pharmaceutical production organizations, science in ensuring defense capability and post-war reconstruction of the state. The collection monograph contains articles reflecting the results of research presented within the framework of the VII International scientific and practical conference "KyivLvivPharma-2025. Pharmaceutical technology and pharmacology in ensuring active longevity", dedicated to the 95th anniversary of the foundation of KNUUD and specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture", dedicated to the 100th anniversary of the Farmak company (November 20-21, 2025, Kyiv, Lviv).

CONTENTS

1 Innovative pharmaceuticals and biotechnology..... 6

ANALYSIS OF THE IMPACT OF PSYCHOLOGICAL FACTORS ON THE IMAGE AND EFFECTIVENESS OF NETWORK PHARMACY STAFF

Khomenko O.I., Kosyuta M.A., Svavolya O.I., Krychkovska A.M., Varvarich T.B., Lobur I.P., Zayarnuk N.L. 6

MECHANISMS OF MYOCARDIAL ENERGY RESTORATION INDUCED BY MESENCHYMAL STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM UNDER CONDITIONS OF CHRONIC DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Drobner I.H., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S. 17

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF DRONEDARONE: BALANCE BETWEEN EFFICACY AND SAFETY

Shuper V.O., Shuper S.V. 27

BIOTECHNOLOGICAL APPROACHES TO REDUCING NIMESULIDE-INDUCED HEPATOTOXICITY: THE ROLE OF CRYOPRESERVED BIOLOGICAL PREPARATIONS IN RESTORING HEPATIC ENZYMATIC HOMEOSTASIS

Student V.O., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S. 36

PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF ANTIOXIDANTS AND ANTIMICROBIAL COMPOUNDS OF PLANT ORIGIN

Yatsenko A.S., Stadnytska N.Ye. 48

EVOLUTION OF THE ROLE OF SGLT2 INHIBITORS: SYSTEMIC EFFECTS BEYOND GLYCEMIC CONTROL

Trefanenko I.V. 55

PROBIOTICS FOR HEALTHY AGEING: MECHANISM OF ACTION AND APPLICATION

Dmytriv A.Z., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Danylenko S.G. 69

BIOCONVERSION OF PLANT RAW MATERIALS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION OF TERPENE COMPOUNDS AND EXTRACTS

Nikitina O.O., Moldozhonova Yu.M., Dzhurenko N.I. 78

«MOLECULAR SCISSORS» AGAINST INCURABLE DISEASES: HAS GENE THERAPY BECOME A VIABLE REALITY?

Shumko H.I. 89

MOBILE APPLICATIONS IN THE EDUCATIONAL PROCESS OF PHARMACIST TRAINING IN UKRAINE

Stasevych M.V., Yarovyi M.D., Zvarych V.I., Hromovyk B.P. 96

THE RELEVANCE OF MONITORING PRICES FOR BLOCKBUSTER MEDICINES IN THE SYSTEM OF STATE REGULATION OF PRICING POLICY

Nazarkina V.M., Nemchenko A.S., Lyadenko A.V. 107

MICROBIOLOGICAL SYNTHESIS OF AMINO ACIDS FOR PHARMACEUTICALS: A SYSTEMATIC REVIEW OF METHODS AND PRODUCERS

Zhuromskyi Y.O., Franchuk Y.R., Aleksandrovykh D.O., Zbrotskyi A.O. 118

FEATURES OF CREATION AND APPLICATION OF BIOPRODUCTS FOR HEALTH AND REJUVENATION

Luzhetskyi T.B., Shved O.V., Fedorova O.V., Vichko O.I., Lubenets V.I. 128

STRUCTURE AND BASIC PROPERTIES OF HYDRAZINES, HYDROXY- AND O-METHYLHYDROXYLAMINES AND THEIR ALKYL DERIVATIVES

Korzhenyevska N.G., Dykun O.M. 136

GENDER ASPECTS OF MANAGEMENT IN THE PHARMACEUTICAL SECTOR OF THE HEALTHCARE INDUSTRY OF UKRAINE

Pankevych O.B., Korniienko O.M., Shunkina S.Ye., Rybchak U.P. 144

2 Modern cosmeceutics..... 146

COSMETIC INGREDIENT – KOMBUCHA: SUBSTRATE MODIFICATION AS A TREND FOR IMPROVING QUALITY

Fedorova O.V., Zayarnyuk N.L., Moisyshen D.V. 146

DEVELOPMENT OF A COSMETIC PRODUCT WITH PHOTOPROTECTIVE PROPERTIES AGAINST THE INFLUENCE OF ULTRAVIOLET AND BLUE LIGHT

Bondarchuk V.V., Lisovyi V.M., Lyzhniuk V.V., Syviuk O.O., Kuzmina G.I., Bessarabov V.I. 153

3 Science in ensuring defense capability and post-war reconstruction of the state..... 162

NANOSTRUCTURED NONWOVEN MATERIALS FOR PROVIDING PRIMARY MEDICAL CARE TO MILITARY PERSONNEL AND CIVILIANS

Ishchenko O.V., Yeganyan M.V., Kudriavtsev H.R., Kolosnichenko O.V., Oleksyshen V.O. 162

RESEARCH ON THE POSSIBILITY OF CREATING PHYTOCOMPOSITIONS FOR CORRECTION OF THE CONDITION AFTER CONTUSIS

Todorova V.I., Dzhurenko N.I., Palamarchuk O.P., Radchenko A.P., Ternova O.M. 169

FEATURES OF THE DIRECTION OF MARKETING STRATEGIES OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES DURING THE WAR PERIOD

Chaudhry Sawan, Nikitina O.O. 173

Specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC "Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture" 180

MARKETING RESEARCH OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF SEBORHIAL DERMATITIS

Kalachov I.O., Koziko N.O. 180

MARKETING ANALYSIS OF THE COMPANY FARMAK

Kurylo Z.O. 185

INDUCTION OF COMPLETE EPITHELIAL REGENERATION BY NOVEL BIOTECHNOLOGICAL MOLECULES AND SYSTEMS

Parasotka S.E. 194

Section 1 Innovative pharmaceuticals and biotechnology

УДК 615.03

ANALYSIS OF THE IMPACT OF PSYCHOLOGICAL FACTORS ON THE IMAGE AND EFFECTIVENESS OF NETWORK PHARMACY STAFF

Khomenko O.I.¹, Kosyuta M.A.¹, Svavolya O.I.¹, Krychkovska A.M.², Varvarich T.B.², Lobur I.P.², Zayarnuk N.L.²

¹ Private higher educational institution "Lviv Medical University", Department of Pharmaceutical Chemistry, Pharmacognosy and Botany with Resource Studies of Medicinal Plants, Lviv, Ukraine, e-mail: olena.khomenko@medinstytut.lviv.ua

² Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine, e-mail: aelita.m.krychkovska@lpnu.ua

The article discusses the peculiarities of forming the image of pharmaceutical personnel and the influence of psychological factors on the effectiveness of chain pharmacy employees. It examines the factors that create a positive psychological climate in the team and explores the opinions of young specialists in chain pharmacies regarding their perception of working conditions and management effectiveness. It shows that a system of continuous professional development will encourage pharmacists to create and carefully maintain their own image. The management of chain pharmacies, in addition to favorable psychological factors such as financial incentives, conflict resolution, fairness, communication, and healthy competition, should pay particular attention to ensuring that employees have the opportunity to earn the necessary points for certification, as the image of pharmaceutical personnel will affect the image of the pharmaceutical organization.

Key words: pharmacy, chain pharmacies, pharmacist image, psychological climate, continuous professional development, certification.

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПСИХОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА ІМІДЖ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ РОБОТИ ПЕРСОНАЛУ МЕРЕЖЕВИХ АПТЕК

Хоменко О.І.¹, Косюта М.А.¹, Сваволя О.І.¹, Кричківська А.М.², Варварич Т.Б.², Лобур І.П.², Заярнюк Н.Л.²

¹ ВПНЗ «Львівський медичний університет», кафедра фармацевтичної хімії, фармакогнозії і ботаніки з ресурсознавством лікарських рослин, м. Львів, Україна, e-mail: olena.khomenko@medinstytut.lviv.ua

² Національний університет «Львівська політехніка», Інститут хімії та хімічних технологій, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: aelita.m.krychkovska@lpnu.ua

У статті розглядаються особливості формування іміджу фармацевтичних кадрів та вплив психологічних факторів на ефективність роботи працівників мережевих аптек. Розглянуто фактори, які створюють позитивний психологічний клімат в колективі та досліджено думку молодих спеціалістів мережевих аптек щодо їх сприйняття умов праці та ефективності менеджменту. Показано, що система безперервного професійного розвитку стимулюватиме фармацевтів до створення та кропіткого ставлення до власного іміджу. Керівництво мережевих аптечних закладів в арсеналі сприятливих психологічних факторів таких як матеріальне заохочення, вирішення конфліктів, справедливості, комунікації, здорової конкуренції особливу увагу повинне приділяти забезпеченню можливості працівникам здобувати необхідні бали для атестації, позаяк імідж фармацевтичних кадрів впливатиме на імідж фармацевтичної організації.

Ключові слова: фармація, мережеві аптеки, імідж фармацевта, психологічний клімат, безперервний професійний розвиток, атестація.

In today's world, when choosing a profession and place of work, young people primarily choose their comfort and professional image, and therefore easily change jobs in search of something better. Employers must ensure favorable conditions, appropriate remuneration, and team cohesion. To ensure an influx of employees who are focused on long-term cooperation, the recruitment manager must understand the motivation and expectations of potential employees. Often, to achieve these goals and better understand the motivation and interest of employees, various methods of collecting information are used, in particular marketing information. Marketing information is understood as a set of messages, knowledge, and information about the state of any object, its environment, and the processes that take place in it [1]. In the field of surveying pharmaceutical workers, marketing information is a set of information about the market, competitors, as well as the opinions and behavior of the pharmacists themselves. Many works by domestic scientists, from textbooks to scientific publications, have been devoted to the methodologies of surveying pharmaceutical workers and strategies for motivating them in the work process in recent years [1-10].

However, insufficient attention has been paid to the formation of the professional image of a pharmacist, but this issue is becoming particularly relevant with the adoption of a new legislative act, namely Order No. 650 of the Ministry of Health of Ukraine dated 16.04.2025 “On Approval of the Procedure for Certification of Healthcare Workers and Amendments to Certain Orders of the Ministry of Health of Ukraine” [11]. That is why in our study, attention was paid to the opinions of pharmacists (specialists and students), their motivational characteristics regarding the process of performing professional duties, communication in the course of their activities, and when creating the questionnaire, we deliberately avoided direct questions about the formation of their own professional image, since we received the answer to this question indirectly.

The aim of the study: was to investigate and analyze the influence of psychological factors on the professional image and work efficiency of chain

pharmacy staff by surveying specialists and students.

Research materials and methods. In order to obtain objective, measurable data, quantitative research methods are most often used. These methods are based on surveying a sufficient number of respondents, which allows us to obtain numerical values for the indicators under study. Our study was conducted by anonymously surveying a sample of 106 respondents, and we received 105 fully completed questionnaires. A key feature of quantitative research is the ability to generalize the results to the entire target audience, since strict statistical models are used to form the sample. The collected information is processed using structured procedures, which guarantees the accuracy and reliability of the data necessary for making informed decisions. For a sample size of up to 105 people, the sampling error was approximately $\pm 10-14\%$ for most items, which meets the requirements for such a sample.

Research results. In an environment of constant change, innovative technologies and human resource management strategies are becoming one of the most important drivers of a company's success [1]. The changes taking place in the pharmaceutical sector of Ukraine's healthcare industry under martial law are very powerful and often unexpected for the pharmaceutical community: both for employers and practicing pharmacists. The regulatory and legal framework for medicine and pharmacy is constantly being updated. For example, according to Order No. 360 of the Ministry of Health of Ukraine dated 2025 [11], the certification of healthcare workers will resume six months after the end or cancellation of martial law, but the principles and requirements for certification will change dramatically. The validity period of specialist certificates (specialist doctor, pharmacist/specialist dispenser) / qualification category certificates that expired during the period of martial law is extended for the period of martial law and for six months from the date of its termination or cancellation. However, the maintenance of personal educational portfolios and the recording of continuing professional development (CPD) points for healthcare workers, as defined in paragraph 2 of Resolution No. 725 of the Cabinet of Ministers of Ukraine of July 14, 2021, "On Approval of the Regulations on the Continuing Professional Development System," "On Approval of the Regulations on the System of Continuous Professional Development of Healthcare Workers" shall come into force within 10 working days from the date of entry into force of this order, and the annual review of personal educational portfolios with continuous professional development scores shall take place in 2026 [11]. The above requirements for CPD are reasonable, but, in our opinion, untimely, as they physically and morally exhaust the human resources potential, which is already extremely limited due to martial law, migration processes, and aspects of the educational process.

Staff motivation remains one of the central aspects of this process. Chain pharmacy companies can motivate employees by offering them opportunities for professional growth and career development and by introducing incentive systems. The use of the latest motivation methods, which provide for salary increases depending on achievements and the completion of work tasks,

deserves special attention [5].

The main principles of the motivation system include: gradualness, comprehensiveness, tangibility, timeliness, and transparency. An effective motivation system is based on the following key principles:

Tangibility: The incentives offered must be meaningful and valuable to employees in order to have a real motivational impact.

Graduality: The motivation system should provide for the growth and development of employees by offering new incentives and opportunities at different stages of their careers.

Comprehensiveness and timeliness: Motivation should be diverse, including both material and non-material incentives, and should be provided in a timely manner for results achieved or efforts made.

Transparency: The criteria and mechanisms for calculating rewards and incentives should be clear, understandable, and fair to all employees.

The use of internal staff motivation factors allows companies to create a positive working atmosphere, increase employee efficiency and productivity, reduce turnover, and retain talented employees. However, the successful application of these methods requires a deep understanding of the needs of pharmaceutical workers and pharmacy visitors, as well as the ability to adapt approaches to the specific conditions of the pharmacy [2]. Therefore, internal staff motivation factors are important for achieving business success and increasing employee job satisfaction. Companies must create a motivating work environment where employees feel valued and have opportunities for development in order to ensure long-term success and productivity.

Smooth interaction between employers and staff is a critical factor in effective human resource management. Ensuring an atmosphere of openness and transparency in the communication process is the key to success. To achieve this, it is necessary to actively use various means of communication, such as regular meetings with the team, detailed discussion of key issues, exchange of relevant information, and creation of a platform for employees to freely express their opinions and ideas [4]. Well-established internal interaction between different structural units and each employee is the key to successful activity. To do this, it is necessary to use a wide range of communication tools, including electronic correspondence and internal social networks. In order to improve the communication skills of both managers and ordinary employees, it is advisable to implement specialized training programs and seminars. Such measures not only improve communication skills, but also contribute to a deeper understanding of management and communication processes, which undoubtedly increases the effectiveness of teamwork. In addition, timely and detailed information about important changes and current projects in the company is mandatory. The use of email, internal information platforms, general meetings, and presentations ensures that staff are properly informed and maintains an atmosphere of openness during the implementation of innovations [6]. Increasing the motivation and satisfaction of pharmacists in pharmacies is a key element in ensuring quality customer service and the

effective operation of the facility. To achieve this goal, pharmacy management can use a variety of strategies that take into account the specifics of their professional activities [11]. Staff motivation in pharmacy teams has its own unique aspects that require special attention. The competence, education, training, and motivation of pharmacy staff directly affect the quality of customer service and the efficiency of the pharmacy [7].

Training pharmacy staff is important for maintaining professional competence. Research conducted in 2023 by leading domestic scientists [8] showed that more than 55% of pharmacy employees considered their professional level to be insufficient and in need of continuous training.

It should be noted that staff training is a key element in increasing the competitiveness of pharmaceutical companies. Respondents believed that improving qualifications would have a positive impact on productivity, quality of patient care, and employee engagement in the quality service process [8].

The owners and managers of chain pharmacies understand the importance of practical training and mentoring systems, which are important components of pharmacy staff training. For example, the “Training Pharmacy” project of the Podorozhnik pharmacy chain was developed to maximize the effectiveness of interaction between students, employees, and visitors, and is currently actively providing the necessary experience and skills [9].

However, in practice, after working for some time in a team, a pharmacist may encounter certain obstacles that negatively affect their efficiency or desire to work. Therefore, when selecting personnel, the pharmacy manager or the manager responsible for recruitment must understand the reasons for possible conflicts and be in context. Questionnaires and interviews are classic methods of gathering information that help in the assessment, selection, and training of personnel. These methods allow management to make informed personnel decisions based on objective data [10]. Using these methods, it is possible to identify the needs of employees, their expectations from work, as well as factors that affect their motivation and job satisfaction.

In order to study the psychological factors that influence the performance of pharmacy staff and ensure effective management, we developed a questionnaire entitled “Psychological aspects of pharmacy personnel management” (Fig. 1). The objectives of the study were to analyze the psychological factors that influence the effectiveness of pharmacy staff and to develop recommendations for improving management and creating a favorable working environment. The questionnaire contained 10 questions with several answer options. Each respondent could give several answers to one question. The target group of respondents was young pharmacy employees (pharmacists, managers, students) who had been employed for a short period of time, from 1 to 5 years, because during this period, the person has already worked enough in the company's pharmacy chain, but is still ready to choose better conditions[12].

The survey was conducted among pharmacists, managers, and students who are simultaneously studying and working in their profession. A total of 106 pharmacists were surveyed, and 105 valid questionnaires were received (one

questionnaire was not completed in full). The vast majority were people aged 20 to 35 (88 people or 84%), while the rest were over 35 (17 people or 16%). Respondents were given the following instructions: Please read each question carefully and select the answer that best reflects your opinion and experience. Your participation is anonymous, so your answers will only be used in aggregate form for analysis.

Please read each question carefully and select the answer that best reflects your opinion and experience. Your participation is anonymous, so your answers will only be used in aggregate form for analysis.

Questionnaire: “Psychological aspects of pharmacy personnel management”

1. Your work experience in a pharmacy:

- Less than 1 year
- 1-3 years
- 3-5 years
- More than 5 years

**2. What factors do you think have the greatest impact on your motivation to work?
(Select no more than 3 options)**

- Salary and bonuses
- Opportunities for professional development and training
- Relationships with colleagues and management
- Recognition and praise for work
- Interesting and varied work
- Feeling that your work is important and useful
- Convenient work schedule
- Other (specify) _____

3. How satisfied are you with the psychological climate in your team?

- Completely satisfied
- Satisfied
- Difficult to answer
- Dissatisfied
- Very dissatisfied

4. Do you feel supported by management in difficult situations?

- Yes, always
- More yes than no
- Difficult to answer
- More no than yes
- No, never

5. Do you think your professional skills and knowledge are sufficient to do your job?

- Yes, completely
- More yes than no
- Difficult to answer
- More likely no than yes
- No, completely insufficient

6. Would you like to improve your qualifications or undergo additional training?

- Yes, definitely
- Yes, possibly
- Difficult to answer
- No, I am satisfied with everything

7. What factors, in your opinion, can lead to conflicts within a team? (Select no more than 3 options)

- Unfair treatment by management
- Competition between employees
- Insufficient communication
- Different views and values
- Personal conflicts
- Heavy workload
- Other (specify) _____

8. How do you usually resolve conflicts at work?

- I try to reach an understanding and find a compromise
- I ask management for help
- I try to avoid conflicts
- I defend my point of view
- Other (specify) _____

9. Do you think that pharmacy management pays enough attention to creating a favorable psychological climate in the team?

- Yes, completely
- More yes than no
- Difficult to answer
- More no than yes
- No, not at all

10. What measures, in your opinion, would help improve the psychological climate and efficiency of pharmacy staff? (Select no more than 3 options)

- Regular training in communication and conflict resolution
- Creating opportunities for professional development and career growth
- Ensuring a fair and transparent system of remuneration and bonuses
- Organizing team-building events
- Ensuring comfortable working conditions
- Introducing a feedback system and taking employee opinions into account
- Other (please specify) _____

Thank you for participating in the survey!

Fig. 1. Questionnaire “Psychological aspects of pharmacy personnel management.”

The survey results provided a wealth of information, which was statistically processed. Given the sample size (106 people, valid questionnaires: 105 people) and the fact that the survey was conducted among young pharmacists and pharmacy students, the results may have a sampling error and may not fully reflect the opinion of the entire population of pharmacists. The table below (Table 1) summarizes the main percentage distributions of respondents' answers to the questionnaire.

Table 1

Results of the analysis of the survey among pharmacists

Question / Result	Percentage, number of persons/responses, (in %)	Confidence Interval (95%)
Characteristics of respondents and motivational factors		
1. Work experience:		
1-3 years	63 persons (60%)	46.5% - 73.5%
Less than 1 year	21 persons (20%)	8.8% - 31.2%
3-5 years	15 persons (14%)	4.0% - 24.0%
More than 5 years	6 persons (6%)	0.7% - 12.7%
Total	105 persons (100%)	
2. Motivation Factors:		
Salary and Bonuses	74 persons (70%)	57.3% - 82.7%
Opportunity for professional development and training	63 persons (60%)	46.5% - 73.5%
Relationships with colleagues and management	53 persons (50%)	36.1% - 63.9%
Total	190 responses	
3. Satisfaction with Psychological Climate:		
Completely satisfied or satisfied	50 persons (48%)	34.1% - 61.9%
Difficult to answer	25 persons (24%)	12.2% - 35.8%
Dissatisfied or very dissatisfied	30 persons (28%)	15.6% - 40.4%
Total	105 persons (100%)	
4. Management Support:		
Feel supported	53 persons (50%)	36.1% - 63.9%
Difficult to answer	31 persons (30%)	17.3% - 42.7%
Do not feel supported	21 persons (20%)	8.8% - 31.2%
Total	105 persons (100%)	

5. Professional Skills and Knowledge:		
Consider sufficient	84 persons (80%)	68.8% - 91.2%
Feel the need for further training	21 persons (20%)	8.8% - 31.2%
Total	105 persons (100%)	
6. Desire for Improve Qualifications:		
Would like to improve qualifications	95 persons (90%)	81.5% - 98.5%
7. Conflict Factors:		
Unfair treatment by management	63 persons (60%)	46.5% - 73.5%
Insufficient communication	53 persons (50%)	36.1% - 63.9%
Competition among employees	42 persons (40%)	26.5% - 53.5%
Total	158 responses	
8. Conflict Resolution:		
Try to understand and find a compromise	74 persons (70%)	57.3% - 82.7%
Seek help from management	21 persons (20%)	8.8% - 31.2%
Avoid conflicts or stand their ground	10 persons (10%)	1.5% - 18.5%
Total	105 persons (100%)	
9. Management Attention to the Psychological Climate:		
Consider it insufficient	63 persons (60%)	46.5% - 73.5%
10. Measures to Improve Psychological Climate and Effectiveness:		
Regular training in communication and conflict resolution	74 persons (70%)	57.3% - 82.7%
Creating of opportunities for professional development	63 persons (60%)	46.5% - 73.5%
Ensuring fair and transparent compensation	53 persons (50%)	36.1% - 63.9%
Total	190 responses	

Summarizing the results of the analysis, the following conclusions can be drawn. Most of the respondents are relatively young professionals, which may indicate staff turnover and that pharmacies are an attractive place to work for young professionals. Financial incentives, professional development, and a favorable working environment are key motivating factors for pharmacists. A significant proportion of employees are dissatisfied with the psychological climate in the pharmacy. This requires attention from employers and measures to improve the situation. Employers need to work on building trust and support among staff. Most employees are confident in their professional competence, but some of them need additional training and development. Pharmacy staff are

interested in professional development, so management should create opportunities for this. Employers and managers need to pay attention to issues of fairness, communication, and healthy competition within the team. Most employees are inclined toward constructive conflict resolution. Managers at all levels need to work more actively to create a positive atmosphere within the team. Regarding measures to improve the psychological climate and efficiency, pharmacists consider the most effective measures to be: regular training in communication and conflict resolution (70%); creating opportunities for professional development (60%); ensuring a fair and transparent remuneration system (50%). Particular attention should be paid by executives (owners) and managers of pharmacy chains to the fact that 90% of respondents want to improve their qualifications, which is undoubtedly related to the introduction of an assessment system that takes into account the points awarded under the CPD program.

Conclusions.

1. Internal factors of staff motivation are important for achieving business success and increasing employee satisfaction with their work. Companies must create a motivating work environment where employees feel valued and have opportunities for development in order to ensure long-term success and productivity.

2. The survey revealed a number of important aspects that affect the psychological climate and performance of chain pharmacy staff. It was found that employers in general need to pay attention to the following issues: motivation: ensure decent wages, opportunities for professional development, and favorable relationships within the team; psychological climate: actively work to create a positive atmosphere, strengthen trust and support among staff; communication: establish effective communication between management and employees, as well as between employees themselves; conflicts: develop conflict resolution mechanisms and ensure fair treatment of all employees;

3. Employers should pay particular attention to professional development in terms of meeting the requirements for continuous professional development, namely creating opportunities for training and upgrading the qualifications of staff. The introduction of appropriate measures will improve the psychological climate in chain pharmacies, increase staff motivation and efficiency, which, in turn, will have a positive impact on the quality of customer service and the success of chain pharmacies.

References

1. Данченко, О.Б., Дзюба, Т.В. (2021). Маркетингові дослідження у проєктах: навчальний посібник. Київ: ВНЗ «Університет економіки та права «КРОК», 224 с.

2. Бушуєва, І.В. (2023). Управління та економіка фармації : навчальний посібник до практичних занять для підготовки фармацевтів на КПК (спеціалізація) спеціальності «Організація і управління фармацією» Ч 1 / І.В. Бушуєва, О.К. Єренко, Т.В. Хортецька. - Запоріжжя : ЗДМУ, – 133 с.

3. Лазуткін, І. (2020). Соціально-психологічні аспекти управління персоналом: навчальний посібник. Київ: Кондор. с. 63-95.

4. Селютін, В.М., Яцун, Л.М. (2018). Управління персоналом: навчальний посібник. Харків: ХДУХТ. 307 с.

5. Яковенко, І.В., Слепцова, Л.І. (2019). Мотивація і стимулювання працівників: навчальний посібник. Київ: Центр учбової літератури. 284 с.

6. Колодійчук, А.В., Кузьмін, О.Є. (2011). Методологічні аспекти формування мотиваційних основ в управлінні персоналом. Науковий вісник НЛТУ України, 224 с.

7. Sribna, A., Stremoukhov, O. (2024). Motivation and stimulation of pharmacy staff as a factor in improving work efficiency. V International Scientific and Theoretical Conference «Technologies and strategies for the implementation of scientific achievements» | Collection of scientific papers «SCIENTIA» Stockholm, Sweden.

8. Ящук, І. С., Унгурян, Л. М., Беляєва, О. І., Образенко, М. С., & Волощук, Х. Ю. (2023). Навчання персоналу як один зі стратегічних напрямів підвищення конкурентоспроможності фахівців фармацевтичних підприємств. *Одеський медичний журнал*, (1(182)). <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-1-19>

9. Підтримка і розвиток: як «Навчальна аптека» допомагає новим співробітникам адаптуватися в «Подорожнику»? Дата звернення: 12.07.2024. Режим доступу: <https://budni.robota.ua/hr/pidtrimka-i-rozvitok-yak-navchalna-apteka-dopomagaye-novim-spivrobotnikam-adaptuvatisya-v-podorozhniku>

10. Пекур, Д. Л., & Литвиненко, В. М. (2022). Роль соціально-психологічних методів в управлінні персоналом. In *Комплексне забезпечення якості технологічних процесів та систем – 2022* (с. 248–249).

11. Наказ МОЗ України від 16.04.2025 № 650 «Про затвердження Порядку проведення атестації працівників сфери охорони здоров'я та внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України». Режим доступу: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-16-04-2025-650-pro-zatverdzhennya-poryadku-provedennya-atestaciyi-pracivnikiv-sferi-ohoroni-zdorov-ya-ta-vnesennya-zmin-do-deyakh-nakaziv-ministerstva-ohoroni-zdorov-ya-ukrayini>

12. Косята М.А. (2025). Психологічні аспекти управління персоналом аптеки. Кваліфікаційна робота для здобуття ступеня магістра. Приватний вищий навчальний заклад «Львівський медичний університет», м. Львів, Україна. – 61 с.

МЕХАНІЗМИ ЕНЕРГЕТИЧНОЇ РЕСТИТУЦІЇ МІОКАРДА ПІД ДІЄЮ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ДОКСОРУБІЦИН-ІНДУКОВАНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Дробнер І.Г.¹, Гладких Ф.В.^{1,2}, Лядова Т.І.¹, Матвієнко М.С.¹

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, м. Харків, Україна, e-mail: ukrmedsci@gmail.com

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Хронічна кардіоміопатія, індукована доксорубіцином, супроводжується глибоким енергетичним дефіцитом міокарда, який відображається істотним зниженням вмісту аденозинтрифосфату та накопиченням аденозиндифосфату і аденозинмонофосфату. Досліджено вплив кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на відновлення аденілового пулу та енергетичного заряду серцевого м'яза. Показано, що застосування карведилолу сприяє частковій нормалізації окисного фосфорилювання, тоді як введення кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин забезпечує більш глибоке відновлення енергетичного балансу кардіоміоцитів, що проявляється підвищенням рівня аденозинтрифосфату до $3,80 \pm 0,17$ мкмоль/г тканини (+86,0 % відносно контролю) і збільшенням енергетичного заряду на 40,3 %. Отримані результати свідчать про високий кардіопротекторний потенціал клітинних біологічних препаратів у моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії.

Ключові слова: доксорубіцин-індукована кардіоміопатія, мезенхімальні стовбурові клітини, кондиціоноване середовище, енергетичний метаболізм, аденозинтрифосфат

MECHANISMS OF MYOCARDIAL ENERGY RESTORATION INDUCED BY MESENCHYMAL STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM UNDER CONDITIONS OF CHRONIC DOXORUBICIN-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Drobner I.H.¹, Hladkykh F.V.^{1,2}, Liadova T.I.¹, Matvieienko M.S.¹

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, e-mail: ukrmedsci@gmail.com

² State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Doxorubicin-induced chronic cardiomyopathy is characterized by profound myocardial energy depletion reflected by a marked reduction in adenosine triphosphate and accumulation of adenosine diphosphate and adenosine monophosphate. The study investigated the effect of mesenchymal stem cell–conditioned medium on the restoration of the adenine nucleotide pool and myocardial energy charge. It was shown that carvedilol partially normalized oxidative phosphorylation, whereas mesenchymal stem cell–conditioned medium provided a more complete recovery of cardiac energy balance, increasing adenosine triphosphate to 3.80 ± 0.17 $\mu\text{mol/g}$ tissue (+86.0% vs. control) and energy charge by 40.3%. The results indicate the high cardioprotective potential of cell-derived biological products in the model of doxorubicin-induced cardiomyopathy.

Key words: doxorubicin-induced cardiomyopathy, mesenchymal stem cells, conditioned medium, energy metabolism, adenosine triphosphate

Серцево-судинне старіння характеризується прогресуючим зниженням мітохондріальної ефективності, енергетичного забезпечення та стійкості кардіоміоцитів до стресорів, що підсилює вразливість до кардіотоксинів і прискорює «передчасне» старіння міокарда. Доксорубіцин (ДОКС) індукує надлишкове утворення активних форм кисню, ушкодження мітохондрій, розлад кальцієвого гомеостазу та запалення, що разом веде до енергетичної недостатності і ремоделювання серця [1]. Водночас сучасні уявлення розглядають антрациклін-індуковану кардіотоксичність як фенотип, тісно пов'язаний із клітинною сенесценцією: доксорубіцин активує шляхи ушкодження ДНК, які поглиблюють дисфункцію кардіоміоцитів і імітують вікові зміни.

На цьому тлі зростає інтерес до безклітинних стратегій «антиейджингової» кардіопротекції, зокрема до секретому/кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). Секретом МСК чинить антиапоптичні, протизапальні та регенеративні ефекти, а також модулює відповіді на ушкодження ДНК і сенесценцію, що критично для підтримання тканинного гомеостазу зі збереженням енергетики [2]. Докази з доклінічних моделей свідчать, що екзосоми/мікроРНК із МСК послаблюють доксорубіцин-індуковану кардіоміопатію, зменшують оксидативний стрес і відновлюють функцію мітохондрій – ключову мішень «старіння» серця [3].

Для клінічної релевантності важливо зіставляти такі підходи з референтними фармакостратегіями. Карведилол (КРВ), завдяки β -блокаді та антиоксидантним властивостям, показав здатність зменшувати ризик антрациклін-індукованого зниження фракції викиду у проспективних дослідженнях, що робить його доцільним компаратором у доклінічних експериментах [4].

Таким чином, оцінка здатності кондиціонованого середовища МСК підтримувати аденіловий пул і енергетичний заряд у моделі ДОКС-індукованої кардіоміопатії (ДОКС-КМП) безпосередньо відповідає сучасній парадигмі «антиейджингової» кардіопротекції, націленої на

збереження мітохондріальної функції та попередження сенесцентного фенотипу міокарда [1].

Мета дослідження: експериментально визначити ефективність кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин у відновленні аденілового пулу міокарда (аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат) та енергетичного заряду у щурів із доксорубіцин-індукованою кардіоміопатією.

Матеріали і методи дослідження. Хронічну ДОКС-КМП моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину гідрохлориду (*EBEWE Pharma, Австрія*) у дозі 5 мг/кг один раз на тиждень протягом чотирьох тижнів (на 7-й, 14-й, 21-й і 28-й дні; сумарно 20 мг/кг) [5]. Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) вводили у лікувально-профілактичному режимі: перше введення до початку курсу ДОКС, далі ще 4 введення кожного разу за 60 хв до ДОКС (усього 5 введень).

У роботі використано 28 самців щурів масою 200–220 г, яких розподілили на шість груп по сім тварин: 1) інтактні; 2) з індукованою кардіоміопатією без лікування; 3) тварини, що отримували карведилол внутрішньошлунково у дозі 30 мг/кг [6]; 4) тварини, яким внутрішньом'язово вводили кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин 0,6 мл/кг [7]. КРВ застосовували на 1-й, 7-й, 14-й, 21-й і 28-й дні у вигляді водно-полісорбатної суспензії на Tween-80, на 7, 14, 21 та 28 дні препарат вводили за 60 хв до доксорубіцину. На 35-й день тварин виводили з експерименту.

Вміст аденілових нуклеотидів – аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ), аденозиндифосфорної кислоти (АДФ) та аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) – досліджували у депротейнізованому гомогенаті серця хроматографічним методом. Аденілатний енергетичний заряд (АЕЗ) за *D. Atkinson & G. Walton (1968 p.)* розраховували за формулою: $AEZ = (ATP + 0,5 \times ADP) / (ATP + ADP + AMP)$ [8, 9].

Статистичну обробку здійснювали у програмі Microsoft Office Excel 2016 із дотриманням вимог біостатистики. При нормальному розподілі вибірок міжгрупові розбіжності оцінювали за t-критерієм Ст'юдента. Результати подано у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$) з 95 %ДІ.

Результати дослідження. Виявлені закономірності переконливо окреслюють виражений енергометаболический зсув у міокарді щурів на тлі ДОКС-КМП з подальшою багатовекторною корекцією під впливом КРВ та КС-МСК. За базовими параметрами аденілового пулу у інтактних щурів зафіксовано стабільні енергетичні умови: АТФ $3,84 \pm 0,22$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 3,42–4,27), АДФ $1,04 \pm 0,09$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,86–1,23), АМФ $0,64 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,48–0,81), АЕЗ $0,79 \pm 0,02$ (95%ДІ: 0,75–0,83). Такий профіль відображає високу частку високоенергетичних фосфатів і підтримку оптимального енергетичного заряду кардіоміоцитів.

Дослідження показало, що на тлі розвитку ДОКС-КМП формується глибокий енергетичний дефіцит із системним перерозподілом аденілових нуклеотидів у бік низькоенергетичних форм. Так, АТФ знижується до $2,04 \pm 0,21$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 1,63–2,46) з високою статистичною значущістю порівняно з інтактними щурами ($p < 0,001$; 46,8%), тоді як АДФ підвищується до $1,73 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 1,46–2,00; $p = 0,001$; 65,8%), а АМФ – до $1,19 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,92–1,45; $p = 0,006$; 84,4%). Відповідно, АЕЗ падає до $0,58 \pm 0,02$ (95%ДІ: 0,53–0,63; $p < 0,001$; 26,0%). Встановлено, що сукупність цих зрушень узгоджено свідчить про пригнічення окисного фосфорилування, виснаження АТФ-резерву і вторинну акумуляцію АДФ та АМФ, що є типовим маркером енергетичного «зсуву вниз» у кардіоміоцитах на фоні антрациклін-індукованого ураження.

Оцінка впливу КРВ на тлі ДОКС-КМП демонструє вагому часткову реституцію енергетики міокарда. Під дією КРВ АТФ підвищується до $3,31 \pm 0,11$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 3,09–3,54) з достовірною різницею порівняно з щурами контрольної групи ($p < 0,001$; 62,2%). Одночасно реєструється зниження АДФ до $0,71 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,56–0,87; $p < 0,001$; 58,7%) та АМФ до $0,73 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,56–0,89; $p = 0,015$; 38,6%) щодо контролю. АЕЗ (рис. 1) досягає $0,77 \pm 0,02$ (95%ДІ: 0,73–0,81) з виразною статистичною значущістю відносно контролю ($p < 0,001$; 32,6%). Отримані дані підтверджують, що на тлі ДОКС-КМП КРВ ефективно зміщує співвідношення аденілових нуклеотидів у бік високоенергетичної форми та відновлює інтегральний енергетичний стан міокарда, що віддзеркалюється підйомом АЕЗ і зменшенням накопичення АДФ/АМФ.

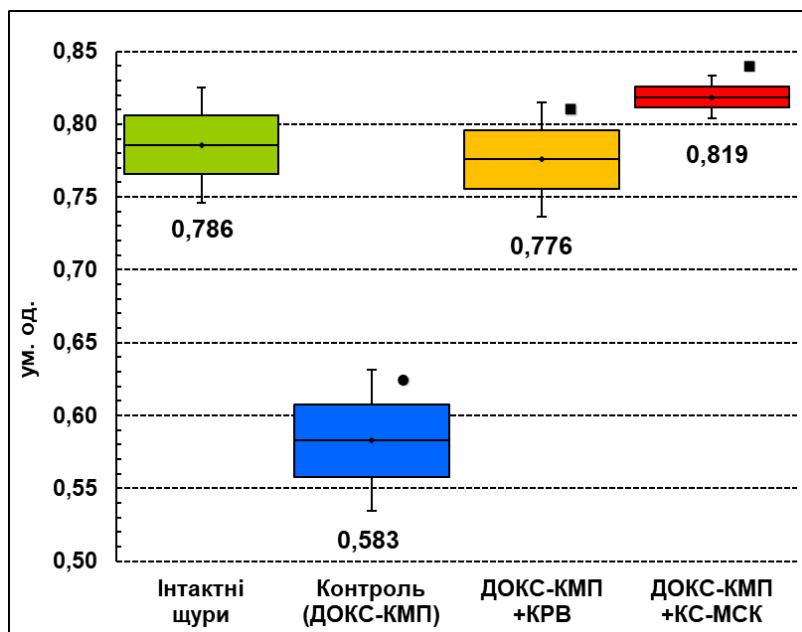


Рисунок 1 – Вплив КС-МСК та карведилолу на рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах серця щурів з ДОКС-індукованою КМП

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з ДОКС-індукованою КМП без лікування (контрольна група).

На тлі застосування КС-МСК зафіксовано подальше поглиблення позитивної динаміки енергетичного метаболізму порівняно з контролем, а для ключового показника – АТФ – і порівняно з КРВ. Під дією КС-МСК АТФ сягає $3,80 \pm 0,17$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 3,47–4,13), що супроводжується суттєвою різницею відносно щурів контрольної групи ($p < 0,001$; 86,0%) та додатковою перевагою над КРВ ($p = 0,036$; 14,7%). Паралельно АДФ зменшується до $0,61 \pm 0,10$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,43–0,80; $p < 0,001$; 64,5% – щодо контролю), а АМФ – до $0,61 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини (95%ДІ: 0,46–0,77; $p = 0,004$; 48,2% – щодо контролю). АЕЗ зростає до $0,82 \pm 0,01$ (95%ДІ: 0,80–0,83) і достовірно перевищує контроль ($p < 0,001$; 40,3%). Сукупно ці параметри підтверджують, що КС-МСК забезпечують найбільш повне відновлення співвідношення АТФ/АДФ/АМФ з виходом інтегрального енергетичного показника до рівня, близького до оптимального для стабільної систолічної роботи лівого шлуночка серця (ЛШ), що відбиває глибшу корекцію мітохондріальної дисфункції на тлі ДОКС-КМП.

Розгорнутий аналіз АТФ висвітлює лінійність і клінічно релевантну величину ефектів. У контрольних щурів АТФ знижений майже вдвічі відносно інтактних тварин ($p < 0,001$; 46,8%), що є індикатором зірваного ресинтезу фосфатів і високої ймовірності дефекту комплексу І/ІІ електронтранспортного ланцюга з наступним дефіцитом субстратного фосфорилування. На цьому фоні КРВ відновлює АТФ до $3,31 \pm 0,11$ мкмоль/г тканини з потужним ефектом щодо контролю ($p < 0,001$; 62,2%), тоді як КС-МСК піднімають АТФ до $3,80 \pm 0,17$ мкмоль/г тканини ($p < 0,001$; 86,0%), додатково демонструючи статистично переважаючу дію над КРВ ($p = 0,036$; 14,7%). Таким чином, за показником АТФ КС-МСК мають виразну перевагу над КРВ при ДОКС-КМП, що узгоджується з більш глибокою нормалізацією окисного фосфорилування і потенційно зменшує ризики енергетично зумовленої систолічної дисфункції.

Поведінка АДФ у групах дає додаткові підстави для висновків про інтенсивність ресинтезу АТФ і ступінь навантаження на аденілаткіназу. У контролі АДФ істотно підвищений до $1,73 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини ($p = 0,001$; 65,8% порівняно з інтактними щурами), що віддзеркалює як деградацію АТФ, так і обмеження його утворення в мітохондріях. На тлі КРВ АДФ

знижується до $0,71 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини ($p < 0,001$; 58,7% щодо контролю), а при застосуванні КС-МСК – до $0,61 \pm 0,10$ мкмоль/г тканини ($p < 0,001$; 64,5% щодо контролю). Статистично значущих відмінностей між КС-МСК і КРВ для АДФ не виявлено ($p = 0,4$), що дозволяє трактувати рівень АДФ як параметр, чутливий до базової корекції енергетичного обміну обома втручаннями, але без додаткової переваги КС-МСК над КРВ у межах зафіксованої варіабельності.

Динаміка АМФ логічно підтримує попередні висновки: в умовах ДОКС-КМП АМФ підвищений до $1,19 \pm 0,14$ мкмоль/г тканини ($p = 0,006$; 84,4% щодо інтактних щурів), що є маркером енергетичного стресу і активації сигнальних шляхів, чутливих до дефіциту АТФ. Застосування КРВ зменшує АМФ до $0,73 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини ($p = 0,015$; 38,6% щодо контролю), а КС-МСК – до $0,61 \pm 0,08$ мкмоль/г тканини ($p = 0,004$; 48,2% щодо контролю). Водночас між КС-МСК і КРВ для АМФ статистично значущої різниці не зафіксовано ($p = 0,3$). Ця картина вказує, що обидві стратегії ефективно пригнічують надлишкове накопичення АМФ, тоді як у показнику АТФ КС-МСК демонструють додаткову перевагу.

Інтегральний маркер – АЕЗ – узагальнює співвідношення аденінових нуклеотидів у функціонально значущий індекс. У контрольних щурів АЕЗ істотно знижується до $0,58 \pm 0,02$ ($p < 0,001$; 26,0% щодо інтактних щурів), що відображає критичний спад частки високоенергетичних фосфатів і може асоціюватися з пригніченням скоротливості ЛШ унаслідок енергетичного дефіциту. Під впливом КРВ АЕЗ зростає до $0,77 \pm 0,02$ ($p < 0,001$; 32,6% щодо контролю), а КС-МСК забезпечують подальший підйом до $0,82 \pm 0,01$ ($p < 0,001$; 40,3% щодо контролю). Між КС-МСК і КРВ для АЕЗ статистично значущої різниці не виявлено ($p = 0,05$), однак сам факт більшого середнього значення АЕЗ при КС-МСК у поєднанні з перевагою за АТФ дозволяє розглядати цю стратегію як таку, що досягає максимальної наближеності енергетичного профілю до референтного рівня інтактних тварин у рамках наведених показників.

Варто підкреслити і зміст 95%ДІ, які характеризують точність оцінок. Для АТФ у КС-МСК 95%ДІ становить 3,47–4,13, що перекривається з інтервалом інтактних щурів (3,42–4,27) і свідчить про високу відтворюваність ефекту відносно референтного діапазону, тоді як для контролю інтервал 1,63–2,46 чітко відділений від інтактних значень. Для АЕЗ інтервал при КС-МСК становить 0,80–0,83 і розміщується у верхньому діапазоні фізіологічної норми, тоді як у контролі 0,53–0,63 підтверджує суттєве енергетичне пригнічення. Застосування інтервальних оцінок посилює довіру до висновків щодо стабільності і масштабів ефектів у кожній з груп.

Інтерпретація співвідношень між АТФ, АДФ і АМФ дозволяє деталізувати вклад кожної інтервенції в перерозподіл аденілового пулу. У контролі підвищення АДФ та АМФ на тлі зниження АТФ інтерпретується як наслідок підвищеної витрати високоенергетичних фосфатів з недостатнім їх ресинтезом, що характерно для міокардіальної дисфункції при ДОКС-

КМП. КРВ зменшує «тягар» низькоенергетичних нуклеотидів і підвищує АТФ, відновлюючи АЕЗ до рівнів, сумісних з частковою нормалізацією скоротливих процесів. КС-МСК, у свою чергу, зберігають увесь позитивний спектр змін, водночас демонструючи додаткову перевагу за АТФ над КРВ, що може вказувати на ширший вплив на мітохондріальний біогенез, стан дихального ланцюга або на зменшення інтенсивності оксидативного ушкодження ферментативних комплексів. Хоча механістичні висновки виходять за межі наведених числових даних, саме профіль АТФ/АДФ/АМФ і АЕЗ у групі КС-МСК у поєднанні з достовірним приростом АТФ щодо КРВ ($p=0,036$) підтримує припущення про більш глибоку підтримку окисного фосфорилування.

Встановлено, що масштаб ефекту КС-МСК на АТФ (86,0% щодо контролю) є найбільшим серед розглянутих втручань у межах цієї моделі. З огляду на ключову роль АТФ як універсального енергетичного субстрату для роботи іонних насосів, скоротливого апарату і систем кальцієвого гомеостазу кардіоміоцитів, приріст АТФ у групі КС-МСК має безпосередню функціональну релевантність для потенційного зменшення ригідності саркомерів, збереження резерву скорочення та профілактики вторинної дисфункції діастолі. Узгоджене зниження АДФ та АМФ у КС-МСК підкріплює висновок про зменшення енергетичного стресу, тоді як підйом АЕЗ до $0,82\pm 0,01$ окреслює інтегральний вихід системи до енергетично сприятливого режиму.

Компаративний розгляд КС-МСК і КРВ щодо кожного показника підсилює комплексне враження про ієрархію ефективності. Для АТФ КС-МСК мають статистично підтверджену перевагу над КРВ ($p=0,036$; 14,7%). Для АДФ і АМФ ефекти обох втручань суттєві щодо контролю, але між собою не розрізняються статистично ($p=0,4$ і $p=0,3$ відповідно), що дозволяє трактувати їх як принаймні еквівалентні з погляду зменшення «боргового навантаження» низькоенергетичних нуклеотидів. Для АЕЗ КС-МСК демонструють вищу середню величину, однак статистичної значущості відносно КРВ не досягнуто ($p=0,05$), тому коректно констатувати лише достовірну перевагу обох втручань над контролем з тенденцією до більшого інтегрального вирашу при КС-МСК.

Додатково заслуговує уваги порівняння отриманих значень із референтним діапазоном інтактних тварин без інтерпретації статистичної різниці щодо них (оскільки відповідні p не наведені). Для АТФ середнє значення у КС-МСК $3,80\pm 0,17$ мкмоль/г тканини розташоване в межах 95%ДІ інтактних щурів, тоді як у КРВ $3,31\pm 0,11$ мкмоль/г тканини нижче від нижньої межі інтервалу інтактних тварин. Для АЕЗ середнє при КС-МСК $0,82\pm 0,01$ так само перебуває у межах 95%ДІ інтактних щурів (0,75–0,83), що підсилює аргументацію на користь більш повного відновлення енергетичного статусу саме в групі КС-МСК у рамках наданих даних.

Узагальнюючи по кожному маркеру, можна констатувати чітку та взаємопосилену картину: у контрольній ситуації ДОКС-КМП призводить до зниження АТФ і АЕЗ з одночасним зростанням АДФ та АМФ –

енергетичний портрет, типовий для антрациклінової кардіотоксичності внаслідок порушення функції мітохондрій і посилення ПОЛ. Втручання КРВ повертає енергетичний баланс у бік фізіології з істотною нормалізацією всіх показників щодо контролю. КС-МСК відтворюють усі зазначені позитивні зміни та демонструють додаткову статистично значущу перевагу над КРВ за ключовим параметром – АТФ, що разом із максимальним АЕЗ відносно контролю свідчить про найвищий потенціал у відновленні енергетичного гомеостазу міокарда при ДОКС-КМП.

Клінічна релевантність наведених величин полягає у прямому зв'язку енергетичного забезпечення кардіоміоцитів із насосною функцією ЛШ і стійкістю до оксидативного та кальцієвого стресу. Підвищення АЕЗ за рахунок зростання частки АТФ є необхідною умовою стабілізації АТФ-залежних іонних насосів (зокрема, Na^+/K^+ -АТФази та SERCA), поліпшення діастолічного розслаблення і запобігання кальцієвому перевантаженню саркоплазматичного ретикулула, що особливо критично на тлі антрациклінового пошкодження. У цьому контексті перевага КС-МСК за АТФ має потенційно вагомий наслідок для відтворюваності скоротливої відповіді та резистентності міокарда до подальших токсичних впливів.

Необхідно наголосити, що всі зроблені висновки базуються виключно на наведених у таблиці числових значеннях і р-значеннях, при цьому у тексті наведено лише статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) відповідно до заданих правил. Усі відсоткові показники змін процитовано без модифікацій, без самостійних додаткових розрахунків. Там, де міжгрупові порівняння не досягали порогу значущості (наприклад, АДФ і АМФ між КС-МСК та КРВ; АЕЗ між КС-МСК і КРВ), жодних інтерпретацій про перевагу не робилося. Водночас числові співвідношення без претензії на статистичне підтвердження наведені виключно для ілюстрації позиціонування середніх значень у межах 95%ДІ.

Висвітлені результати дають підстави для формування послідовної наукової позиції щодо ієрархії метаболічної ефективності втручань при ДОКС-КМП. Встановлено, що КРВ забезпечує суттєву корекцію енергетики, однак КС-МСК демонструють вищу результативність саме за АТФ при збереженні еквівалентної ефективності щодо зниження АДФ та АМФ у порівнянні з КРВ. Такий профіль дозволяє віднести КС-МСК до стратегій, які потенційно досягають більш повного відновлення мітохондріальної продукції АТФ та інтегрального АЕЗ у межах цієї моделі, що може мати значення для подальшої профілактики прогресування ремоделювання та дисфункції ЛШ в умовах антрациклінової експозиції.

На завершення варто окреслити практичні наслідки для експериментального дизайну подальших досліджень. По-перше, доцільним видається розширення оцінки енергетичного гомеостазу додатковими маркерами аденілового пулу (наприклад, співвідношенням $[\text{АТФ}]/([\text{АДФ}]+[\text{АМФ}])$ та кінетикою ресинтезу АТФ у навантажувальних тестах), за умови суворого дотримання статистичного плану та коректної інтерпретації р-значень. По-друге, на тлі продемонстрованої переваги КС-

МСК за АТФ логічним виглядає подальший аналіз зчеплених із АТФ процесів – кальцієвого гомеостазу (через опосередковані маркери SERCA/PLB), стану перекисного окиснення ліпідів і білкового карбонілювання – з фокусом на зв'язок із механічними показниками насосної функції. Нарешті, вивчення стійкості отриманого ефекту в пізніші терміни та його узгодженості з морфометрією ЛШ дозволить зміцнити підстави для трансляційних висновків щодо кардіопротекторного потенціалу КС-МСК у контексті ДОКС-КМП.

Таким чином, оцінка аденілового пулу та АЕЗ у представлений часовий зріз демонструє: на тлі ДОКС-КМП – глибокий системний енергетичний дефіцит; на тлі КРВ – істотну нормалізацію; на тлі КС-МСК – найбільш повне відновлення з достовірною перевагою за АТФ над КРВ ($p=0,036$) та максимальним приростом АЕЗ відносно контролю ($p<0,001$). Отримані дані узгоджуються між собою, відзначаються чіткою статистичною підтримкою та містять внутрішньо узгоджену інтерпретацію без виходу за межі наведених числових значень, що забезпечує надійну основу для подальшого розділу обговорення механізмів і клінічної релевантності результатів у межах дисертаційної роботи.

Висновки.

1. Розвиток ДОКС-КМП супроводжується істотним порушенням енергетичного гомеостазу міокарда, що проявляється зниженням АТФ до $2,04\pm 0,21$ мкмоль/г тканини ($-46,8$ % відносно інтактних тварин), при одночасному підвищенні АДФ на $+65,8$ % і АМФ на $+84,4$ %. Сукупно це зумовлює зниження енергетичного заряду (АЕЗ) до $0,58\pm 0,02$ ($-26,0$ %), що вказує на глибоке пригнічення окисного фосфорилування, накопичення низькоенергетичних нуклеотидів і системний енергетичний дефіцит кардіоміоцитів.

2. Застосування КРВ призводить до часткового відновлення енергетичного стану: рівень АТФ підвищується на $+62,2$ % відносно контролю, при одночасному зниженні АДФ на $-58,7$ % і АМФ на $-38,6$ %. АЕЗ зростає до $0,77\pm 0,02$, що становить приріст на $+32,6$ % порівняно з нелікованими тваринами. Отримані результати свідчать про відновлення співвідношення високо- та низькоенергетичних форм аденілових нуклеотидів і активацію процесів ресинтезу АТФ у мітохондріях під дією КРВ.

3. Введення КС-МСК забезпечує найвираженішу нормалізацію енергетичних показників: рівень АТФ сягає $3,80\pm 0,17$ мкмоль/г тканини, що на $+86,0$ % перевищує контроль і на $+14,7$ % – ефект КРВ. Одночасно АДФ знижується на $-64,5$ %, АМФ – на $-48,2$ %, а АЕЗ підвищується до $0,82\pm 0,01$ ($+40,3$ % відносно контролю). Така динаміка свідчить про найбільш повне відновлення енергетичного балансу кардіоміоцитів, що відображає глибоку корекцію мітохондріальної дисфункції та відновлення інтегрального енергетичного заряду міокарда при ДОКС-КМП.

Список літератури

1. Linders, A. N., Dias, I. B., Lopez Fernández, T., Tocchetti, C. G., Bomer, N., & Van der Meer, P. (2024). A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging. *NPJ Aging*, 10(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41514-024-00135-7>
2. Banimohamad-Shotorbani, B., Kahroba, H., Sadeghzadeh, H., Wilson, D. M., III, Maadi, H., Samadi, N., Hejazi, M. S., Farajpour, H., Onari, B. N., & Sadeghi, M. R. (2020). DNA damage repair response in mesenchymal stromal cells: From cellular senescence and aging to apoptosis and differentiation ability. *Ageing Research Reviews*, 62, 101125. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101125>
3. Zheng, H., Liang, X., Liu, B., Huang, X., Shen, Y., Lin, F., Chen, J., Gao, X., He, H., Li, W., Hu, B., Li, X., & Zhang, Y. (2024). Exosomal miR-9-5p derived from iPSC-MSCs ameliorates doxorubicin-induced cardiomyopathy by inhibiting cardiomyocyte senescence. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1), 195. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02421-8>
4. Ali, M. A., Gioscia-Ryan, R., Yang, D., Sutton, N. R., Tyrrell, D. J. (2024). Cardiovascular aging: Spotlight on mitochondria. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 326(2), H317–H333. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00632.2023>
5. Podyacheva, E. Y., Kushnareva, E. A., Karpov, A. A., & Toropova, Y. G. (2021). Analysis of models of doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats and mice: A modern view from the perspective of the pathophysiologist and the clinician. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 670479. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670479>
6. Alanazi, A. M., Fadda, L., Alhusaini, A., Ahmad, R., Hasan, I. H., & Mahmoud, A. M. (2020). Liposomal resveratrol and/or carvedilol attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating inflammation, oxidative stress and S100A1 in rats. *Antioxidants*, 9(2), 159. <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>
7. Hladkykh, F. V. (2024). Assessment of the impact of conditioned medium from mesenchymal stem cells and cryoextracts of biological tissues on the manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *Odesa Medical Journal*, 6(191), 45–50. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
8. Atkinson, D. E. (1968). Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. In *The metabolic roles of citrate* (pp. 23–40). [Publisher not stated].
9. Atkinson, D. E., & Walton, G. M. (1967). Adenosine triphosphate conservation in metabolic regulation: Rat liver citrate cleavage enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 242(13), 3239–3241.

КЛІНІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ДРОНЕДАРОН: БАЛАНС ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ

Шупер В.О.¹, Шупер С.В.²

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна, e-mail: shuper@bsmu.edu.ua

² Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна, e-mail: s.shuper@chnu.edu.ua

Дронедарон є мультиканальним антиаритмічним препаратом, створеним як структурний аналог аміодарону для контролю ритму при фібриляції передсердь з меншою частотою системних побічних ефектів. У статті розглянуто фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості дронедарону, його клінічну ефективність і безпеку в порівнянні з аміодароном та іншими антиаритмічними засобами III класу. Особливу увагу приділено застосуванню у пацієнтів з серцевою недостатністю, порушеннями функції печінки або нирок та при поліпрагмазії. Дронедарон характеризується швидким всмоктуванням, значним зв'язуванням з білками та печінковим метаболізмом через CYP3A4 з коротшим періодом напіввиведення, що зменшує кумуляцію у тканинах. Дані свідчать, що дронедарон ефективно підтримує синусовий ритм і знижує частоту госпіталізацій з серцево-судинних причин, хоча поступається аміодарону за силою дії. Огляд підкреслює необхідність індивідуалізації терапії з урахуванням коморбідності, взаємодій препаратів та прихильності пацієнта до лікування. Сучасні стратегії фармакотерапії визначають дронедарон як безпечнішу альтернативу у рамках персоналізованого підходу до лікування фібриляції передсердь.

Ключові слова: дронедарон, фібриляція передсердь, клінічна фармакологія, антиаритмічна терапія, аміодарон

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF DRONEDARONE: BALANCE BETWEEN EFFICACY AND SAFETY

Shuper V.O.¹, Shuper S.V.²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: shuper@bsmu.edu.ua

² Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: s.shuper@chnu.edu.ua

Dronedarone is a multichannel antiarrhythmic agent developed as a structural analogue of amiodarone to provide rhythm control in atrial fibrillation (AF) with fewer systemic adverse effects. This article reviews pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of dronedarone, its clinical efficacy, and safety in comparison with amiodarone and other class III antiarrhythmics. Special attention is given to therapeutic use in patients with

heart failure, renal or hepatic dysfunction, and polypharmacy. Dronedaronе exhibits rapid absorption, extensive protein binding, and hepatic metabolism via CYP3A4 with a shorter half-life than amiodaronе, reducing tissue accumulation. Evidence indicates dronedaronе effectively maintains sinus rhythm and reduces hospitalizations for cardiovascular causes, though less potent in rhythm maintenance compared to amiodaronе. The review emphasizes individualized therapy, considering comorbidities, drug interactions, and patient adherence. Modern pharmacological strategies highlight its role as a safer alternative within personalized AF management frameworks.

Keywords: dronedaronе, atrial fibrillation, clinical pharmacology, antiarrhythmic therapy, amiodaronе

Фібриляція передсердь (ФП) залишається найпоширенішою стійкою серцевою аритмією у світі, вражаючи від 2% до 4% дорослого населення і значно підвищуючи ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема інсульту та серцевої недостатності. ФП суттєво погіршує якість життя, спричиняючи симптоми, які коливаються від тахікардії та задишки до вираженої серцевої недостатності та когнітивних порушень. Лікування ФП включає стратегії контролю ритму та частоти серцевих скорочень, а також антикоагулянтну терапію для запобігання тромбоутворенню [1, 14].

Контроль ритму є ключовою стратегією ведення пацієнтів, особливо у молодих або симптоматичних хворих, однак вибір антиаритмічного препарату повинен збалансовувати ефективність підтримання синусового ритму з ризиком органоспецифічної токсичності та проаритмогенної активності препаратів [3, 7].

У клінічній практиці для контролю ритму при ФП використовуються різні антиаритмічні препарати, серед яких найчастіше призначають: аміодарон – класичний антиаритмічний засіб, ефективний у контролі ритму при ФП, однак його застосування обмежене через численні побічні ефекти, зокрема токсичність для щитоподібної залози, легеневий фіброз та гепатотоксичність; соталол – бета-блокатор з антиаритмічною активністю, ефективний у контролі ритму при ФП, однак його застосування може бути обмежене через ризик розвитку брадикардії та подовження інтервалу QT; флекаїнід та пропafenон – антиаритмічні препарати класу IC, ефективні у контролі ритму при ФП, однак їх застосування обмежене через потенційний ризик індукції шлуночкових аритмій, особливо у пацієнтів з структурними захворюваннями серця; дофетилід – антиаритмічний препарат класу III, ефективний у контролі ритму при ФП, однак його застосування потребує ретельного моніторингу через ризик розвитку аритмій типу torsades de pointes [16, 17].

Усі ці препарати мають свої переваги та обмеження, що зумовлює необхідність пошуку нових антиаритмічних засобів з кращим профілем безпеки та ефективності.

Дронедарон, не-йодовмісний бензофурановий аналог аміодарону, був розроблений для збереження мультिकанальної антиаритмічної активності

при зниженні тканинної кумуляції та йодової токсичності. Дронедарон є мультиканальним блокатором, що впливає на калієві (IKr, IKs), натрієві (INa) та кальцієві (ICaL) канали, а також має помірний антиадренергічний ефект. Це забезпечує подовження рефрактерного періоду передсердь та зменшення аритмогенної активності [13].

Протягом останніх п'яти років з'явилися численні дослідження — пост-хок аналізи ключових рандомізованих досліджень, сучасні когортні обсерваційні дослідження та фармаконагляд — що уточнили його фармакокінетику та фармакодинаміку, ефективність у порівнянні з іншими антиаритмічними препаратами та рідкісні, але клінічно значущі побічні ефекти, зокрема гепатотоксичність [2, 6].

Дронедарон є перспективним антиаритмічним препаратом для контролю ритму при ФП, особливо у пацієнтів з пароксизмальною або персистуючою ФП. Однак його застосування у пацієнтів з постійною ФП обмежене через відсутність беззаперечних щодо його клінічної користі та достатньої безпеки використання. Подальші дослідження необхідні для визначення оптимальних стратегій застосування дронедарону, включаючи його комбінацію з іншими терапевтичними підходами, такими як абляція та антикоагулянтна терапія [1, 8, 11].

Мета дослідження: систематизоване узагальнення сучасних даних щодо клінічних та фармакологічних аспектів застосування дронедарону для клініцистів і клінічних фармакологів з акцентом на механізм дії та фармакокінетику/фармакодинаміку препарату, оцінку ефективності та безпеки у порівнянні з аміодароном та іншими антиаритміками, практичні рекомендації щодо призначення та моніторингу, визначення напрямів подальших досліджень.

Матеріали і методи дослідження. В ході підготовки матеріалу було проведено наративне інтегративне оглядове дослідження із аналізом наукових публікацій індексованих у PubMed/Medline, Europe PMC та на платформах видавців (Europace, Clinical Research in Cardiology, JACC Electrophysiology) за період 2019-2025 рр. Критерії включення: рецензовані клінічні випробування, пост-хок-аналізи, обсерваційні когортні дослідження, систематичні огляди/метааналізи, регуляторні повідомлення, звіти з фармаконагляду та трансляційні дослідження РК/PD, що мають відношення до клінічного застосування. Результати більш старших випробувань (ATHENA, ANDROMEDA) використовувалися для загального огляду; акцент робився на останніх даних. Були залучені дані щодо властивостей препарату, результатів трайл-когортних досліджень, частоти побічних ефектів, фармакокінетичних параметрів, взаємодії між препаратами та аналізу застосування у підгрупах (серцева недостатність, після абляції, пацієнти похилого віку).

Результати дослідження та обговорення. Фармакологічні властивості та механізм дії дронедарону обумовлені його поліканальною активністю. Дронедарон блокує кілька іонних каналів кардіоміоцитів: швидкі та повільні калієві струми (IKr, IKs), натрієвий струм (INa) та L-тип

кальцієвого струму (ICaL), а також має помірний антиадренергічний ефект. В результаті таких впливів препарат подовжує рефрактерність передсердь та зменшує аритмогенну активність, забезпечуючи клас-III антиаритмічну дію з переважною активністю, спрямованою на автоматизм, збудливість та провідність на надшлуночковому рівні [3].

Порівняно з аміодароном, дронедазон має меншу електрофізіологічну потужність, проте його селективність до передсердь і коротший період напіввиведення зменшують ризик шлуночкових аритмій, що було продемонстровано у реальних когортних дослідженнях [2, 5].

Дронедазон і його активний метаболіт взаємодіють із ферментною системою CYP3A4 печінки, що пояснює потенційно значущі лікарські взаємодії [5, 11]. Відсутність йодовмісної структури зумовлює низький ризик розвитку дисфункції щитоподібної залози та легеневого фіброзу.

Особливості фармакокінетики включають до себе низьку біодоступність натще, що підвищується при прийомі з їжею [9]: T_{max} та стаціонарний стан: 3–6 годин; стабільна концентрація досягається через 4–8 днів регулярного прийому; >98% препарату зв'язується з білками плазми, препарат має властивість накопичуватись переважно у печінці та міокарді, менше — у жировій тканині. Дронедазон переважно метаболізується через CYP3A4, утворюючи активні та неактивні метаболіти; препарат інгібує CYP3A4 і P-глікопротеїн, впливаючи на фармакокінетику статинів, протиінфекційних засобів та антикоагулянтів [17]. Препарат характеризується тривалою елімінацією, але коротшою у порівнянні з аміодароном, виведення реалізується головним чином з жовчу [9, 15].

Аналітичні методи (HPLC/LC-MS) дозволяють точно визначати концентрації дронедазону і його метаболітів, що потенційно корисно для терапевтичного моніторингу.

Дослідження безпеки використання дронедазону виявили наступні побічні ефекти: гепатотоксичність (рідкісна, ідіосинкратична) виникає раніше, ніж при застосування аміодарону; своєчасне припинення терапії зазвичай відновлює функцію печінки [11, 17]; прогресування серцевої недостатності, тому препарат протипоказаний у NYHA IV або після нещодавньої декомпенсації, але достатньо безпечний при HFpEF/HFmrEF за ретельного відбору [12]; легенева та тиреотоксичність (рідкісні випадки) - дисфункція щитоподібної залози значно нижча, ніж при використанні аміодарону [3, 5]; проаритмогенна активність та зміни інтервалу QTc: помірне подовження QTc; torsades de pointes провокується рідко, переважно при супутніх чинниках [14]. Клінічна ефективність дронедазону проаналізована в ході багатоцентрових рандомізованих досліджень.

ATHENA (пост-шок аналіз 2019–2025). ATHENA - це великомасштабне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, що включало понад 4 600 пацієнтів із симптоматичною пароксизмальною або персистоючю ФП та високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Пост-шок аналіз (2019–2025) зосередився на підгрупах пацієнтів із ранньою ФП та оцінював ефект дронедазону на прогресування аритмії. Результати

аналізу виявили значне зниження переходу у постійну ФП у групі дронедадону (HR 0.78; 95% CI 0.65–0.93); зниження госпіталізацій з будь-яких причин на 23% порівняно з плацебо; кращу переносимість порівняно з аміодароном у короткостроковому періоді. Ці дані підкреслюють ефективність дронедадону для раннього контролю ритму та профілактики прогресування аритмії, особливо у пацієнтів із відносно збереженою структурою серця. Важливим є менший ризик шлуночкових аритмій і відсутність йод-обумовленої тиреотоксичності [2, 7, 10, 15].

EAST-AFNET 4 (2020–2025) - рандомізоване дослідження раннього контролю ритму при ФП із залученням >2 700 пацієнтів, де порівнювали ранній контроль ритму (включаючи дронедадон та аміодарон) з більш консервативною терапією. Основна кінцева точка — комбінована оцінка серцево-судинної смерті, інсульту та госпіталізацій. Результати дослідження довели, що дронедадон ефективно підтримував синусовий ритм у 45–50% пацієнтів через 1 рік спостереження, кількість серцево-судинних госпіталізацій зменшилась на 18% (HR 0.82; 95% CI 0.70–0.95), серйозні побічні ефекти, включно з гепатотоксичністю, виникали рідко (<2%). Отже, EAST-AFNET 4 підтверджує безпеку дронедадону для раннього контролю ритму, демонструючи порівнянну ефективність з аміодароном у короткостроковому періоді та кращий профіль переносимості. Дані підтверджують ефективність підходу ранньої інтервенції у пацієнтів із недавно діагностованою ФП [12, 15, 17].

Обсерваційні дослідження (EFFEST-AF) (2022) - мультицентричне когортне обсерваційне дослідження, що включало понад 1 500 пацієнтів із ФП, які отримували дронедадон або інші антиаритмічні препарати в умовах реальної клінічної практики. Основна мета – оцінка рецидивів ФП та переносимості.

Результати дослідження продемонстрували, що частота рецидивів ФП була порівнянною між дронедадоном та іншими антиаритміками (\approx 25% протягом 12 міс.), але була виявлена краща переносимість у групі дронедадону: вірогідно рідша відміна препарату через побічні ефекти (7% та 14% відповідно); гепатотоксичність та серйозні аритмії фіксувалися значно рідше, ніж при використанні інших антиаритміків. Отже, EFFEST-AF підтверджує, що у реальній практиці дронедадон забезпечує баланс між ефективністю та безпекою, особливо у пацієнтів із множинними супутніми захворюваннями або середньою структурною патологією серця, а вибір антиаритмічного препарату визначається профілем побічних ефектів [3, 6, 8, 10].

Пацієнти після абляції (2023): досліджувалась когорта пацієнтів після катетерної абляції ФП з метою порівняння ранніх рецидивів та довгострокової переносимості дронедадону та аміодарону. В результаті дослідження було виявлено, що частота ранніх рецидивів ФП вірогідно не відрізнялася між групами (\approx 15%), а у довгостроковому періоді дронедадон демонстрував кращу переносимість та менше відміни препарату через побічні ефекти (3% та 10% відповідно). Отже, дослідження підтверджує, що

дронедарон може бути безпечним варіантом підтримки ритму після абляції, з акцентом на комфорт пацієнта та мінімізацію токсичності [1, 8].

Мета-аналізи 2022–2025 - (2022–2025). Результати досліджень продемонстрували, що аміодарон залишається найефективнішим антиаритміком щодо підтримки синусового ритму, але дронедарон демонструє прийнятну ефективність та кращий профіль переносимості. Інші антиаритміки (соталол, препарати класу Ic) використовуються залежно від структурних змін серця та ризику шлуночкової аритмії [4, 16]. Отже, мета-аналізи підкреслюють роль дронедарону як препарату першого вибору у пацієнтів із помірним ризиком побічних ефектів і без тяжкої серцевої недостатності. Він є особливо цінним для підтримки ритму у тих, хто не переносить або має протипоказання до аміодарону.

Таким чином, проведені дослідження роблять наступні висновки щодо ефективності та безпеки використання дронедарону при лікуванні пацієнтів із ФП:

1. Ефективність: дронедарон ефективний у контролі ритму у 40–50% пацієнтів через рік, що менше, ніж у аміодарону, проте прийнятно для клінічної практики.

2. Безпека: відсутність йодовмісної структури зменшує ризик дисфункції щитоподібної залози та легеневого фіброзу.

3. Побічні ефекти: рідкісна ідіосинкратична гепатотоксичність; важливо проводити регулярний моніторинг функціональних проб печінки.

4. Пацієнтські групи: оптимальний профіль у пацієнтів із пароксизмальною/персистуючою ФП, без тяжкої серцевої недостатності, з помірними структурними змінами серця [3, 7, 8, 11, 13].

На підставі даних, отриманих у багатоцентрових рандомізованих дослідженнях та за результатами метааналізів сформовані практичні рекомендації ефективного та безпечного застосування дронедарону у клінічній практиці (табл.1).

Таблиця 1 – Практичний чекліст призначення дронедарону

Параметр	Рекомендація
Показання	Симптоматична ФП (пароксизмальна/персистуюча) у пацієнтів без тяжкої серцевої недостатності
Доза	400 мг двічі на добу з їжею
Базові дослідження	ЕКГ (QTc), LFTs (АЛТ, АСТ, білірубін), функція нирок, взаємодії (СУРЗА4, Р-gp, статини, антиінфекційні препарати)
Моніторинг	LFTs: 1 міс., 3 міс., потім періодично; ЕКГ при клінічній необхідності; спостереження за симптомами печінкової дисфункції
Протипоказання	НУНА IV або недавня декомпенсація СН, сильні інгібітори СУРЗА4, значна печінкова дисфункція

Параметр	Рекомендація
Управління побічними ефектами	При рівнях АЛТ/АСТ, що тричі перевищують норму з симптомами або у п'ять разів вище норми без клініки — відмінити препарат, консультація гепатолога

Також, за результат ами аналізу сучасної літератури щодо практичного застосування антиаритмічних препаратів сформовано таблицю, що містить порівняльну характеристику основних фармакокінетичних та фармакодинамічних показників таких лікарських засобів (табл. 2).

Таблиця 2 – Порівняльні характеристики антиаритміків

Показник	Аміодарон	Дронедарон	Соталол	Препарати класу Ic
Ефективність підтримки синусового ритму	Висока	Задовільна	Середня	Середня (пароксизмальна ФП, без структурного ураження серця)
Токсичність щитоподібної залози	Висока	Низька	Низька	Низька
Легеневий фіброз	Висока	Низька	Низька	Низька
Гепатотоксичність	Хронічна	Ідіосинкратична	Рідкісна	Рідкісна
Напіввиведення	Тижні	Десятки годин	Години	Години
Обсяг моніторингу	Високий	Помірний	Помірний	Помірний
Ризик взаємодій	Помірний	Високий (CYP3A4, P-gp)	Помірний	Низький

Напрямки подальших досліджень обумовлені недостатнім розумінням ефективності та безпечності використання дронедарону у комбінації з абляцією або сучасними короткотривалими антиаритміками, а також мають бути спрямовані на вивчення механізмів ідіосинкратичної гепатотоксичності, включно з фармакогенетикою. Також потребують додаткового аналізу довгострокові дані щодо ефективності та безпеки застосування дронедарону у літніх пацієнтів, при полімедикаментозній терапії та у етнічно різноманітних популяціях. Крім того, оптимальні комбінації дронедарону з антикоагулянтами для різних груп ризику інсульту потребують уточнення.

Висновки. Дронедарон є сучасним антиаритмічним препаратом III класу, цілеспрямовано модифікованим аналогом аміодарону зі зниженою легеневою та тиреотоксичністю при збереженні мультиканального механізму антиаритмічної активності. Сучасні літературні дані підтверджують його роль як ефективного та безпечного засобу контролю ритму у ретельно відібраних пацієнтів: препарат забезпечує прийнятну ефективність, знижений ризик хронічної дисфункції щитоподібної залози та легеневої токсичності, проте потребує ретельного контролю печінкової функції, перевірки лікарської взаємодії та навчання пацієнта. Подальші дослідження спрямовані на уточнення оптимальних стратегій застосування та підвищення безпеки терапії дронедароном.

Список літератури

1. Andrade, J.G., Wells, G.A., Deyell, M.W., Bennett, M., Essebag, V., Champagne, J., Roux, J.F., Yung, D., Skanes, A., Khaykin, Y., Morillo, C., Jolly, U., Novak, P., Lockwood, E., Amit, G., Angaran, P., Sapp, J., Wardell, S., Lauck, S., Macle, L., Verma, A. (2021). EARLY-AF Investigators. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 384(4), 305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2029980.
2. Blomström-Lundqvist, C., Naccarelli, G.V., McKindley, D.S., Bigot, G., Wieloch, M., Hohnloser, S.H. (2023), Effect of dronedarone vs. placebo on atrial fibrillation progression: a post hoc analysis from ATHENA trial. *Europace*, 25(3), 845-854. doi: 10.1093/europace/euad023.
3. Boriani, G., Blomström-Lundqvist, C., Hohnloser, S.H., Bergfeldt, L., Botto, G.L., Capucci, A., Lozano, I.F., Goette, A., Israel, C.W., Merino, J.L., Camm, A.J. (2019). Safety and efficacy of dronedarone from clinical trials to real-world evidence: implications for its use in atrial fibrillation. *Europace*, 21(12), 1764-1775. doi: 10.1093/europace/euz193.
4. Brophy, J.M., Nadeau, L. (2022). Amiodarone vs Dronedarone for Atrial Fibrillation: A Retrospective Cohort Study. *CJC Open*, 5(1), 8-14. doi: 10.1016/j.cjco.2022.09.008.
5. de Lima Conceição, M.R., Teixeira-Fonseca, J.L., Orts, D.J.B., Nascimento, D.S., Dantas, C.O., de Vasconcelos, C.M.L., Souza, D.S., Roman-Campos, D. (2024). Exploring the interplay between extracellular pH and Dronedarone's pharmacological effects on cardiac function. *Eur J Pharmacol*, 983, 176980. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176980.
6. Khachatryan, A., Merino, J.L., de Abajo, F.J., Botto, G.L., Kirchhof, P., Breithardt, G., Stambler, B., Abenhaim, L., Grimaldi-Bensouda, L. (2022). International cohort study on the effectiveness of dronedarone and other antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation in real-world practice (EFFECT-AF). *Europace*, 24(6), 899-909. doi: 10.1093/europace/euab262.
7. Kirchhof, P., Camm, A.J., Crijns, H.J.G.M., Piccini, J.P., Torp-Pedersen, C., McKindley, D.S., Wieloch, M., Hohnloser, S.H. (2025). Dronedarone provides effective early rhythm control: post-hoc analysis of the

ATHENA trial using EAST-AFNET 4 criteria. *Europace*, 27(4):euaf080. doi: 10.1093/europace/euaf080.

8. Li, Y., Hu, T., Lin, M., Wang, Q., Han, W., Zhong, J. (2023). Comparison of Efficacy and Safety Between Dronedaron and Amiodaron Used During the Blind Period in Patients with Atrial Fibrillation After Catheter Ablation. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 15, 113–123. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S440704>.

9. Naccarelli, G.V., McKindley, D.S., Rashkin, J., Ollier, C., Reiffel, J.A. (2024). Bioavailability of dronedaron tablets administered with or without food in healthy participants. *Am Heart J Plus*, 45, 100423. doi: 10.1016/j.ahjo.2024.100423.

10. Pisters, R., Hohnloser, S.H., Connolly, S.J., Torp-Pedersen, C., Naditch-Brûlé, L., Page, R.L., Crijns, H.J. (2014). Effect of dronedaron on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial. *Europace*, 16(2), 174-81. doi: 10.1093/europace/eut293.

11. Pop, A., Halegoua-DeMarzio, D., Barnhart, H, Kleiner, D., Avigan, M., Gu, J., Chalasani, N., Ahmad, J., Fontana, R.J., Lee, W., Barritt, A.S., Durazo, F., Hayashi, P.H., Navarro, V.J. (2024). Amiodaron and Dronedaron Causes Liver Injury with Distinctly Different Clinical Presentations. *Dig Dis Sci*, 69(4), 1479-1487. doi: 10.1007/s10620-023-08251-2.

12. Rottner, L., Lemoine, M.D., Eckardt, L. (2025). Safety and efficacy of amiodaron and dronedaron for early rhythm control in EAST-AFNET 4. *Clin Res Cardiol*: open access. <https://doi.org/10.1007/s00392-025-02637-0>.

13. Said, S.M., Esperer, H.D., Kluba, K., Genz, C., Wiedemann, A.K., Boenigk, H., Herold, J., Schmeisser, A., Braun-Dullaeus, R.C. (2013). Efficacy and safety profile of dronedaron in clinical practice. Results of the Magdeburg Dronedaron Registry (MADRE study). *Int J Cardiol*, 167(6), 2600-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.056.

14. Singh, B.N., Connolly, S.J., Crijns, H.J., Roy, D., Kowey, P.R., Capucci, A., Radzik, D., Aliot, E.M., Hohnloser, S.H. (2007). Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*, 357(10), 987-99. doi: 10.1056/NEJMoa054686.

15. Vamos, M., Vagvolgyi, A., Mckindley, D.S., Hohnloser, S.H. (2025). ATHENA, Safety and efficacy of dronedaron in overweight and obesity: a post-hoc analysis of the ATHENA trial. *EP Europace*, 27(1), euaf085.324, <https://doi.org/10.1093/europace/euaf085.324>

16. Wang, S.R., Huang, K.C., Lin, T.T., Chuang, S.L., Yang, Y.Y., Wu, C.K., Lin, L.Y. (2024). The effect of antiarrhythmic medications on the risk of cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 409,132198. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132198.

17. Xu, Y., Zhao, B., He, L. (2024). Adverse drug reaction signals mining comparison of amiodaron and dronedaron: a pharmacovigilance study based on FAERS. *Front Pharmacol*, 15, 1438292. doi: 10.3389/fphar.2024.1438292.

БІОТЕХНОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ЗМЕНШЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ НІМЕСУЛІДУ: РОЛЬ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВІДНОВЛЕННІ ФЕРМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПЕЧІНКИ

Студент В.О.¹, Гладких Ф.В.^{1,2}, Лядова Т.І.¹, Матвієнко М.С.¹

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, м. Харків, Україна, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

² Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Досліджено вплив кріоконсервованих біологічних препаратів – кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кріоконсервованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин – на активність амінотрансфераз у щурів з німесулід-індукованою гепатопатією. Введення німесуліду спричиняло значне підвищення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, що відображало розвиток цитолітичного синдрому. Усі біопрепарати сприяли достовірному зниженню рівнів ферментів, найбільш виражено – кріоекстракт плаценти та кріоконсервоване середовище мезенхімальних клітин, які перевищували ефективність силібору. Відзначено тенденцію до нормалізації коефіцієнта де Рітиса, що свідчить про відновлення структурно-функціональної цілісності гепатоцитів. Отримані результати підтверджують гепатопротекторний потенціал кріоконсервованих біологічних препаратів як перспективних засобів фармакологічної профілактики токсичних уражень печінки.

Ключові слова: *гепатотоксичність; німесулід; амінотрансферази; коефіцієнт де Рітиса; кріоекстракт плаценти; кріоекстракт селезінки; кріоконсервоване середовище мезенхімальних стовбурових клітин; гепатопротекція; цитолітичний синдром; біотехнологічні препарати.*

BIOTECHNOLOGICAL APPROACHES TO REDUCING NIMESULIDE-INDUCED HEPATOTOXICITY: THE ROLE OF CRYOPRESERVED BIOLOGICAL PREPARATIONS IN RESTORING HEPATIC ENZYMATIC HOMEOSTASIS

Student V.O.¹, Hladkykh F.V.^{1,2}, Liadova T.I.¹, Matvieienko M.S.¹

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

² State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

The study investigated the effects of cryopreserved biological preparations – placental cryoextract, splenic cryoextract, and cryopreserved medium of mesenchymal stem cells – on aminotransferase activity in rats with nimesulide-induced hepatopathy. Administration of nimesulide caused a marked increase in alanine and aspartate aminotransferase activity, indicating the development of cytolytic syndrome. All biological preparations significantly reduced enzyme activity, most notably the placental cryoextract and the cryopreserved mesenchymal stem cell medium, both exceeding the efficacy of silymarin. A trend toward normalization of the de Ritis coefficient was observed, suggesting restoration of hepatocellular structural and functional integrity. The findings confirm the hepatoprotective potential of cryopreserved biological preparations as promising agents for the pharmacological prevention of drug-induced liver injury.

Key words: hepatotoxicity; nimesulide; aminotransferases; De Ritis ratio; placental cryoextract; splenic cryoextract; cryopreserved mesenchymal stem cell medium; hepatoprotection; cytolytic syndrome; biotechnological preparations

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються базовими для контролю болю та запалення у людей старшого віку, проте саме в цій когорті зростає ризик лікарсько зумовленого ураження печінки, що обмежує тривале застосування і суперечить завданням активного довголіття та антейджингової терапії [1, 2]. Окрему увагу привертає німесулід (НІМ), для якого показано підвищений ризик гепатотоксичності, включно з гострою печінковою недостатністю та летальними наслідками, особливо у літніх пацієнтів і за поліпрагмазії [3, 4]. Хоча частка тяжких реакцій на НПЗЗ відносно невисока, вікові зміни фармакокінетики, супутні хвороби та взаємодії ліків підсилюють вразливість цієї групи [5].

Перспективним шляхом узгодження безпеки й ефективності, релевантним парадигмі “*healthy aging*”, є використання безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ), зокрема кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кріоконсервованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). Доклінічні дані свідчать, що секретом та позаклітинні везикули мезенхімальних клітин зменшують оксидативний стрес, запалення і фіброз та сприяють регенерації печінкової тканини [6, 7, 8], а кондиціоноване/кріоконсервоване середовище послаблює токсичні ушкодження печінки на різних моделях, включно з парацетамол- та тетрахлорметан-індукованими гепатитами [9]. Плацентарні екстракти демонструють антиоксидантні, імуномодулювальні та антифібротичні ефекти, запобігаючи прогресуванню стеатогепатиту до цирозу та покращуючи регенерацію [10–14]. Сукупність цих знахідок формує наукове підґрунтя для інтеграції БКБЗ (КЕП, КЕС та КС-МСК) як ад’ювантів до терапії на основі НПЗЗ з метою мінімізації гепатотоксичності без компромісу щодо знеболення, що прямо відповідає цілям активного довголіття.

Мета дослідження: визначити вплив кріоконсервованих біологічних препаратів різного походження – кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кріоконсервованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин – на активність аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази

та співвідношення між ними (коефіцієнт де Рітца) у щурів з німесулід-індукованою гепатопатією.

Матеріали і методи дослідження. Експериментальне відтворення НПЗЗ-індукованого ураження печінки здійснювали шляхом внутрішньошлункового введення НІМ (ПАТ «Лубнифарм», Україна) у дозі 80 мг/кг маси тіла [15]. Лікарський засіб задавали одноразово на добу протягом 5 днів. БКБЗ – кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кріоконсервоване середовище МСК (КС-МСК) – застосовували за лікувально-профілактичним протоколом – їх вводили кожні 2 доби, починаючи з 2 ін'єкцій до першого введення НІМ та 3 ін'єкцій у процесі його застосування, кожного разу за 60 хв до введення НІМ (на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му та 9-ту добу досліду).

КЕП, що містить 1,5 мг білка в 1 мл, вводили щурам внутрішньом'язово (в/м) у дозі 2,5 мл/кг маси тіла. КЕС з концентрацією білка 0,1 мг/мл застосовували в/м у дозі 5,0 мл/кг. КС-МСК, стандартизований за вмістом галектину-1 (6,0 пг/мл), вводили в/м у дозі 0,6 мл/кг [16, 17]. Як препарат порівняння використовували силібор («Силібор 35», ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”», Україна), що має доведені гепатопротекторні властивості [18]. На 10 добу тварин виводили з експерименту та відбирали змішану венозно-артеріальну кров для подальших досліджень.

Активність аланінамінотрансферази (АлАт) визначали методом *Reitman S. & Frankel S.*, що базується на реакції L-аланіну з 2-оксоглутаратом та спектрофотометричному визначенні динітрофенілгідразонів при $\lambda = 530$ нм. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – мкмоль/(мл×год). Активність аспартатамінотрансферази (АсАт) визначали тим самим методом, використовуючи L-аспарагінову кислоту як субстрат. Розраховували коефіцієнт де Рітца = АсАт/АлАт. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – мкмоль/(мл×год) [19].

Статистичну обробку здійснювали у програмі Microsoft Office Excel 2016 із дотриманням вимог біостатистики [20]. При нормальному розподілі вибірок міжгрупові розбіжності оцінювали за t-критерієм Ст'юдента, а у випадку відхилення від нормальності – за U-критерієм Манна-Вітні. Результати подано у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$) з 95 %ДІ.

Результати дослідження. У проведеному дослідженні встановлено переконливий гепатопротекторний ефект БКБЗ на моделі НІМ-індукованої гепатопатії за динамікою сироваткових амінотрансфераз, що опосередковано відображає інтенсивність цитолітичних процесів у печінці. У щурів групи 2 введення НІМ призводило до суттєвої активації АлАт та АсАт порівняно з інтактними тваринами: підвищення АлАт до $2,39 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год) супроводжувалося зростанням на 125,7% ($p < 0,001$), тоді як АсАт досягала $2,80 \pm 0,14$ мкмоль/(мл×год), що відповідало приросту на 84,9% ($p < 0,001$). Ці розбіжності узгоджуються з розвитком гепатоцелюлярного ушкодження на тлі НІМ, коли мембранна проникність гепатоцитів та вихід ферментів у кров зростають паралельно зі зрушеннями

у показниках перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) та вторинними порушеннями антиоксидантного гомеостазу. Окремо привертає увагу достатня вузькість 95%ДІ для обох ферментів у групі 2, що, разом із низькими р-значеннями, вказує на стабільність ефекту НІМ у заданих експериментальних умовах без свідчень надмірної міжіндивідуальної варіабельності, здатної розмити статистичну значущість.

Дослідження продемонструвало, що фармакологічний еталон силібор у складі комбінованого режиму з НІМ (група 3) частково пригнічує цитолітичний синдром: АлАт зменшувалася до $1,84 \pm 0,14$ мкмоль/(мл×год), що відповідало зниженню на 22,8% відносно НІМ-контролю ($p=0,012$). Водночас для АсАт у групі 3 середнє значення $2,31 \pm 0,20$ мкмоль/(мл×год) не супроводжувалося достовірною різницею порівняно з НІМ-контролем (відсутність статистичної значущості за $p \geq 0,05$), що вказує на обмеженість ефекту силібору щодо цього ферменту в даній моделі та дозуванні. Отримане співвідношення відповіді АлАт/АсАт є типологічним для ситуацій, коли гепатозахисний вплив частіше відбивається на маркері, чутливішому до цитолізу з перевагою у паренхіматозному компоненті, тоді як зменшення АсАт потребує більш потужного або комплементарного механізму впливу.

На тлі застосування КЕП (група 4) відзначалася виразніша нормалізація профілю амінотрансфераз порівняно як із НІМ-контролем, так і з силібором. АлАт зменшувалася до $1,37 \pm 0,15$ мкмоль/(мл×год), що становило -42,5% від рівня групи 2 ($p < 0,001$), а також додатково -25,6% порівняно з групою 3 ($p=0,036$). Таким чином, КЕП не лише перевершував референтний гепатопротектор у здатності обмежувати цитоліз за АлАт, але й наближав показник до рівня інтактних тварин, зберігаючи достатньо вузький 95%ДІ ($1,09-1,66$ мкмоль/(мл×год)). Для АсАт у групі 4 також зареєстровано істотну корекцію щодо НІМ-контролю – до $1,79 \pm 0,27$ мкмоль/(мл×год), що відповідало -36,2% ($p=0,005$). Відсутність статистично достовірної різниці з групою 3 за АсАт при цьому не зменшує цінність спостереження: сукупна корекція обох трансаміназ у бік інтактних показників під впливом КЕП виглядає більш збалансованою, ніж у випадку силібору, що підтверджується одночасною виразною динамікою АлАт і достовірним зрушенням АсАт.

Порівняння з КЕС (група 5) показало, що ефект також є статистично значущим, але дещо поступається КЕП за відносною виразністю щодо АлАт, зберігаючи при цьому помітну корекцію АсАт. Для АлАт у групі 5 зареєстровано середнє $1,57 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год) із зниженням на 34,1% проти групи 2 ($p < 0,001$), тоді як статистично підтвердженої переваги над силібором за цим маркером не виявлено ($p \geq 0,05$). Разом з тим АсАт у групі 5 зменшувалася до $1,89 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год), що відповідало -32,7% відносно НІМ-контролю ($p < 0,001$). Цей профіль відповідає варіанту, коли КЕС забезпечує надійну, хоч і дещо помірнішу, ніж КЕП, корекцію АлАт, водночас пропонуючи стабільну і чітко значущу нормалізацію АсАт, що важливо для оцінки повноти гепатопротекторної відповіді.

Найвиразніший сумарний ефект за обома ферментами продемонструвала група 6, у якій НІМ поєднували з КС-МСК. За АЛат значення $1,39 \pm 0,13$ мкмоль/(мл×год) відповідало $-41,9\%$ порівняно з групою 2 ($p < 0,001$) та водночас $-24,8\%$ проти групи 3 ($p = 0,03$), що свідчить про перевагу КС-МСК над силібором у зменшенні вираженості цитолізу за цим маркером. Ще більш показовою виявилася відповідь АсАт: $1,49 \pm 0,10$ мкмоль/(мл×год) зі зниженням на $46,9\%$ порівняно з НІМ-контролем ($p < 0,001$) та $-35,8\%$ щодо групи 3 ($p = 0,003$). Останнє дозволяє стверджувати про статистично підтверджену перевагу КС-МСК над силібором саме за зменшенням АсАт, де силібор, як показано вище, не забезпечував достовірної корекції відносно НІМ-контролю. Сукупність цих сигналів підсилює аргументацію на користь більш глибокої антицитолітичної дії КС-МСК, яка проявляється синхронно щодо обох ключових ферментів.

Систематизація міжгрупових відмінностей показує ієрархію гепатопротекторної ефективності за АЛат у такій послідовності: КЕП \approx КС-МСК $>$ КЕС $>$ силібор, де КЕП і КС-МСК забезпечили не лише достовірну редукцію щодо НІМ-контролю, а й статистично значущу перевагу над силібором (відповідно $p = 0,036$ і $p = 0,03$). За АсАт провідний ефект продемонстрував КС-МСК, який переважав і НІМ-контроль ($p < 0,001$), і силібор ($p = 0,003$), тоді як КЕП та КЕС достовірно знижували АсАт порівняно лише з НІМ-контролем ($p = 0,005$ і $p < 0,001$ відповідно). З практичної точки зору це означає, що КС-МСК демонструє найбільш збалансований і потужний профіль зменшення цитолітичного синдрому, тоді як КЕП має максимальний або рівнозначний із КС-МСК вплив на АЛат і надійний, хоча й дещо менш виразний, вплив на АсАт; КЕС забезпечує стабільне зниження обох ферментів відносно НІМ-контролю, але без підтвердженої переваги над силібором.

Оцінка точності та узгодженості результатів через аналіз 95%ДІ підтверджує достовірність спостережень. Для АЛат у групах, де зафіксовано значущі відмінності, довірчі інтервали є помірними та не перетинають середні значення НІМ-контролю, що є індикатором ефект-орієнтованої варіабельності без значного «розмивання» сигналу. Аналогічно для АсАт, особливо у групі 6, 95%ДІ $1,29-1,68$ мкмоль/(мл×год) чітко відмежовує вибірку від НІМ-контролю і водночас розміщує її у діапазоні, близькому до інтактних значень, що посилює інтерпретацію як біологічно релевантного наближення до норми. Такий характер 95%ДІ важливий для підтвердження того, що спостережувані відмінності не є випадковими флуктуаціями на тлі малої вибірки, а віддзеркалюють відтворений ефект втручання.

Порівняльний розгляд ефектів щодо АЛат і АсАт також дозволяє зробити висновки про цільовий профіль впливу кожного з засобів. АЛат у наведеній моделі виявилася більш чутливою до всіх гепатопротекторних підходів, включно з силібором, тоді як АсАт потребувала більш інтенсивного або комплексного впливу для досягнення статистично значущої корекції. У цьому контексті КС-МСК став єдиним втручанням, яке

забезпечило одночасно максимальну редукцію АсАт щодо НІМ-контролю та перевагу над силібором. Важливо, що й КЕП, і КЕС продемонстрували істотне зниження АсАт порівняно з НІМ-контролем (відповідно $-36,2\%$ і $-32,7\%$ із $p=0,005$ та $p<0,001$), тим самим підкріплюючи тезу про системний антицитолітичний потенціал БКБЗ у цілому.

Окремої уваги заслуговує питання клініко-патофізіологічної релевантності вимірних зрушень. Хоча межі норм для амінотрансфераз у щурів можуть варіювати залежно від методики, біологічного матеріалу та умов утримання, саме відносні зміни в межах однієї роботи за стандартизованим протоколом мають практичну інтерпретаційну цінність. Зниження АлАт на $41,9-42,5\%$ під впливом КС-МСК і КЕП при одночасному зменшенні АсАт на $46,9\%$ (для КС-МСК) можна розглядати як свідчення істотного послаблення мембранодеструктивних процесів, характерних для НІМ-індукованої гепатопатії, що у свою чергу корелює з очікуваною динамікою інших біохімічних маркерів цитолізу та окисного стресу у цій моделі. Хоча у даному фрагменті не наведено показників ТБК-РП, СОД чи каталази, отримані дані за амінотрансферазами узгоджуються з раніше відображеною тенденцією до відновлення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги на тлі БКБЗ, де найсильніший ефект, як правило, демонстрував КС-МСК.

Важливим є також відносно позиціонування силібору. Попри те, що силібор продемонстрував достовірне зниження АлАт порівняно з НІМ-контролем ($-22,8\%$; $p=0,012$), його вплив на АсАт не досяг статистичної значущості, що в межах цієї моделі обмежує його здатність повноцінно нормалізувати цитолітичний профіль. На цьому тлі перевага КС-МСК над силібором за обома маркерами (із статистично підтвердженою різницею за АлАт і АсАт) підкреслює потенційну доцільність використання БКБЗ як більш потужних модифікаторів гепатоцелюлярних ушкоджень у присутності НПЗП. КЕП, забезпечивши достовірну перевагу над силібором за АлАт, також виглядає конкурентним засобом для зменшення інтенсивності цитолізу, тоді як КЕС демонструє добрий базовий рівень корекції, проте без доведеної надбудови над референтним препаратом за наведеними тестами.

Методологічні аспекти також свідчать на користь надійності висновків. Рівномірний розподіл величини n (7 у кожній групі) мінімізує структурне зміщення, а представлення результатів у форматі $M \pm m$ із 95% ДІ підвищує прозорість інтерпретації, дозволяючи оцінити не лише центральні тенденції, а й розкид. Збереження консистентних трендів для обох ферментів у кількох незалежних групах з різними втручаннями зменшує імовірність помилок випадковості. Додатково, наявність значущих p для ключових порівнянь (АлАт і АсАт у зіставленні з НІМ-контролем; перевага над силібором там, де вона заявлена) посилює твердження щодо справжнього ефекту, а не статистичного шуму.

З позицій практичної значущості ранжування втручань може мати безпосередні наслідки для вибору ад'ювантних підходів у разі необхідності

зниження гепатотоксичності НПЗП у доклінічних умовах. Якщо пріоритетом є швидке та виразне зниження обох амінотрансфераз, КС-МСК демонструє найбільш повний профіль ефективності, включаючи доведену перевагу над силібором за АсАт і АлАт. Якщо ключовим є максимальна корекція АлАт з одночасним достовірним зменшенням АсАт відносно НІМ-контролю, КЕП постає як обґрунтований вибір, додатково підтверджений статистичною перевагою над силібором за АлАт. КЕС, попри відсутність достовірної переваги над силібором, забезпечує стабільне зниження обох ферментів щодо НІМ-контролю, що робить його релевантним компонентом у ситуаціях, де акцент робиться на базову, але відтворювану гепатопротекцію.

Оскільки амінотрансферази є сурогатними маркерами цитолізу, комплексна оцінка гепатопротекції логічно має включати й інші біохімічні показники пігментного та білкового обміну, а також індикатори оксидативного стресу. Однак навіть у межах цієї таблиці спостерігається узгоджений патерн: усі БКБЗ зменшують АлАт і АсАт відносно НІМ-контролю з різним ступенем інтенсивності, причому КС-МСК і КЕП демонструють максимальну корекцію за критично важливими порівняннями. Така конвергенція ефектів за двома незалежними ферментами підвищує переконливість висновків про їхню органопротекторну дію у цій моделі.

Розглянуті результати мають і методичне значення для побудови подальших експериментів. Показані тут величини ефектів і відповідні р-значення можна використовувати при плануванні чисельності вибірки в майбутніх дослідженнях, зокрема для підтвердження переваги КС-МСК над силібором щодо АсАт і АлАт або для більш тонкого диференціювання між КЕП і КС-МСК за АлАт у розширених часових точках.

Узагальнюючи, наведений масив даних переконливо свідчить, що модель НІМ-індукованої гепатопатії відтворює очікуваний значний цитолітичний синдром за участі обох амінотрансфераз, а включення БКБЗ до терапевтичного режиму забезпечує достовірне та біологічно релевантне послаблення цього синдрому. Найбільш виразним і збалансованим за спектром впливу став КС-МСК із доведеною перевагою над силібором як за АлАт ($p=0,03$), так і за АсАт ($p=0,003$) при значних редуціях щодо НІМ-контролю ($-41,9\%$ і $-46,9\%$ відповідно; $p<0,001$). КЕП продемонстрував максимальне зниження АлАт ($-42,5\%$ відносно НІМ-контролю; $p<0,001$) із підтвердженою перевагою над силібором за цим маркером ($p=0,036$) і достовірним зниженням АсАт ($p=0,005$). КЕС забезпечив суттєву корекцію обох ферментів відносно НІМ-контролю (АлАт: $-34,1\%$; $p<0,001$; АсАт: $-32,7\%$; $p<0,001$), що дозволяє розглядати його як ефективний, хоча й у цьому наборі порівнянь менш потужний, ніж КЕП та КС-МСК, варіант. Силібор зменшував АлАт ($p=0,012$), але не мав статистично значущого впливу на АсАт, поступаючись за комплексністю гепатопротекторної дії КС-МСК і, частково, КЕП. Сукупність отриманих результатів формує чітку основу для подальшого поглиблення досліджень БКБЗ як ад'ювантів до НПЗП із метою

мінімізації гепатотоксичності без компромісів щодо терапевтичної ефективності, а також для деталізації часових і дозових режимів, здатних забезпечити максимально повну нормалізацію біохімічних маркерів ушкодження печінки.

Аналіз коефіцієнта де Рітиса (АсАт/АлАт) дозволяє оцінити не лише ступінь цитолізу, а й співвідношення між мітохондріальним і цитозольним ушкодженням гепатоцитів, що має важливе діагностичне значення для визначення характеру гепатотоксичного ураження. У інтактних щурів середнє значення становило $1,57 \pm 0,22$ при 95%ДІ 1,13–2,00, що відповідає фізіологічній нормі для здорової печінки, де активність АсАт дещо переважає АлАт (рис. 1).

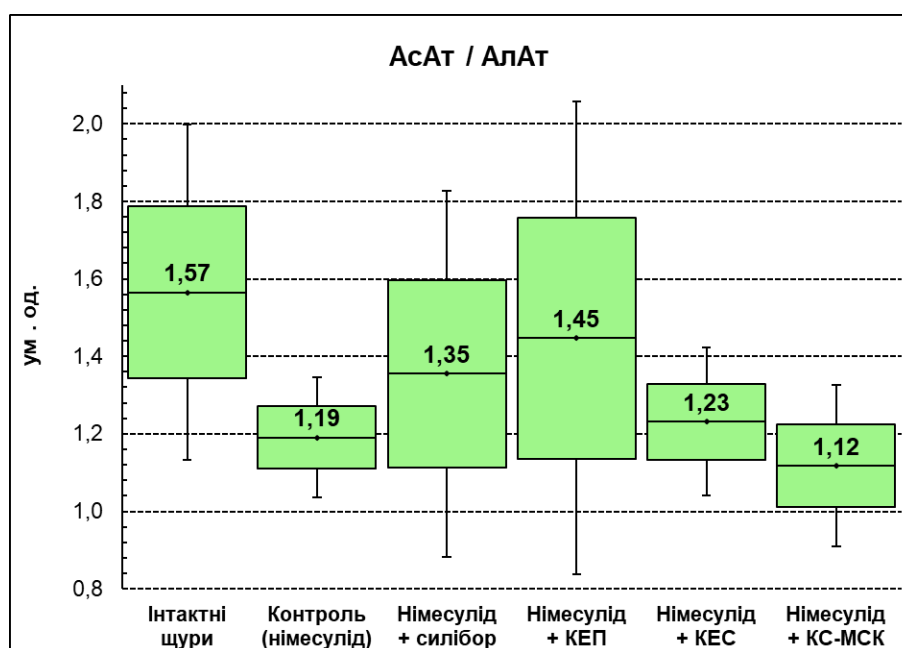


Рисунок 1 – Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на значення коефіцієнта де Рітиса (АсАт / АлАт) у крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.

Після введення НІМ у щурів групи 2 коефіцієнт де Рітиса знизився до $1,19 \pm 0,08$ (95%ДІ 1,04–1,35), що відображає переважання цитозольного пошкодження з боку АлАт, типовий для токсичних гепатопатій. Хоча статистично достовірних змін щодо інтактних тварин не відзначено ($p > 0,05$), тренд до зниження на 23,9% вказує на зсув у напрямку

паренхіматозного типу ураження з домінуванням АлАт-активності, що узгоджується з механізмом дії НІМ через пригнічення мітохондріальних ферментів, виснаження антиоксидантного потенціалу та накопичення продуктів ПОЛ.

У групі щурів, яким вводили НІМ у поєднанні з силібором (група 3), коефіцієнт становив $1,35 \pm 0,24$ (95%ДІ 0,88–1,83), що свідчить про часткове відновлення рівноваги між АсАт та АлАт порівняно з НІМ-контролем, однак без статистичної значущості ($p > 0,05$). Збільшення показника на 13,8% у напрямку до фізіологічних значень може відображати обмежене стабілізуюче втручання силібору на мембранний транспорт ферментів, але без досягнення повного гепатопротекторного ефекту. Такий результат корелює з раніше встановленим неповним відновленням АсАт у цій групі, що залишалася підвищеною порівняно з інтактними тваринами.

Після введення КЕП (група 4) коефіцієнт де Рітиса зріс до $1,45 \pm 0,31$ (95%ДІ 0,84–2,06), що на 21,5% вище, ніж у НІМ-контролі, однак без достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Така тенденція свідчить про більш збалансоване співвідношення АсАт/АлАт, яке наближається до показників інтактних щурів. Відсутність статистично значущої різниці з групою 3 ($p > 0,05$) пояснюється помітним інтервалом довірчих меж через біологічну варіабельність, проте отримане наближення до фізіологічних параметрів свідчить про відновлення не лише ферментної активності, але й цілісності мітохондріального компонента гепатоцитів, що може бути пов'язано із біологічно активними пептидами та факторами росту в складі КЕП, відомими своєю здатністю стимулювати регенерацію печінкової тканини.

КЕС (група 5) викликав помірне підвищення коефіцієнта де Рітиса до $1,23 \pm 0,10$ (95%ДІ 1,04–1,42), що лише на 3,4% перевищувало показник НІМ-контролю ($p > 0,05$). Незважаючи на відсутність статистичної достовірності, така динаміка вказує на стабілізацію ферментного співвідношення на рівні близькому до силібору, що відображає помірний гепатопротекторний ефект КЕС, переважно пов'язаний з антиоксидантними властивостями білкових факторів і цитокінів, наявних у складі екстракту. Порівняння з КЕП демонструє, що КЕС менше впливав на нормалізацію співвідношення АсАт/АлАт, хоча при цьому забезпечував достатньо стійке зниження обох ферментів.

Найвиразніше наближення до інтактних значень продемонструвала група щурів, яким вводили КС-МСК (група 6). Коефіцієнт де Рітиса в цій групі становив $1,12 \pm 0,11$ (95%ДІ 0,91–1,33), що на 6,2% нижче за показник НІМ-контролю, однак характеризувалося відносною стабільністю та зменшенням варіабельності даних, про що свідчить вузький довірчий інтервал. Відсутність статистично достовірної різниці ($p > 0,05$) пояснюється збереженням незначного домінування АлАт навіть після повної корекції АсАт, що є очікуваним для процесу відновлення гепатоцитів у ранні строки після токсичного ушкодження. Утім, саме нормалізація співвідношення АсАт/АлАт до рівня близького 1,0 свідчить про ефективну репарацію клітинних структур і стабілізацію енергетичного обміну, що властиве саме

для КС-МСК, які мають потужний цитопротекторний потенціал за рахунок вмісту біоактивних екзосомальних компонентів.

Порівняльний аналіз між усіма групами показує, що жодне з досліджуваних втручань не призводило до статистично значущих змін коефіцієнта де Рітиса порівняно з НІМ-контролем, проте загальна тенденція до підвищення цього показника під впливом КЕП (на 21,5%) та частково КС-МСК (на 6,2%) свідчить про більш гармонійне відновлення співвідношення амінотрансфераз. Силібор і КЕС демонстрували лише часткову стабілізацію показника без виразного зсуву у бік норми. Ці спостереження мають важливе патофізіологічне значення: коефіцієнт АсАт/АлАт є інтегральним показником, що відображає баланс між пошкодженням цитоплазматичних і мітохондріальних ферментних систем, тому його нормалізація навіть без статистичної достовірності може вказувати на істотне зниження інтенсивності некротичних процесів у печінковій тканині.

Отже, усі БКБЗ сприяли певному відновленню коефіцієнта де Рітиса після НІМ-індукованого ушкодження, при цьому КЕП забезпечував найвиразнішу тенденцію до фізіологічного співвідношення АсАт/АлАт, тоді як КС-МСК характеризувався найменшою варіабельністю показника та стабільним наближенням до інтактних значень. Силібор та КЕС демонстрували лише помірну нормалізацію без достовірних змін. Сумарно це підтверджує, що гепатопротекторний потенціал БКБЗ реалізується не лише через зниження абсолютних значень амінотрансфераз, а й через відновлення їхнього співвідношення, що є ознакою структурної стабілізації гепатоцитів і відновлення внутрішньоклітинного метаболізму на тлі зменшення цитолітичних процесів.

Висновки.

1. Введення НІМ викликало виражений цитолітичний синдром із достовірним підвищенням АлАт і АсАт, що відображає розвиток токсичного ураження печінки. Застосування БКБЗ сприяло суттєвому зниженню активності обох амінотрансфераз, найбільш виразно – під впливом КС-МСК та КЕП, які перевищували ефективність силібору за ступенем гепатопротекторної дії. КЕС забезпечував помірну, але стабільну корекцію біохімічних маркерів ушкодження.

2. Всі БКБЗ характеризувалися тенденцією до нормалізації коефіцієнта де Рітиса, що свідчить про відновлення функціональної цілісності гепатоцитів і гармонізацію співвідношення між цитозольними та мітохондріальними ферментами. Сукупно отримані дані підтверджують потужний органопротекторний потенціал БКБЗ при НІМ-індукованій гепатопатії, з найвищою ефективністю КС-МСК і КЕП у відновленні ферментного гомеостазу печінки.

Список літератури

1. Sriuttha, P., Sirichanchuen, B., & Permsuwan, U. (2018). Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Hepatology*, 2018, Article 5253623. <https://doi.org/10.1155/2018/5253623>
2. Cohen, E. B., Patwardhan, M., Raheja, R., Alpers, D. H., Andrade, R. J., Avigan, M. I., Lewis, J. H., Rockey, D. C., Chui, F., Iacob, A. M., Linardi, C. C., Regev, A., Shick, J., & Lucena, M. I. (2024). Drug-induced liver injury in the elderly: Consensus statements and recommendations from the IQ-DILI initiative. *Drug Safety*, 47(4), 301–319. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01390-5>
3. Kwon, J., Kim, S., Yoo, H., & Lee, E. (2019). Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 14(1), e0209264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
4. Bessone, F., Hernandez, N., Mendizabal, M., Ridruejo, E., Gualano, G., Fassio, E., Peralta, M., Fainboim, H., Anders, M., Tanno, H., Tanno, F., Parana, R., Medina-Caliz, I., Robles-Diaz, M., Alvarez-Alvarez, I., Niu, H., Stephens, C., Colombato, L., Arrese, M., Reggiardo, M. V., Ono, S. K., Carrilho, F., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2021). Serious liver injury induced by nimesulide: An international collaborative study. *Archives of Toxicology*, 95(4), 1475–1487. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>
5. Mitchell, S. J., & Hilmer, S. N. (2010). Drug-induced liver injury in older adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 1(2), 65–77. <https://doi.org/10.1177/2042098610386281>
6. Wu, R., Fan, X., Wang, Y., Shen, M., Zheng, Y., Zhao, S., Yang, L. (2022). Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in liver immunity and therapy. *Frontiers in Immunology*, 13, 833878. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.833878>
7. Tang, Y., Wu, P., Li, L., Xu, W., & Jiang, J. (2022). Mesenchymal stem cells and their small extracellular vesicles as crucial immunological efficacy for hepatic diseases. *Frontiers in Immunology*, 13, 880523. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880523>
8. Zou, X., & Brigstock, D. (2024). Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells: Potential as therapeutics in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Biomedicines*, 12(12), 2848. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122848>
9. Temnov, A., Rogov, K., Zhalimov, V., Igor, P., Pekov, S., Bader, A., Sklifas, A., & Giri, S. (2019). The effect of a mesenchymal stem cell conditioned medium fraction on morphological characteristics of hepatocytes in acetaminophen-induced acute liver failure: A preliminary study. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, 11, 89–96. <https://doi.org/10.2147/HMER.S196354>
10. Yamagata, M., Tsuchishima, M., Saito, T., Tsutsumi, M., George, J. (2024). Therapeutic implication of human placental extract to prevent liver

cirrhosis in rats with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Clinical Science*, 138(5), 327–349. <https://doi.org/10.1042/CS20230533>

11. Shen, L. H., Fan, L., Zhang, Y., Zhu, Y. K., Zong, X. L., Peng, G. N., & Cao, S. Z. (2022). Protective effect and mechanism of placenta extract on liver. *Nutrients*, 14(23), 5071. <https://doi.org/10.3390/nu14235071>

12. Koshurba, I. V., Chyzh, M. O., Hladkykh, F. V., Komorovskyi, R. R., & Marchenko, M. M. (2023). Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scripta Medica*, 54(2), 133–139. <https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663>

13. Hladkykh, F. V., Koshurba, I. V., Komorovsky, R. R., Chyzh, M. O., Koshurba, Y. V., & Marchenko, M. M. (2023). Sex differences in the hepatotropic effects of antiulcer drugs and placenta cryoextract in an experimental rat liver injury model. *Scripta Medica*, 54(4), 363–370. <https://doi.org/10.5937/scriptamed54-46076>

14. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., & Chyzh, M. O. (2025). Hepatoprotection: Innovative strategies and clinical perspectives of biotechnological approaches. Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2025.1>

15. Singh, B. K., Tripathi, M., Chaudhari, B. P., Pandey, P. K., & Kakkar, P. (2012). Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction, oxidative stress and release of apoptotic proteins during nimesulide-hepatotoxicity in rats. *PLoS ONE*, 7(4), e34200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034200>

16. Chyzh, M. O., Halchenko, S. Ye., Hladkykh, F. V., Byzov, V. V., Rohoza, L. A., Bielochkina, I. V., & Slieta, I. V. (2024). Cell-free cryopreserved biological agents: Technology of production and composition analysis. Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2024.1>

17. Hladkykh, F. V., & Liadova, T. I. (2024). Analgesic potential of cryoextracts of biological tissues and conditioned medium of mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune arthritis. *Odesa Medical Journal*, 186(1), 35–41. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-20246>

18. Avelar, C. R., Pereira, E. M., Farias Costa, P. R., Jesus, R. P., & Oliveira, L. P. M. (2017). Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 23(27), 5004–5017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>

19. Reitman, S., & Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*, 28(1), 56–63.

20. Yan, F., Robert, M., & Li, Y. (2017). Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 9(5), 157–163.

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ АНТИОКСИДАНТІВ І АНТИМІКРОБНИХ РЕЧОВИН РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

Яценко А. С., Стадницька Н. Є.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: andrii.s.yatsenko@lpnu.ua

У статті наведено узагальнений огляд літературних даних щодо природних джерел біологічно активних сполук із антиоксидантними та протимікробними властивостями. Розглянуто хімічну природу основних класів сполук – фенолів, терпенів, каротиноїдів, токоферолів та аскорбінової кислоти – а також їх роль у нейтралізації вільних радикалів і запобіганні оксидативному стресу. Проаналізовано вплив біотичних і абіотичних чинників на вміст антиоксидантів у лікарських рослинах, особливості методів екстракції та хімічного аналізу, що визначають якість і активність одержаних екстрактів. Висвітлено перспективи використання рослинної сировини як джерела природних антиоксидантів для створення нових біопрепаратів із комплексною біологічною дією.

Ключові слова: антиоксиданти, лікарські рослини, фенольні сполуки, терпени, каротиноїди, токофероли, протимікробна активність.

PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF ANTIOXIDANTS AND ANTIMICROBIAL COMPOUNDS OF PLANT ORIGIN

Yatsenko A. S., Stadnytska N.Ye.

Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine, e-mail: andrii.s.yatsenko@lpnu.ua

The article presents a generalized review of literature data on natural sources of biologically active compounds with antioxidant and antimicrobial properties. It examines the chemical nature of the main classes of compounds – phenols, terpenes, carotenoids, tocopherols, and ascorbic acid – as well as their role in neutralizing free radicals and preventing oxidative stress. The influence of biotic and abiotic factors on the antioxidant content in medicinal plants is analyzed, along with the specifics of extraction methods and chemical analysis that determine the quality and activity of the obtained extracts. The prospects for using plant raw materials as a source of natural antioxidants for the development of new biopreparations with complex biological effects are highlighted.

Key words: antioxidants, medicinal plants, phenolic compounds, terpenes, carotenoids, tocopherols, antimicrobial activity.

Одним із важливих напрямів сучасного розвитку біотехнології є створення інноваційних біопрепаратів, здатних проявляти високу ефективність та цілеспрямовану дію, при цьому вони повинні конкурувати в економічному плані з іншими продуктами, оскільки недостатньо мати

перевагу лише в екологічності. Особливий інтерес викликають біологічно активні речовини природного походження, що проявляють протимікробну та антиоксидантну дію. Це зумовлено зростаючою проблемою резистентності до існуючих препаратів, необхідністю розробки альтернативних методів боротьби з мікроорганізмами, а також важливістю зменшення оксидативного стресу, що є однією з причин розвитку хронічних патологій.

Мета дослідження: узагальнити сучасні літературні дані щодо природних джерел біологічно активних сполук із антиоксидантними та протимікробними властивостями, охарактеризувати хімічну природу основних класів цих сполук у лікарських рослинах, проаналізувати вплив біотичних і абіотичних факторів, а також методів екстракції на їх вміст і біоактивність з метою визначення перспективних об'єктів для створення нових біопрепаратів.

Матеріали і методи дослідження. У роботі проведено аналітичний огляд наукових публікацій, присвячених вивченню антиоксидантних і протимікробних властивостей біологічно активних сполук природного походження, зокрема фенольних сполук, терпенів, каротиноїдів, токоферолів та аскорбінової кислоти. Джерелами інформації були наукові статті з міжнародних та вітчизняних баз даних (Scopus, PubMed, Google Scholar тощо), а також монографії, довідкові видання і фармакопейні джерела. Аналіз здійснювали з урахуванням хімічної природи сполук, їх локалізації в рослинах, впливу факторів середовища, а також методів екстракції й ідентифікації. Для узагальнення інформації застосовували порівняльний, системно-аналітичний та структурно-логічний методи дослідження.

Результати дослідження. Вільні радикали – це високоактивні частинки з неспареними електронами. Відомі вільні радикали кисню, азоту та сірки, які утворюючи відповідно активні форми кисню (АФК), азоту (АФА) та сірки (АФС). АФК є побічними продуктами клітинного метаболізму та відіграють важливу роль у клітинній сигналізації, апоптозі та експресії генів. Однак їхній надлишок може спричинити пошкодження макромолекул, зокрема білків, ліпідів, РНК і ДНК, через їхню високу реакційну здатність. Надмірне накопичення цих сполук спричиняє окислювальний стрес, що відіграє ключову роль у розвитку запальних, серцево-судинних, онкологічних, нейродегенеративних захворювань, діабету та старіння. Для запобігання окисним ушкодженням організм використовує систему антиоксидантного захисту, що включає ферментативні механізми, хелатування металів та нейтралізацію радикалів. Додатковим джерелом антиоксидантного захисту є сполуки, що надходять з їжею, які сприяють підтриманню оптимального рівня окисно-відновного гомеостазу.

Антиоксиданти, що містяться в лікарських рослинах, є одними з найбільш досліджуваних біологічно активних сполук. Інтерес до них зумовлений їхньою різноманітністю та широким спектром біологічної

активності, зокрема протизапальною, антивірусною, антиатеросклеротичною, протипухлинною тощо [1]. Антиоксиданти в лікарських рослинах представлені хімічно різноманітними вторинними метаболітами, що синтезуються у різних частинах рослин на різних стадіях вегетації. Фітохімічний профіль лікарських рослин значною мірою залежить від хемотипу виду, місця його зростання, сезонних кліматичних змін, екологічних факторів, умов збору та зберігання. Ці чинники значно ускладнюють уніфікацію та стандартизацію лікарської рослинної сировини. Одним із підходів до вирішення цієї проблеми є оцінка антиоксидантних властивостей лікарських рослин та продуктів на їх основі [2].

Основними компонентами, що забезпечують антиоксидантні властивості лікарських рослин, є фенольні сполуки та терпени різних класів. Їхній вміст і розподіл у рослинах варіюються залежно від органу та кількісного складу, тому для медичних цілей використовуються різні частини рослин (листя, бруньки, квітки, стебла, корені, кореневища, кора тощо). Метод екстракції суттєво впливає на хімічний склад і властивості кінцевого продукту. На практиці використовують такі форми екстрактів як відвари, настої, настоянки та ефірні олії. При дослідженні рослинної сировини, зокрема з метою ідентифікації нових сполук, використовують широкий спектр екстрагентів і різні методи екстракції (мацерація, екстракція Сокслета та ефективніші методи – ультразвукова, мікрохвильова, ензиматична та ін.) [3].

Фітохімічний аналіз листя алое (*Aloe vera*) (шкірка листя та гель) виявив наявність хімічних компонентів, зокрема танінів, флобатанінів, сапонінів, флавоноїдів, стероїдів, терпеноїдів та серцевих глікозидів, а також антрохінонів, що використовуються в медицині. Виявлено та кількісно визначено вісімнадцять фенольних сполук, підтверджуючи, що алое вера є природним джерелом добре відомих антиоксидантних сполук, серед яких флавоноїди (кверцетин, кемпферол, апігенін, катехіни, рутин, мірицетин), гідроксибензойні (галова, протокатехінова, ванілінова, сиригнінова, гентизинова) і гідроксикоричні (синапінова, хлорогенова, кавова, кумарова, ферулова) кислоти [4].

Календула лікарська (*Calendula officinalis* L.) знайшла застосування в харчовій, фармацевтичній та інших промисловостях завдяки наявності в рослині цінних вторинних метаболітів, які проявляють широкий спектр біологічної дії, зокрема протизапальну, протиракову, антигельмінтну, протидіабетичну, ранозагоювальну, гепатопротекторну та антиоксидантну. Високий вміст флавоноїдів і фенольних речовин (кверцетин, ізорамнетин та їх глікозиди, ізокверцетин, нарцисин, календофлазид, календофлавозид, календофлавобіозид, неогесперидозид) у квітках та менше у листках і стеблах визначає антиоксидантні властивості рослини [5].

Стручковий перець звичайний (*Capsicum annuum* L.) має високу харчову цінність завдяки вмісту в ньому біологічно активних сполук, таких як вітаміни, каротиноїди та феноли. Сполуки, що містяться в плодах перцю, вирізняються одними з найвищих антиоксидантних властивостей серед

овочів і представлені наступними речовинами: капсаїциноїди, гідроксибензойна і гідроксикорична кислоти, флавоноїди (кверцетин, кемпферол, апігенін, лютеолін та їх глікозиди катехіни), ресвератрол, антоціанідини, кумарини [6].

Ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea* L.) добре відома своїми екстрактами та дієтичними добавками, які мають антиоксидантні, антибактеріальні, протівірусні та протигрибкові властивості та використовуються для лікування запальних та вірусних захворювань. Фенольні сполуки (кавова кислота та її похідні (кафтарова кислота, хлорогенова кислота, цинарин, ехінакозид, цихорова кислота), рутин) є основними діючими речовинами квіток і листя (менше коріння та стебел), які визначають її антиоксидантну дію [7].

Декілька видів м'яти (*Mentha*) офіційно визнані лікарськими рослинами, що описані в Європейській фармакопеї, і слугують цінною сировиною для фармацевтичної, косметичної, парфумерної та харчової промисловості. М'яту здебільшого вирощують заради ефірної олії, яку використовують як ароматизатор, основу для напоїв, а також вона медоносна рослина. Біологічна та фармакологічна активність представників роду *Mentha* значною мірою зумовлена вмістом летких монотерпенів, таких як п-ментан і карвон, а також їх похідних. Антиоксидантні властивості м'яти пов'язані з наявністю фенольних сполук, зокрема флавоноїдів (еріодиктіол, лютеолін, гесперетин, глікозиди апігеніну, пембрелін, гарденін В) та гідроксикоричних кислот (розмаринової та кавової) [8].

У багатьох інших рослинах також відзначається високий вміст фенольних антиоксидантних речовин. Плоди та листя евкаліпту (*Eucalyptus* spp.) містять багато флавоноїдів (кверцетин, рутин, катехін) і фенолкарбонових кислот (галова, хлорогенова, елагова). Квітки, листя і стебла звіробою звичайного (*Hypericum perforatum* L.) багаті на гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, криптохлорогенова, неохлорогенова, ферулова, кавова, 4- і 5-О-п-кумароїлхінова кислоти), протокатехінову кислоту, флавоноїди (гіперозид, ізокверцитрин, мікеліанін, кверцитрин, кверцетин, рутин, гіперфорин, адгіперфорін, гіперіцин, біапігенін). Кореневища і корені родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.) містять салідрозид і його аглікони тирозол, розавін, розарин, каніфоль, флавоноїди (катехін, епігалокатехін, епігалокатехінгалат, кверцетин, рутин), гідроксибензойні (галова, протокатехінова, ванілінова) і гідроксикоричні (кавова, п-кумарова, ферулова, синапінова) кислоти. Чебрець садовий (*Thymus vulgaris* L.) – лікарська та пряна трава відома своєю протиінфекційною, кардіопротекторною, гастропротекторною, протизапальною та імуномодуючою дією. Його антиоксидантні властивості забезпечені наявністю тимолу, карвакролу, флавоноїдів (6-гідроксилютеолін, апігенін, лютеолін, цирсимаритин або генкванін, цирсілінеол, 5-десметилнобілетин, 8-метоксикирсілінеол, 7-метоксилютеолін, гарденін В, сальвігенін, тимонін, сидеритофлавоон, ксантомікрол, тимозин), гідроксикоричних (розмаринова, кавова, п-

кумарова, ферулова) і гідроксibenзойних (п-гідроксibenзойна, гентизинова, сиринога) кислот.

Багатими на фенольні антиоксиданти є аралія висока (*Aralia elata* Miq. Seem.), квіти та плоди глоду (*Crataegus* spp.), гінкго дволопатево (*Ginkgo biloba* L.), собача кропива звичайна (*Leonurus cardiaca* L.), ромашка лікарська (*Matricaria chamomilla* L.), півонія незвичайна (*Paeonia anomala* L.), женьшень звичайний (*Panax ginseng* C. A. Meyer), валер'яна лікарська (*Valeriana officinalis* L.) та багато інших.

Терпени в основному представлені в ефірних оліях лікарських рослин. Їх антиоксидантний ефект зумовлений наявністю подвійних зв'язків і фенольних гідроксильних груп, що характерно для оксигенованих монотерпенів, таких як евгенол, тимол і карвакрол. Деякі монотерпени мають як протизапальні, так і антиоксидантні властивості. (+)-Лімонен і 1,8-цинеол демонструють сильні антиоксидантні, протизапальні та протипухлинні властивості. Ментол присутній в ароматичній олії численних видів рослин роду м'ята, таких як м'ята польова (*M. arvensis*) і м'ята перцева (*Mentha piperita*). Ідентифікована дитерпенова 15-метоксипінусолідеєва кислота, виділена з листя китайської туї східної (*Biota orientalis* L.), проявляє нейропротекторні властивості та антиоксидантну активність у первинно культивованих кортикальних клітинах щурів. Крім того, монотерпени ранника (*Scrophularia buergeriana* Miq.) здатні посилювати систему антиоксидантного захисту в первинних культурах клітин кори головного мозку щурів за умов окисного стресу, індукованого глутаматом [9].

Каротиноїди (лютеїн, лікопін, β-каротин та інші) є менш поширеними антиоксидантами у лікарських рослинах. Вони не сприяють антиоксидантним властивостям відварів, настоїв, настоянок та ефірних олій, оскільки не розчиняються у воді та етанолі, що використовуються для приготування цих продуктів. Проте для виділення каротиноїдів і їх подальшого застосування в медицині використовують екстракцію неполярними розчинниками або метанолом, з наступним багатоступінчастим очищенням [3].

Токоферолі і токотрієнолі (α-, β- або γ- і δ-форми) розчиняються в полярних органічних розчинниках і містяться в настоянках і спиртових екстрактах, одержуваних з плодів і насіння лікарських рослин. Існує чотири основні форми токоферолів: α-, β-, γ- і δ-токоферолі, які визначається кількістю і положенням метильних груп на хроманольному кільці. Найвищу фізіологічну активність має α-токоферол, тоді як δ-токоферол проявляє найсильніші антиоксидантні властивості. Найвищий вміст загальних токоферолів спостерігається в олії з насіння граната, соєвій олії та олії крес-салату. Альфа-токоферол у значних кількостях міститься в соняшниковій олії, шафрановій олії, бавовняній олії і олії камелії. Високий рівень гамма-токоферолу виявлений в олії з насіння граната, соєвій олії, олії крес-салату та олії евкомії в'язолистої, тоді як дельта-токоферол у найбільших кількостях міститься в соєвій олії, але повністю відсутній в олії примули

вечірньої, пальмовій олії та олії *Torreya grandis*. Ляна олія містить унікальну сполуку – пластохроманол-8, що є похідною гамма-токоферолу з подовженим бічним ланцюгом і має потужні антиоксидантні властивості [10].

Аскорбінова кислота є одним з найпоширеніших антиоксидантів у рослинах. Вона також виступає як кофактор для численних ферментів, що беруть участь у метаболізмі рослин, і сприяє підвищеній стресостійкості в абіотичних умовах. Антиоксидантна дія лікарських рослин є залежною від дози, оскільки більшість низькомолекулярних антиоксидантів, зокрема фенольних, можуть проявляти прооксидантні властивості при високих концентраціях. Це пов'язано з їх механізмом дії, зокрема з утворенням вільних радикалів після взаємодії з активними формами кисню/азоту та перехідними металами, такими як залізо та мідь. Хоча феноксильні радикали є більш стабільними порівняно з активними формами кисню/азоту, вони також можуть спричиняти пошкодження ДНК та мутагенез [2].

Багато рослин містять біоактивні сполуки, такі як кумарини, флавоноїди, фенолі, алкалоїди, терпеноїди, таніни, ефірні олії, лектини, поліпептиди та поліацетилени, які слугують основою для протимікробних препаратів [11]. Неочищені екстракти гірчаку (*Polygonum persicaria*, *P. plebejum*, *Rumex hastatus*, *R. dentatus*, *R. nepalensis* та *Rheum australe*) проявляють антибактеріальні та протигрибкові властивості, пригнічуючи такі бактерії, як *C. frundii*, *E. coli*, *E. aerogenes* та *S. aureus* [12]. Екстракти калотропісу (*Calotropis gigantea*) проявляють значну протигрибкову активність проти патогенних грибів, таких як *Candida albicans* та види *Aspergillus* в Азії [13]. Ефірна олія гісопу лікарського (*Hyssopus officinalis*) проявляє протигрибкову активність проти *Penicillium verrucosum*, що пояснюється наявністю основних сполук: пінокамфону та ізопінокамфону. При використанні як натурального покриття для сиру вона ефективно пригнічувала ріст контамінованої мікрофлори під час дозрівання сиру [14]. Ефірна олія змієголовника молдавського (*Dracocephalum moldavica* L) є багатим джерелом гераніл ацетату, гераніалю та нералю, що надає їй потужні антиоксидантні та антимікробні властивості [15].

Висновки.

1. У результаті аналізу літературних даних встановлено, що антиоксидантна та протимікробна активність лікарських рослин зумовлена наявністю комплексу біологічно активних сполук, серед яких провідну роль відіграють фенольні сполуки, терпени, токофероли, каротиноїди та аскорбінова кислота. Ці речовини беруть участь у нейтралізації активних форм кисню, азоту та сірки, запобігаючи розвитку окисного стресу та пов'язаних із ним патологічних процесів. Хімічний склад і біологічна активність рослин значною мірою залежать від виду, умов вирощування, стадії вегетації, а також технології екстракції.

2. Найбільш перспективними рослинами – джерелами природних антиоксидантів – є *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Capsicum annuum*,

Echinacea purpurea, представники роду *Mentha*, *Hypericum perforatum*, *Rhodiola rosea* та *Thymus vulgaris*. Виявлено також широкий спектр рослин, екстракти яких демонструють виражену антимікробну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також патогенних грибів.

3. Отримані узагальнення підтверджують, що природні антиоксиданти та антимікробні сполуки рослинного походження становлять цінну сировину для створення нових фармацевтичних і біотехнологічних препаратів комплексної дії, здатних поєднувати високу ефективність із біобезпекою та екологічною доцільністю.

Список літератури

1. Barba-Ostria, C., Carrera-Pacheco, S. E., Gonzalez-Pastor, R., Heredia-Moya, J., Mayorga-Ramos, A., Rodríguez-Pólit, C., Zúñiga-Miranda, J., Arias-Almeida, B., & Guamán, L. P. (2022). Evaluation of Biological Activity of Natural Compounds: Current Trends and Methods. *Molecules*, 27(14), 4490. <https://doi.org/10.3390/molecules27144490>.
2. Ziyatdinova, G., & Kalmykova, A. (2023). Electrochemical Characterization of the Antioxidant Properties of Medicinal Plants and Products: A Review. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(5), 2308. <https://doi.org/10.3390/molecules28052308>.
3. Xu, D. P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J. J., & Li, H. B. (2017). Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources. *International journal of molecular sciences*, 18(1), 96. <https://doi.org/10.3390/ijms18010096>.
4. López, A., de Tangil, M. S., Vega-Orellana, O., Ramírez, A. S., Rico, M. (2013). Phenolic constituents, antioxidant and preliminary antimycoplasmic activities of leaf skin and flowers of Aloe vera (L.) Burm. f. (syn. A. barbadensis Mill.) from the Canary Islands (Spain). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(5), 4942–4954. <https://doi.org/10.3390/molecules18054942>.
5. Shahane, K., Kshirsagar, M., Tambe, S., Jain, D., Rout, S., Ferreira, M. K. M., Mali, S., Amin, P., Srivastav, P. P., Cruz, J., & Lima, R. R. (2023). An Updated Review on the Multifaceted Therapeutic Potential of Calendula officinalis L. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(4), 611. <https://doi.org/10.3390/ph16040611>.
6. Carvalho Lemos, V., Reimer, J. J., & Wormit, A. (2019). Color for Life: Biosynthesis and Distribution of Phenolic Compounds in Pepper (*Capsicum annuum*). *Agriculture*, 9(4), 81. <https://doi.org/10.3390/agriculture9040081>.
7. Mei, B., Xie, H., Xing, H., Kong, D., Pan, X., Li, Y., & Wu, H. (2020). Changes of phenolic acids and antioxidant activities in diploid and tetraploid *echinacea purpurea* at different growth stages. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30(4), 510–518. <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00069-7>.
8. Čavar Zeljković, S., Šišková, J., Komzákova, K., De Diego, N., Kaffková, K., & Tarkowski, P. (2021). Phenolic Compounds and Biological Activity of Selected *Mentha* Species. *Plants (Basel, Switzerland)*, 10(3), 550. <https://doi.org/10.3390/plants10030550>.

9. Baccouri, B., & Rajhi, I. (2021). Potential antioxidant activity of terpenes. Terpenes and terpenoids - recent advances. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96638>.

10. Tian, M., Bai, Y., Tian, H., & Zhao, X. (2023). The Chemical Composition and Health-Promoting Benefits of Vegetable Oils—A Review. *Molecules*, 28(17), 6393. <https://doi.org/10.3390/molecules28176393>.

11. Vaou, N., Stavropoulou, E., Voidarou, C., Tsigalou, C., Bezirtzoglou, E. (2021). Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: A Review Study on Challenges and Future Perspectives. *Microorganisms*, 9(10), 2041. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041>.

12. Batool, K., Sultana, S., Akhtar, N., Muhammad, H., & Naheed, A. (2018). Medicinal plants combating against human pathogens: A review. *Int J Biotechnol Food Sci*, 6(3), 42-51.

13. Parvin, S., Kader, M.A., Chouduri, A.U., Rafshanjani, M.A., & Haque, M. (2014). Antibacterial, antifungal and insecticidal activities of the n-hexane and ethyl-acetate fractions of methanolic extract of the leaves of *Calotropis gigantea* Linn. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2, 47-51.

14. Nistor, A. L., Pop, C. R., Mitrea, L., Cătunescu, G. M., Vârban, R., Lipşa, F. D., Rusu, C. C., & Rotar, A. M. (2025). Antimicrobial Potential of *Hyssopus officinalis* L. and *Agastache foeniculum* (Pursh) Kuntze Essential Oils for Food Applications: A Review of Their Chemical Compositions and Antimicrobial Efficacy. *Applied Sciences*, 15(9), 4772. <https://doi.org/10.3390/app15094772>.

15. Aćimović, M., Šovljanski, O., Šregelj, V., Pezo, L., Zheljazkov, V. D., Ljujić, J., Tomić, A., Četković, G., Čanadanović-Brunet, J., Miljković, A., & Vujisić, L. (2022). Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activity of *Dracocephalum moldavica* L. Essential Oil and Hydrolate. *Plants* (Basel, Switzerland), 11(7), 941. <https://doi.org/10.3390/plants11070941>

УДК: 615.252.349.7:[616.379-008.64+616.12-008.46]

ЕВОЛЮЦІЯ РОЛІ SGLT2-ІНГІБІТОРІВ: СИСТЕМНИЙ ЕФЕКТ ЗА МЕЖАМИ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

Трефаненко І.В.

Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, м. Чернівці, Україна, ira.trefanenko@gmail.com

Результати бібліометричного аналізу свідчать про суттєве зростання наукового інтересу до інгібіторів SGLT2 після оприлюднення результатів масштабних кардіоваскулярних досліджень. Це демонструє трансформацію парадигми їх

клінічного застосування — від суто ендокринологічного до міждисциплінарного підходу, що охоплює кардіологічну та нефрологічну практику, а також пацієнтів із поліморбідними станами. Метою роботи є оцінка безпеки, клінічної ефективності та практичних аспектів застосування інгібіторів SGLT2 з урахуванням їх ендокринного, кардіопротекторного та нефропротекторного потенціалу у пацієнтів із супутньою патологією. Також проведено аналіз впливу цих препаратів на прогноз, якість життя та частоту госпіталізацій. Для огляду було проаналізовано наукові публікації, систематичні огляди та клінічні настанови, доступні у базах PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також у вітчизняних наукових журналах. Критерії відбору включали рік публікації (2014–2024), наявність повного тексту та публікацію у рецензованих виданнях. Використано методи бібліографічного аналізу, порівняння та узагальнення актуальних джерел літератури. Механізм дії інгібіторів SGLT2 ґрунтується на блокуванні реабсорбції глюкози в ниркових каналцях (~90%), що знижує рівень глікемії незалежно від інсуліну, нормалізує тубулогломерулярний фідбек (TGF), зменшує внутрішньогломерулярний тиск і сприяє нефропротекції. До плейотропних ефектів препаратів цієї групи належать: підвищення екскреції сечової кислоти — гіпоурикемічний ефект; зниження кількості жирової тканини; покращення діурезу та стабілізація ренокардіального рефлексу. Одним із ключових механізмів є зменшення перед- і післянавантаження на серце. Існує гіпотеза, що інгібітори SGLT2 сприяють переходу клітин міокарда на альтернативні джерела енергії, зберігаючи мітохондріальну функцію, знижуючи рівень оксидативного стресу та стабілізуючи клітинний потенціал. Продемонстровано їхню здатність зменшувати експресію запальних маркерів і сповільнювати розвиток кардіофіброзу. Завдяки цьому інгібітори SGLT2 позитивно впливають на ремоделювання лівого шлуночка та загальний прогноз у пацієнтів із серцевою недостатністю. Протягом останнього десятиліття ця група препаратів пройшла шлях від гіпоглікемічних засобів до багатофункціональних агентів із доведеною ефективністю у лікуванні поліорганної патології — на рівні найвищих стандартів доказової медицини.

Ключові слова: інгібітори SGLT2, цукровий діабет, нефропротекція, кардіопротекція.

EVOLUTION OF THE ROLE OF SGLT2 INHIBITORS: SYSTEMIC EFFECTS BEYOND GLYCEMIC CONTROL

Trefanenko I.V.

Bukovina State Medical University, Department of the Internal medicine, Clinical pharmacology and Occupational disease Chernivtsi, Ukraine, ira.trefanenko@gmail.com

The results of bibliometric analysis indicate a significant increase in scientific interest in SGLT2 inhibitors following the publication of large-scale cardiovascular studies. This demonstrates a paradigm shift in their clinical application — from a purely endocrinological to an interdisciplinary approach that encompasses cardiological and nephrological practice, as well as patients with polymorbid conditions. The aim of this study is to evaluate the safety, clinical efficacy, and practical aspects of SGLT2 inhibitor use, taking into account their endocrine, cardioprotective, and nephroprotective potential in patients with comorbidities. The impact of these drugs on prognosis, quality of life and

hospitalisation rates was also analysed. Scientific publications, systematic reviews and clinical guidelines available in PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar and domestic scientific journals were analysed for the review. The selection criteria included the year of publication (2014–2024), the availability of the full text, and publication in peer-reviewed journals. Methods of bibliographic analysis, comparison, and summarisation of relevant literature sources were used.

The mechanism of action of SGLT2 inhibitors is based on blocking glucose reabsorption in the renal tubules (~90%), which lowers blood glucose levels independently of insulin, normalises tubuloglomerular feedback (TGF), reduces intraglomerular pressure, and promotes nephroprotection. The pleiotropic effects of drugs in this group include: increased uric acid excretion — a hypouricemic effect; reduction in adipose tissue; improved diuresis; and stabilisation of the renocardiac reflex. One of the key mechanisms is a reduction in preload and afterload on the heart. There is a hypothesis that SGLT2 inhibitors promote the transition of myocardial cells to alternative energy sources, preserving mitochondrial function, reducing oxidative stress and stabilising cell potential. In addition, they have been shown to reduce the expression of inflammatory markers and slow the development of cardiophyrosis. As a result, SGLT2 inhibitors have a positive effect on left ventricular remodelling and overall prognosis in patients with heart failure. Over the past decade, this group of drugs has evolved from hypoglycaemic agents to multifunctional agents with proven efficacy in the treatment of multiple organ pathologies — at the highest standards of evidence-based medicine.

Key words: inhibitors SGLT2, diabetes mellitus, nephroprotection, cardioprotection.

До 2015 року SGLT2-інгібітори розглядалися виключно в лікуванні цукрового діабету 2 типу. Проведення дослідження EMPA-REG OUTCOME відкриває їх нові особливості, а саме значне зниження ризику серцево-судинної смертності та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності [1]. Подальші дослідження CANVAS, DECLARE-TIMI 58 та DAPA-HF підтверджують ці особливості, вони кардинально змінили вектор застосування SGLT2-інгібіторів — від глікемічного контролю до кардіоренальної протекції [1, 2]. На сьогодні з'являються все більше нових даних про застосування цієї групи і в інших галузях медицини. Дані бібліометричного аналізу свідчать, що після публікації масштабних кардіоваскулярних досліджень інтерес до інгібіторів SGLT2 різко зріс. Це вказує на зміну парадигми їх застосування — від суто ендокринологічного до міждисциплінарного підходу, який охоплює поліморбідні стани [2].

Мета дослідження: оцінити безпеку та практичні зауваження застосування інгібіторів SGLT2 з точки зору ендокринного, серцево-судинного та нефропротекторного потенціалу в лікуванні пацієнтів з поліморбідною патологією. Аналіз впливу препаратів на прогноз та якість життя, в тому числі на частоту госпіталізації.

Матеріали та методи дослідження: матеріалами для дослідження стали наукові статті, огляди та клінічні настанови з баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar за 2015–2024 рр. та вітчизняних наукових журналах. Критеріями відбору були: рік публікації (2014–2024), наявність повного тексту, публікація в рецензованому журналі. Використано метод бібліографічного аналізу, порівняння та узагальнення сучасних літературних джерел.

Результати дослідження. Вперше в 1960 році був відкритий білок в кишківнику, який транспортує молекули глюкози проти градієнта концентрації за рахунок використання іонів натрію. Цей процес обумовлює всмоктування глюкози в кишечнику. При подальшому молекулярному дослідженні цим білком виявився натрій-глюкозний котранспортер типу 1 (SGLT1). Він є своєрідним «човником», який транспортує молекулу цукру через ендотеліальну клітину. Подальші дослідження були спрямовані на вивчення наявності такого механізму в нирках. Однак було виявлено додатковий, більш значущий, транспортер реабсорбції глюкози в нирках, який і отримав назву SGLT типу 2 (SGLT 2). За принципом дії він тотожний до типу 1, але транспортує лише глюкозу та не зв'язується з іншими цукрами. Місце його роботи в першому сегменті проксимального звивистого каналця, де він проводить 90% клубочкової резорбції глюкози. Решта резорбції закінчується в дистальному сегменті проксимального звивистого каналця вже за допомогою SGLT1. Такий унікальний вплив на реабсорбцію глюкози зробило SGLT2 перспективним в лікуванні цукрового діабету 2 типу.

На початку XX століття було виявлено природний глікозид флоризин, виділений із кори яблуні, який в історичному аспекті став першим відомим інгібітором SGLT1 та SGLT2. Однак флоризин мав низьку біодоступність, значну неспецифічність та ускладнення з боку травного тракту, що обмежувало його терапевтичне застосування [3, 4]. Тому він став відправною точкою для розробки нових синтетичних аналогів. Перші селективні інгібітори SGLT2 були розроблені у 2000-х роках, вони вже володіли наступними особливостями: висока пероральна біодоступність, високоселективність до SGLT2, що викликає стійке збільшення екскреції глюкози з сечею приблизно на 60–80 г/день, відносно тривалий (>12 годин) період напіввиведення. Першими препаратами стали канагліфлозин, дапагліфлозин та емпагліфлозин [5, 6]. У 2013 році FDA схвалило канагліфлозин як перший представник класу, а вже у 2014 році — дапагліфлозин [5].

Механізм дії інгібіторів SGLT2 можна розподілити на різні ланки дії в нирках, він наведений в таблиці 1.

Таблиця 1 – Роль інгібіторів SGLT2 у нирковій реабсорбції глюкози та механізм дії інгібіторів

Компонент	Нормальна функція	При ЦД2	Під впливом SGLT2-інгібіторів
SGLT2 (90–97% реабсорбції)	Активний транспорт глюкози з сечі у кров у S1–S2 сегменті проксимального каналця	Ур-регуляція, підвищена реабсорбція глюкози, підтримка гіперглікемії	Блокада → глюкозурія, зниження глікемії
SGLT1 (3–10% реабсорбції)	Компенсаторний транспорт у S2–S3 сегменті	Може посилювати активність при дефіциті SGLT2	Залишається активним, але не компенсує повністю втрати глюкози
GLUT2/GLUT1	Пасивний транспорт глюкози в інтерстицій	Без змін	Менший обсяг транспорту через зменшений вхід глюкози у клітину
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Створює натрієвий градієнт для SGLT2/1	Нормальна активність або помірне підвищення	Механізм збережений, але SGLT2-залежний транспорт блокується
Тубуло-гломерулярний фідбек (TGF)	Регуляція клубочкової фільтрації	Порушений (гіперфільтрація)	Відновлення TGF, зниження внутрішньогломерулярного тиску

У нормі нирки фільтрують приблизно 180 г глюкози на добу, яка практично повністю реабсорбується в проксимальному відділі ниркового каналця. До 90–97 % цієї глюкози реабсорбується білком SGLT2, локалізованим у сегментах S1–S2 каналця, а решта — за допомогою SGLT1 в S2–S3 сегменті, особливо при його компенсації [7, 8]. Цей транспорт відбувається за рахунок вторинного активного транспорту, де натрієвий градієнт, створений Na⁺/K⁺-АТФазою, рухає глюкозу всередину клітини в ентэральному проти концентраційного градієнта; далі глюкоза пасивно дифундує через GLUT2 або GLUT1 до інтерстицію [9]. Інгібітори SGLT2 (гліфлозини) конкурентно блокують цей білок, зменшуючи глюкозну реабсорбцію та збільшуючи її екскрецію з сечею (глюкозурія) — що веде до зниження рівня глікемії незалежно від інсуліну [10]. Під впливом цих препаратів відбувається не лише зменшення глікемії, а й нормалізація тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку (TGF), зниження внутрішньогломерулярного тиску, що важливо при діабетичній нефропатії [10]. При цукровому діабеті 2 типу спостерігається ур-регуляція SGLT2, що сприяє гіперреабсорбції глюкози, підтримує гіперглікемію і гіперфільтрацію, які запускають патологічні ланцюги. У дослідженнях на моделях з нокаутом SGLT2 показано суттєве зростання глюкозурії — до

~63 % фільтрованої глюкози — що доводить ключову роль SGLT2 в її реабсорбції [11].

Отже ключевими ефектами в нирках інгібіторів SGLT2 є:

1. ↓ Реабсорбція глюкози (~90%)
2. ↓ Глікемія незалежно від інсуліну
3. ↑ Відновлення TGF
4. ↓ Внутрішньогломерулярний тиск
5. Нефропротекторний ефект

Останній ефект обумовлений багатьма процесами я які залучається ця група препаратів в нирках. До них належать:

1) зменшення діаметру приносячої і збільшення діаметру виносячої артеріол – як наслідок ефект зменшення тиску в клубочку нефрону та гіперфільтрації нирки;

2) зменшення внутрішньоклітинного гліколізу – зменшення ліпотоксичного ефекти та збільшення енергоутворення за рахунок окиснення ліпідів, попередження фіброзу;

3) зменшення використання роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+$ - АТФази, яка потребує споживання багатої кількості кисню – антигіпоксичний ефект, перерозподіл кисню на мозковий шар нирки та збільшення синтезу еритропоетину;

4) зменшення об'єму плазми за рахунок комбінованого (осмо-натрійурезу) – діуретичний ефект;

5) збільшення діурезу, пригнічення симпатикотонії без впливу на частоту серцевих скорочень – гіпотензивний ефект;

б) зниження маркерів запалення, таких як інтерлейкін-6, ядерного фактора каппа та інших – протизапальний та антифібротичний ефекти [12].

До інших плейотропних ефектів цієї групи належать:

1) збільшення виділення уратів з сечею – гіпоурикімічний ефект [13];

2) значне зменшення жирової тканини [14].

Достатньо цікавою є розроблена Паркером М. та описана в 2020 році [15] теорія автофігії в експерименті з дослідженням інгібіторів SGLT. Це процес це природний процес у клітинах, під час якого вони самоочищаються, позбавляючись від непотрібних або пошкоджених компонентів. Завдяки такій перебудові в клітині відбувається посилення антиоксидантних процесів, зменшення навантаження на ендоплазматичний ретикулум, збільшення кількості мітохондрій, що сприяє зменшенню запалення, фіброзування та в кінцевому варіанті запобігає апоптозу [16, 17].

Такі ефекти як нефропротекція та покращення діурезу також позитивно впливають на ренокардіальний рефлекс.

Одним із ключових механізмів дії інгібіторів SGLT2 є зниження перед- та постнавантаження на серце. Завдяки осмотичному діурезу і втраті натрію зменшується об'єм циркулюючої крові, що полегшує роботу лівого шлуночка та знижує венозний застій. Це є важливим для пацієнтів із СН з

низькою ФВ. Крім того, завдяки зменшенню гіпергідратації у пацієнтів із СН спостерігається значне покращення клінічної симптоматики, зокрема задишки та набряків [18].

Можна в літературних джерелах сьогодні підкреслити інші впливи інгібіторів SGLT- 2 на серцевий м'яз [19]. Зараз існує гіпотеза, що інгібітори SGLT- 2 переводять клітини міокарда на альтернативні джерела енергії для забезпечення енергією в умовах серцевої недостатності. При серцевій недостатності відбувається обмеження міокардіоцитів отримувати енергію з різних шляхів, тому переважає окиснення вільних жирних кислот, яке спричиняє накопичення продуктів окиснення і поглиблює оксидантний стрес та спричиняє ригідність міокарда [20]. При прийомі інгібітори SGLT-2 збільшується співвідношення глюкозону до інсуліну та відбувається ліполіз і кетогенез. Також, імовірно відбувається збільшення кетонових тіл через зменшення їх виділення нирками [21]. Вони стають тим самим джерелом альтернативної енергії та забезпечують такі процеси в кардіоміоцитах, як збереження мітохондрій, зниження активних форм кисню, стабілізація мембранного потенціалу клітини [20-24].

З іншої сторони продемонстрований вплив інгібіторів SGLT- 2 зниження запальних маркерів у пацієнтів із цукровим діабетом, що потенційно може зменшувати активність кардіофіброзу [25, 26]. Цікавими є результати доклінічних досліджень про можливий вплив інгібіторів SGLT- 2 на кріопрін (NLRP3), білок який приймає активну участь у виробленні медіаторів запалення IL-1 β та IL-18. При цьому інгібування віжджується незалежно від рівня глюкози [27].

Анемічний синдром посідає провідне місце в розвитку серцевої недостатності, тому застосування інгібіторів SGLT – 2 у таких хворих стає більш обґрунтованим. У численних дослідженнях підтверджено, що застосування інгібіторів SGLT – 2 асоціюється з підвищенням гематокриту та рівня гемоглобіну, механізм якого достовірно не відомий [28]. Механізм можливої такої дії інгібіторів SGLT – 2 описаний вище.

Позитивний вплив інгібіторів SGLT – 2 на прогноз серцевої недостатності також відбувається через попередження ремоделювання лівого шлуночка. Так метааналізі 13 клінічних досліджень, в яких брали участь пацієнти з цукровим діабетом та серцевою недостатністю показав, що емпагліфлозин, дапагліфлозин і тофогліфлозин достовірно покращують функцію лівого шлуночка та зменшують індекс об'єму лівого передсердя [29-31]. В доклінічних дослідженнях також отримані дані про здатність цих препаратів зменшувати площу ішемії враженого міокарда, як зазначають автори дослідження через здатність впливати на кальмодулін-залежні кінази [32]. Слід зазначити також вплив на зниження артеріального тиску гліфлозинів через їх дію в нервовій системі. Вони регулюють тиск через періакведуктальну сіру речовину, при цьому ядро солітарного шляху ініціює бульбарні рефлекси та передає сигнали в області, що пов'язані з вегетативним контролем [33].

При проведенні аналізу та порівнянні результатів проведених міжнародних досліджень можна виділити наступне.

EMPA-REG OUTCOME, 2015 (42 країни, 7000 пацієнтів) .У дослідженні було проаналізовано ефективність емплагліфлозину в комплексній терапії цукрового діабету 2-го типу. Результати показали, що інгібітори SGLT2 не лише є нейтральними щодо серцево-судинних ризиків, а й здатні покращувати прогноз у таких пацієнтів. Додавання емплагліфлозину до стандартного лікування знижувало смертність від серцево-судинних захворювань на 38%. Ще одним важливим результатом стало зменшення ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 35%, що підтверджено й подальшими дослідженнями. Найвагомішим показником є зниження загальної смертності: у дослідженні EMPA-REG OUTCOME вона зменшилася на 32%, тобто кожен третій пацієнт, який міг би померти, вижив завдяки застосуванню емплагліфлозину [34].

CANVAS (CANVAS/CANVAS R), 2019 (10142 пацієнта) У програмі досліджень CANVAS (CANVAS/CANVAS-R), що оцінювала кардіоваскулярну безпеку канагліфлозину, було виявлено позитивний вплив препарату на серцево-судинні результати: зниження ризику нефатального інфаркту міокарда, інсульту, серцево-судинної смертності (3P MACE) та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності. Водночас ці переваги частково нівелювалися достовірним підвищенням ризику ампутацій та переломів нижніх кінцівок [35].

DECLARE-TIMI , 2019 рік (17160 пацієнтів) У дослідженні було виявлено значне зниження частоти госпіталізацій через серцеву недостатність на 27 % як у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями, так і без них. При цьому впливу на показники серцево-судинної смертності чи смертності від усіх причин не зафіксовано [36].

Метааналіз вище вказаних досліджень підтвердив переваги інгібіторів SGLT2 у зниженні ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

В наступні роки сукупні дані серцево-судинних досліджень інгібіторів SGLT2 переконливо підтверджують їх здатність знижувати ризик госпіталізації через серцеву недостатність та серцево-судинної смерті, а спектр показань до їх призначення продовжує розширюватися завдяки новим клінічним дослідженням.

DAPA-HF 2021 рік, (4744 пацієнта). Дослідження показало, що дапагліфлозин у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВ ЛШ ($\leq 40\%$), незалежно від наявності цукрового діабету, достовірно зменшує ризик комбінованої кінцевої точки — серцево-судинної смерті або госпіталізації через СН — приблизно на 26 %, а також покращує симптоми та якість життя [37].

DELIVER, 2022 рік, (6263 пацієнта). Дослідження за участю пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю показало, що дапагліфлозин (10 мг/добу) знижує ризик комбінованої кінцевої точки — госпіталізації через серцеву недостатність або серцево-судинної смерті — на 18 % порівняно з плацебо. Найбільший ефект полягав у зменшенні госпіталізацій,

а вплив на смертність був мінімальним. Переваги препарату зберігались у всіх підгрупах, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка та наявності цукрового діабету [38].

Об'єднаний метааналіз досліджень **DAPA-HF** та **DELIVER** показав, що дапагліфлозин достовірно зменшує ризик серцево-судинної смерті, госпіталізації з приводу серцевої недостатності та серйозних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із різним значенням фракції викиду лівого шлуночка (25 - 65 %). Ці результати стали підставою для розширення показань до застосування інгібіторів SGLT2.

В подальших кроках дослідження особливостей впливу інгібіторів SGLT2 акцент зміщується на вивчення нефропротекції цієї групи.

DAPA-CKD, 2017-2020 (4304 пацієнта). Дослідження продемонструвало, що дапагліфлозин значно знижує ризик ниркових і серцево-судинних ускладнень, включно з термінальною стадією ниркової недостатності, а також зменшує госпіталізації через СН у пацієнтів із ХХН незалежно від наявності цукрового діабету, без підвищення частоти побічних ефектів [39]. Результати DAPA-CKD були підтверджені даними дослідження CREDENCE, але вже з використанням канагліфлозину.

CREDENCE, 2019 рік, (4401 пацієнт). У дослідженні канагліфлозин достовірно знижував ризик досягнення первинної комбінованої кінцевої точки — термінальної стадії ниркової недостатності, а також зменшував ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації через серцеву недостатність. Таким чином, канагліфлозин забезпечує значний захист як для серцево-судинної системи, так і для нирок у пацієнтів на цукровий діабет 2 типу та хронічну хворобу нирок [40].

EMPA-KIDNEY 2022 рік, (6609 пацієнтів). У випробуванні були залучені пацієнти із хронічною хворобою нирок, які отримували емплагліфлозин. Прийом емплагліфлозину достовірно зменшував ризик первинної комбінованої кінцевої точки — прогресування захворювання нирок (термінальна стадія ниркової недостатності, зниження швидкості клубочкової фільтрації) або смерті від ниркових причин чи серцево-судинної смерті. Позитивний ефект спостерігався незалежно від наявності цукрового діабету [41].

Об'єднаний метааналіз досліджень **CREDENCE**, **DAPA-CKD** та **EMPA-KIDNEY** переконливо підтверджує, що інгібіторів SGLT2 здатні суттєво відтермінувати необхідність у замісній нирковій терапії та знижувати смертність від ниркових захворювань.

EMPEROR-Reduced 2020 рік (3730 пацієнтів з 20 країн). Третя фаза дослідження вказала, що емплагліфлозин знизив комбінований ризик серцево-судинної смерті або першої госпіталізації через серцеву недостатність, головним чином завдяки зменшенню ризику госпіталізації. Вплив на серцево-судинну смертність був помірним, також відзначено зменшення загальної кількості госпіталізацій та уповільнення прогресування захворювання [42]. Як у цьому дослідженні, так і в DAPA-HF користь інгібіторів SGLT2 для первинного комбінованого результату

зумовлена передусім зменшенням кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

Паралельно з EMPEROR-Reduced було проведено дослідження **EMPEROR-Preserved** (5988 пацієнтів), у якому вперше оцінили ефективність інгібіторів SGLT2 при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Під час дослідження емпагліфлоз продемонстрував значне зниження кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності [43].

В таких дослідженнях, як EMPA-REG OUTCOME [34], DAPA-HF (2019 рік) [35] був виявлений та проаналізований вплив інгібіторів SGLT на швидкість клубочкової фільтрації. Було зазначено, що початкова реакція на прийом інгібіторів SGLT2 з боку нирок не мала зв'язку з подальшою динамікою рШКФ, ефективністю попередження серцево-судинних та ниркових ускладнень та не впливала на безпечність подальшого прийому препаратів.

Висновки. Таким чином за останнє десятиріччя відбувся інтенсивний прогрес в застосуванні інгібіторів SGLT2 від суто діабетичних препаратів до препаратів з плеiotропною дією у пацієнтів з поліорганною патологією, що на сьогодні має найвищий рівень доказової медицини.

Перспективи подальших розвідок. Інгібітори SGLT2 – це група, яка має багато невивченого в собі, їх застосування в медицині тільки стартувало і попереду ще багато цікавих знахідок та можливостей використання цієї групи.

Список використаних джерел

1. Akiyama H., Nishimura A., Morita N., Yajima T. (2023). Evolution of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome. *Endocrinology*. No.14. doi: 10.3389/fendo.2023.1111984
2. Chen L., Ma S., Hu D., Lin Y., Zhu Y., Chen K., Chen L., Zheng C., Liu J., Liao Y. (2020). Bibliometric Study of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Cardiovascular Research. *Frontiers in Pharmacology*. No.11. doi: 10.3389/fphar.2020.561494
3. Genuardi M.V., Mather H.J. (2021). The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. Vol. 15. P. 1–12. doi.org/10.1177/17539447211002678
4. Rieg T., Vallon V. (2018). Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. V. 61(10). P. 2079–2086. doi: 10.1007/s00125-018-4654-7
5. History and Sequence of Events for the SGLT-2 Inhibitors. *Diabetes in Control*. *Diabetes in control*. (2016)

<https://www.diabetesincontrol.com/history-and-sequence-of-events-for-the-sglt-2-inhibitors/>

6. White John R. (2014). A Brief History of the Development of Diabetes Medications *Diabetes Spectrum*. Vol. 27(2). P. 82–86. doi: [10.2337/diaspect.27.2.82](https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.82)
7. Vallon V. (2020). Glucose transporters in the kidney in health and disease. *European Journal of Physiology*. Vol. 472(5). P. 1345-1370. doi: [10.1007/s00424-020-02361-w](https://doi.org/10.1007/s00424-020-02361-w)
8. Nespoux J., Vallon V. (2020). Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update *Curr Opin Nephrol Hypertens*. V. 29(2). P.190-198. doi: [10.1097/MNH.0000000000000584](https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000584).
9. Ghezzi C., Loo D., Wright E.M. (2018). Physiology of renal glucose handling via SGLT1, SGLT2 and GLUT2. *Diabetologia*. Vol. 61(10). P. 2087-2097. doi: [10.1007/s00125-018-4656-5](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4656-5)
10. Dai Z.-C., Chen J.-X., Zou R., Liang X.-B., Tang J.-X., Yao C.-W. (2023). Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. *Front Immunol*. doi: [10.3389/fimmu.2023.1213473](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213473).
11. Sędzikowska A., Szablewski L. (2021). Human Glucose Transporters in Renal Glucose Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 22(24) 13522. doi: [10.3390/ijms222413522](https://doi.org/10.3390/ijms222413522)
12. Лутай Я.М., Пархоменко О.М. (2023) Механізми ренопротекторної дії інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (гліфлозинів): погляд клініциста / Я.М. Лутай, О.М. Пархоменко // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. - 2023. - Т.19, №1. - С.49–55. doi: [10.22141/2224-0721.19.1.2023.1240](https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.1.2023.1240).
13. Yip A.S.Y., Leong S., Teo Y.H., Teo Y.N., Syn N.L.X., See R.M. et al. (2022). Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. Vol.13: doi: [10.1177/20406223221083509](https://doi.org/10.1177/20406223221083509)
14. Schork A., Saynisch J., Vosseler A., Jaghutriz B.A., Heyne N., Peter A. et al. (2019). Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovascular Diabetology*. Vol.18(1). P.46. doi: [10.1186/s12933-019-0852-y](https://doi.org/10.1186/s12933-019-0852-y).
15. Packer M. (2020). Role of deranged energy deprivation signaling in the pathogenesis of cardiac and renal disease in states of perceived nutrient overabundance. *Circulation*. Vol.141(25). P.2095–2105. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045561](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045561).

16. Yang L., Liang B., Li J., Zhang X., Chen H., Sun J., Zhang Z. (2022). Dapagliflozin alleviates advanced glycation end product-induced podocyte injury through AMPK/mTOR mediated autophagy pathway. *Cell Signalling*. Vol.90. doi: 10.1016/j.cellsig.2021.110206.
17. Faridvand Y., Kazemzadeh H., Vahedian V., Mirzajanzadeh P., Nejabati H.R., Safaie N. et al. (2022). Dapagliflozin attenuates high glucose-induced endothelial cell apoptosis and inflammation through AMPK/SIRT1 activation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. Vol. 49(6). P.643–651. doi: 10.1111/1440-1681.13638.
18. Візір М.О., Александрова, Т.М., Стеблянко О.О. Інгібітори SGLT2 як частина комбінованої терапії у лікуванні серцевої недостатності з низьким серцевим викидом / М.О. Візір, Т.М. Александрова, О.О. Стеблянко // *Technologies for improving old methods, theories and hypotheses: Proceedings of the 1st International scientific and practical conference, Sofia, Bulgaria, 07–10 January 2025*. Sofia: International Science Group, 2025. С. 263–265. doi: 10.46299/ISG.2025.1.
19. Колесник М.Ю., Майстрович Я.Ю. Місце інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу в лікуванні різних фенотипів хронічної серцевої недостатності / М.Ю. Колесник, Я.Ю. Майстрович // *Modern medical technology*. Volume 16. No. 1, January – March 2024 С. 60-67. DOI: 10.14739/mmt.2024.1.296545
20. Verma S, McMurray J.J. (2018). SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. Vol.61(10). P.2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
21. Sitina M, Lukes M, Sramek V. (2023). Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. Vol. 23(1). doi: 10.1186/s12902-023-01339-w
22. Lopaschuk G.D., Verma S. (2020) Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *JAAC: Basic to Translational Science*. Vol. 5(6). P. 632-44. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.004
23. Vallon V, Thomson S.C. (2016). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. Vol. 60(2). P. 215-225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3
24. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. (2016). CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*. Vol. 39(7). P. 1108-1114. doi: 10.2337/dc16-0330
25. Iannantuoni F.M., de Marañon A., Diaz-Morales N., Falcon R., Bañuls C., Abad-Jimenez Z. et al. (2019). The SGLT2 inhibitor Empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an

antioxidant response in leukocytes. *Journal of Clinical Medicine*. Vol. 8(11). P.1814. doi: 10.3390/jcm8111814

26. Heerspink H.J., Perco P., Mulder S., Leierer J., Hansen M.K., Heinzl A. et al. (2019). Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. Vol. 62(7). P. 1154-1166. doi: 10.1007/s00125-019-4859-4

27. Byrne N.J, Matsumura N., Maayah Z.H, Ferdaoussi M., Takahara S., Darwesh A.M., et al. (2020) Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circulation: Heart Failure*. Vol. 13(1). doi: 10.1161/circheartfailure.119.006277/s11255-021-02943-2

28. Kanbay M., Tapoi L., Ureche C., Tanriover C., Cevik E., Demiray A. et al. (2021) Effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Internacional Urology and Nephrology*. 2021. Vol. 54(4). P.827-841. doi: 10.1007/s11255-021-02943-2

29. Soga F., Tanaka H., Tatsumi K., Mochizuki Y., Sano H., Toki H. et al. (2018). Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. Vol.17(1). P. 132. doi: 10.1186/s12933-018-0775-z

30. Shi F.H., Li H., Shen L., Xu L., Ge H., Gu Z.C. et al. (2022). Beneficial effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on left ventricular function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 107(4). P. 1191-1203. doi: 10.1210/clinem/dgab834

31. Theofilis P., Antonopoulos A.S., Katsimichas T., Oikonomou E., Siasos G., Aggeli C. et al. (2022). The impact of SGLT2 inhibition on imaging markers of cardiac function: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research*. Vol. 180. P. 106243 doi: 10.1016/j.phrs.2022.106243

32. Mustroph J., Wagemann O., Lucht C.M., Trum M., Hammer K.P., Sag C.M., et al. (2018). Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase ii activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Failure*. Vol. 5(4). P. 642-648. doi: 10.1002/ehf2.12336

33. Nguyen T., Wen S., Gong M. et al. (2020). Dapagliflozin activates neurons in the central nervous system and regulates cardiovascular activity by inhibiting SGLT-2 in mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. Vol. 13. P. 2781–2799. DOI: 10.2147/DMSO.S258593

34. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. (2015). EMPA-REG OUTCOME Investigators. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and*

Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Vol. 373(22). P. 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

35. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. (2017). CANVAS Program Collaborative Group. *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med. Vol. 377(7). P. 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925

36. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. (2019). DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. Vol. 380(4). P. 347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389

37. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019). DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 381(21). P. 1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303

38. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al. (2020). DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 387(12). P. 1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286

39. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R. et al. (2020). DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. Vol. 383(15). P. 1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816

40. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. (2019). CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. Vol 380(24). P. 2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744

41. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023. Vol. 388(2). P. 117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233

42. Packer M., Anker S.D., Butler J. et al. (2020). EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. Vol. 383(15). P. 1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190

43. Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. (2021). EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. Vol. 385(16). P. 1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038

ПРОБІОТИКИ ДЛЯ ЗДОРОВОГО СТАРІННЯ: МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Дмитрів А.З.¹, Комаровська-Порохнявець О.З.¹, Даниленко С.Г.²

¹ Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна, e-mail: anastasiia.z.dmytriv@lpnu.ua

² Інститут продовольчих ресурсів Національна академія аграрних наук України

Старіння – це складний біологічний процес, що включає в себе безліч факторів і характеризується накопиченням молекулярних пошкоджень, хронічним слабким запаленням, окиснювальним стресом і дисфункцією мітохондрій. Останні наукові досягнення підкреслили важливу роль мікробіоти кишечника в регулюванні системних процесів, пов'язаних зі старінням, таких як імунна гомеостаза, окисно-відновний баланс, нейроендокринна сигналізація та метаболічна цілісність. Пробіотики — живі мікроорганізми, які при вживанні в належних кількостях мають корисні для здоров'я властивості – нещодавно були представлені як потенційні модулятори декількох основних аспектів старіння, що діють одночасно. Огляд сучасних даних (2020–2025) про антивікові ефекти деяких пробіотиків: протизапальні, антиоксидантні, мітохондріальні, когнітивні та метаболічні або захист бар'єрних властивостей шкіри. Особлива увага приділяється видам *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* та *Streptococcus thermophilus*, які відповідають за різні, але взаємодоповнюючі терапевтичні механізми. В цілому дані сучасних популяцій людей підкреслюють роль пробіотичних добавок як безпечного, легкодоступного та системного підходу до підвищення тривалості здорового життя. *Ключові слова:* пробіотики; старіння; мікробіом; окиснювальний стрес; здорове довголіття.

PROBIOTICS FOR HEALTHY AGEING: MECHANISM OF ACTION AND APPLICATION

Dmytriv A.Z.¹, Komarovska-Porokhnyavets O.Z.¹, Danylenko S.G.²

¹Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine, e-mail: anastasiia.z.dmytriv@lpnu.ua

²Institute of Food Resources, National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine

Aging is a complex biological process involving multiple factors, characterized by the accumulation of molecular damage, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. Recent scientific advancements have highlighted the crucial role of the gut microbiota in regulating systemic pathways implicated in aging, such as immune homeostasis, redox balance, neuroendocrine signaling, and metabolic integrity. Probiotics—living microorganisms that provide health benefits when administered in appropriate amounts—have recently been introduced as potential modulators of several core aspects of aging, acting simultaneously. An overview of current evidence (2020–2025) on the anti-aging effects of some probiotics: inflammation, antioxidant, mitochondrial, cognitive, and metabolic or the protection of skin barrier properties. Special attention is paid to species *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, and *Streptococcus thermophilus*, responsible for different, yet complementary, therapeutic mechanisms. Taken together, data from modern populations highlight the role of probiotic supplementation as a safe, easy-to-obtain, and systems-based approach for increasing health longevity.

Keywords: probiotics; aging; microbiome; oxidative stress; healthy longevity.

Старіння – це багатофакторний біологічний процес поступового старіння людини, що зумовлений накопиченням змін як на молекулярному, так і на клітинному рівнях. До основних причин цього процесу належить: генна нестабільність, скорочення теломер, мітохондріальна дисфункція, хронічне слабе запалення (або «запалення старіння»), втрата протеостазу та порушення регуляції метаболічних та імунних шляхів [1, 2]. У сукупності ці механізми призводять до функціональної дегенерації тканин і вразливості до хронічних захворювань (наприклад, серцево-судинних захворювань, нейродегенерації, метаболічного синдрому, слабкості та саркопенії). Протягом останніх десяти років мікробіом кишечника став важливим посередником у нормальних процесах старіння [3-5]. Віковий дисбіоз мікрофлори зменшує різноманітність, скорочує кількість корисних штамів, збільшує популяції прозапальних бактерій та знижує накопичення коротколанцюгових жирних кислот. Ці зміни призводять до імунного дисбалансу, підвищення окисного стресу, порушення функції кишкового бар'єру та нейроендокринних змін. Останні дослідження привели до необхідності цілеспрямованих втручань у стан мікробіоти шлунково-кишкового тракту для забезпечення здорового старіння. Пробиотики – виявилися здатними модулювати мікробіоту кишечника, послаблювати запалення, впливати на антиоксидантний захист, посилювати метаболічну активність та формувати нейрокогнітивні шляхи. Повідомляється, що певні штами, наприклад *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, мають селективний вплив на біологію старіння. Вони впливають на запалення, індуковане NF-κB [6], Nrf2-залежну антиоксидантну активність, мітохондріальний біогенез [5], серотонінову та ГАМК-сигналізацію [4, 7], а також зберігають цілісність шкірного бар'єру [8, 9]. Враховуючи наявність великої кількості доказів щодо впливу пробіотиків на старіння, у цій статті узагальнено сучасну літературу (2020–2025 рр.) з метою представлення ґрунтовного, заснованого на доказах

узагальнення пробіотичної дії та клінічного застосування в лікуванні старіння [10, 11].

Мета дослідження: проаналізувати та узагальнити останні наукові дані (2020–2025) щодо впливу пробіотиків на профілактику та лікування старіння. Зокрема:

1. дослідити біологічні процеси, за допомогою яких пробіотики модулюють ендокринну сигналізацію, запалення, окиснювальний стрес, а також мітохондріальні, імунні, клітинні та нейроендокринні процеси в процесі старіння;

2. інтегрувати та гармонізувати результати експериментальних та клінічних досліджень;

3. перевірити антивікову активність основних пробіотиків *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* та *Streptococcus thermophilus* на основі останніх експериментальних досліджень та клінічних випробувань;

4. оцінити терапевтичну цінність пробіотиків: безпечний, життєздатний та економічний підхід до подовження тривалості життя та послаблення вікових фізіологічних реакцій.

Матеріали і методи дослідження. Це дослідження базувалося на систематичному огляді літератури та методології синтезу доказів і включало наукові журнали, опубліковані в період з січня 2020 року по січень 2025 року. Детальний пошук було проведено в PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar з використанням таких комбінацій пошукових слів: «пробіотики та старіння», «мікробіом та старіння», «окислювальний стрес та пробіотики», «запалення та мікробіота», «*Limosilactobacillus reuteri* проти старіння», «*Lactobacillus acidophilus* антиоксидант» та «*Streptococcus thermophilus* здоров'я шкіри».

Критерії відбору: рецензовані контрольовані дослідження, емпіричні дані, клінічні випробування, метааналізи та якісні дослідження *in vitro* або *in vivo* опубліковані в період з 2020 по 2025 рік.

Критерії виключення: статті та публікації, що не пройшли рецензування, тези конференцій або доповіді, патенти, ненаукові статті, дослідження, що не містять детального опису дизайну та методів дослідження або не стосуються механізмів старіння.

Аналіз даних: проаналізовано дані щодо маркерів запалення, параметрів антиоксидантної реакції на стрес, функції мітохондрій, нейрокогнітивних впливів, метаболічного здоров'я та дерматологічних результатів.

Етичні міркування: це дослідження базується на вторинному аналізі даних і не вимагало етичного схвалення або згоди пацієнтів.

Результати дослідження. Старіння супроводжується великою кількістю змін у людському організмі на молекулярному рівні: хронічне слабке запалення, окиснювальний стрес, порушення регуляції імунної системи, мітохондріальна дисфункція, порушення клітинного відновлення та прогресуюча дегенерація мікробіому. Пробіотики модулюють одразу

кілька з цих ознак. Цей комплексний аналіз об'єднує експериментальні, доклінічні та клінічні дані в модель, що демонструє, як пробіотики модулюють системні сигнальні шляхи, що мають значення для здорового старіння.

1. Відновлення складу мікробіому кишечника

У контексті старіння дисбіоз мікроорганізмів визначається як зменшення кількості корисних штамів (наприклад, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Faecalibacterium*) і збільшення кількості прозапальних бактерій [2]. Завдяки введенню пробіотиків, конкурентних штамів, що сприяють здоров'ю, які колонізують кишечник і пригнічують патогенне розмноження вдається покращити цілісність кишкового бар'єру, попередню мікробну транслокацію та знизити рівень циркулюючих ендотоксинів, включаючи ліпополісахариди, які є основним чинником запалення [6, 12, 13].

2. Модуляція запалення та імунної гомеостазу

Дисфункція багатьох тканин посилюється хронічним запаленням. Пробіотики знижують активність прозапальних медіаторів, таких як TNF- α , IL-6, IL-1 β , інгібуючи опосередкований TLR4/NF- κ B вхід у прозапальний сигнальний шлях [14]. Водночас вони стимулюють протизапальні цитокіни (IL-10, TGF- β), підсилюють регуляцію T-клітинних відповідей та сприяють імунній толерантності слизової оболонки [6, 15]. У рандомізованих контрольованих дослідженнях із залученням людей середнього та похилого віку прийом пробіотичних добавок, зокрема *Lm. reuteri* та *L. acidophilus*, продемонстрували значне зниження рівня системних маркерів запалення. Згідно з повідомленнями, було зафіксовано таке зниження: IL-6 знизився на 18–35%, TNF- α знизився на 15–30%, зниження рівня С-реактивного білка на 10–25% [12].

3. Посилення антиоксидантного захисту та редокс-балансу

Відомо, що багато активних форм кисню відповідають за молекулярне старіння. Наприклад, пробіотики, такі як *Lm. reuteri* та *L. acidophilus*, використовують білки, такі як супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза, які безпосередньо нейтралізують активні форми кисню. Крім того, пробіотики діють шляхом активації антиоксидантних шляхів організму через Nrf2 та підвищення експресії генів, відповідальних за внутрішньоклітинну редокс-регуляцію [16]. Маркери окисного стресу, такі як малондіальдегід та активні форми кисню, показали значне зниження після 8–12 тижнів споживання пробіотиків. Дослідження на людях і тваринах показують, що після вживання пробіотиків відбувається зниження рівня малондіальдегіду на 20-40% та підвищення загальної антиоксидантної здатності на 15-30%, крім того підвищується активність глутатіону на 10-22% [1, 5].

4. Підтримка функції мітохондрій та клітинного енергетичного метаболізму

Процес старіння призводить до певного рівня слабкості, нейродегенерації, саркопенії та метаболічних дефіцитів, що є наслідком

дисфункції мітохондрій. Пробиотики підвищують біогенез мітохондрій шляхом активації шляхів SIRT1, PGC-1 α та Nrf1 [9, 17]. Краще збереження функції мітохондрій призводить до підвищення їх стійкості до окисного пошкодження та метаболічної адаптивності. Деякі дані свідчать про те, що пробиотики зменшують пошкодження мітохондріальної ДНК та покращують роботу скелетних м'язів [18].

5. Регуляція осі «кишечник-мозок» та когнітивне старіння

Мікробіом кишечника взаємодіє з центральною нервовою системою через нервові, ендокринні та імунні шляхи. Пробиотики впливають на вироблення нейротрансмітерів і нейромодуляторів, таких як серотонін, ГАМК і коротколанцюгові жирні кислоти. Доведено, що *Lm. reuteri* підвищує рівень нейротрофічного фактора мозку, покращуючи синаптичну пластичність і когнітивні функції [4]. Дослідження за участю людей похилого віку показують такі переваги, як поліпшення пам'яті, зменшення тривожності, поліпшення якості сну [7].

6. Метаболічні переваги та підтримка серцево-судинної системи

З віком виникають метаболічні порушення, інсулінорезистентність та серцево-судинні захворювання. Прийом пробіотичних добавок значно поліпшив різні метаболічні параметри: мінімізація рівня глюкози натще (від -6% до -14%), підвищення чутливості до інсуліну, зафіксоване за допомогою НОМА-IR, зниження рівня холестерину ЛПНЩ (від -8% до -18%), підвищення рівня холестерину ЛПВЩ (+5% до +11%) [11, 18]. Механізми полягають у збільшенні виробництва коротколанцюгових жирних кислот, зниженні запалення кишечника та покращенні метаболізму жовчних кислот [2].

7. Поліпшення стану шкіри та шкірного бар'єру

З віком шкіра зазнає структурних і функціональних змін, на які можуть впливати запалення, окиснювальне пошкодження та зміни в мікробіомі. Пробиотики роблять шкіру здоровішою: вони покращують її зволоження, зміцнюють ліпідний бар'єр і зменшують утворення зморшок. Клінічні випробування стану шкіри у дорослих віком 40–75 років показали, що як *L. acidophilus*, так і *S. thermophilus*, завдяки виробленню серумного кераміду покращують зволоження, еластичність та гладкість шкіри. Серед змін, про які повідомлялося, були: збільшення зволоження шкіри на 20–32%, збільшення еластичності шкіри на 10–18%, зменшення глибини зморшок на 8–15% [9, 10, 19]. Клінічні випробування показують поліпшення еластичності шкіри, утримання вологи та гладкості після перорального прийому пробіотичних добавок.

8. Системна інтеграція пробіотичних механізмів

Антивіковий ефект пробіотиків є результатом взаємодії на декількох рівнях організму. Покращення функції кишкового бар'єру зменшує системне запалення, що, наприклад, корисно для мозку, органів обміну речовин і шкіри. Підвищена активність мітохондрій сприяє відновленню енергетичних процесів [9]. Нейроендокринні ефекти впливають на когнітивне та емоційне здоров'я. Взаємодія цих шляхів відповідає

системній, інтегрованій моделі дії пробіотиків на старіння. В цілому, пробіотики є біологічними модуляторами з багатоцільовою дією, здатними одночасно впливати на кілька ознак старіння [9, 13]. Їх безпека, зручність та стійкість роблять їх особливо перспективними як профілактичні та терапевтичні засоби, що сприяють здоровому старінню різних груп населення.

Видоспецифічні механізми: *Limosilactobacillus reuteri*

Lm. reuteri є одним з найбільш досліджених пробіотичних штамів, що мають значення для біології старіння, який демонструє потужні імунomodуючі, нейропротекторні та метаболічні ефекти. *Lm. reuteri* знижує рівень циркулюючих запальних цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1 β) головним чином шляхом зниження активності сигнального шляху TLR4/NF- κ B [6]. Також він посилює регуляторні популяції Т-клітин і сприяє виробленню протизапальних медіаторів, таких як IL-10 [12, 14]. *Lm. reuteri* посилює бар'єрну функцію кишечника в моделях старіння, пом'якшує ендотоксемію і відновлює мікробне різноманіття. Особливо важливим є його вплив на вісь кишечник-мозок. *Lm. reuteri* посилює нейротрофічний фактор, що походить з мозку, підтримує синаптичну пластичність і пов'язаний з поліпшенням пам'яті [7, 10]. Він також впливає на один з найважливіших нейропсихологічних шляхів (окситоцинергічну сигналізацію), про що свідчать дослідження поліпшення соціального пізнання та стійкості до стресу. У процесі метаболічного старіння *Lm. reuteri* активує чутливість до інсуліну, зниження рівня глюкози натщесерце та контроль ліпідного обміну в метаболічному віці. У сукупності ці дії свідчать про його значний системний вплив на оптимальне старіння.

Видоспецифічні механізми: *Lactobacillus acidophilus*

L. acidophilus важливий для антиоксидантного захисту, регуляції метаболізму та імунної модуляції. Цей мікроорганізм секретує антиоксидантні ферменти, такі як супероксиддисмутаза і каталаза, та активує Nrf2 у антиоксидантних шляхах організму-господаря [5, 16]. Різні дослідження продемонстрували значне зниження маркерів окисного стресу, таких як малондіальдегід, після прийому добавок. *L. acidophilus* бере участь у слизовій імунній системі, функції щільних з'єднань і зниженні проникності кишечника, а також у запобіганні запальним процесам [1]. Він сприяє метаболічному здоров'ю шляхом поліпшення метаболізму холестерину і зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності, а також сприяє метаболізму жовчних кислот [15]. Доведено, що прийом добавок з *L. acidophilus* у літніх людей сприяє покращенню засвоєння поживних речовин, зменшенню втоми та поліпшенню самопочуття шлунково-кишкового тракту.

Видоспецифічні механізми: *Streptococcus thermophilus*

S. thermophilus найбільш відомий своїми дерматологічними властивостями та здатністю зміцнювати бар'єрну функцію шкіри, а отже, є дуже важливим для шкірних змін, пов'язаних зі старінням. Цей штам стимулює синтез керамідів, що стимулюється сфінгомеліназою, що

призводить до підвищення ефективності шкірного бар'єру та мінімізації трансепідермальної втрати води [19]. Він також регулює метаболізм колагену та пригнічує активність матричних металопротеїназ, які відіграють важливу роль у деградації колагену та утворенні зморшок [8, 20]. Клінічні дослідження пробіотиків, що містять *S. thermophilus*, довели, що регулярне вживання покращує гідратацію, еластичність та гладкість шкіри. Крім того, його антиоксидантна дія забезпечує захист від фотостаріння та стресових факторів навколишнього середовища.

В цілому, ці три види — *Lm. reuteri*, *L. acidophilus* і *S. thermophilus* — виявляють взаємодоповнюючі механізми проти старіння, діючи за допомогою імунних, метаболічних, антиоксидантних, нейроендокринних і дерматологічних механізмів. Комбіноване або специфічне введення штамів відкриває нові можливості використання пробіотиків з метою сприяння здоровому довголіттю.

Створення пробіотичного харчового продукту на основі *Lm. reuteri*, *L. acidophilus* та *S. thermophilus* дозволить максимізувати ефективність використання пробіотиків для попередження проблем зі здоров'ям викликаних старінням. Цей продукт зможе поєднати протизапальні та антиоксидантні властивості цих пробіотичних мікроорганізмів та підвищить ефективність метаболізму і, таким чином, сприятиме здоровому старінню. Окрім відновлення дисбалансу мікробіоти кишечника, ці види в цілому відіграють важливу роль у мікробіоті людини, сприяючи гомеостатичній імунній відповіді, засвоєнню поживних речовин та підтримці нейроендокринної системи, що тісно пов'язано з подовженням тривалості здорового життя. Загалом, розробка функціонального харчового продукту дозволить поєднати користь пробіотиків та доступність харчування та забезпечити ефективну профілактику наслідків процесів старіння людини.

Висновки.

1. Пробіотики дають можливість лікування та запобігання біологічним механізмам старіння. На основі даних наукових джерел за 2020–2025 роки, селективні пробіотичні штами можуть послабити прояв багатьох ознак пов'язаних з віковими захворюваннями, таких як хронічне запалення, окиснювальний стрес, пошкодження мітохондрій, порушення обміну речовин, нейрокогнітивний спад та дегенерація структури шкіри.

2. Пробіотики, завдяки своїй скоординованій взаємодії між кишечником, імунною системою, мозком і шкірою, впливають на процеси, що сприяють клітинному імунітету, забезпечують загальне фізіологічне благополуччя та стабільність. Важливі види, досліджені в цьому дослідженні, *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* і *Streptococcus thermophilus*, мають виражений антивіковий ефект.

3. *Lm. reuteri* бере участь в імунній регуляції та когнітивних процесах; *L. acidophilus* покращує антиоксидантний захист і метаболічне здоров'я; а *S. thermophilus* зміцнює цілісність шкірного бар'єру і структуру шкіри. Ці види, узяті разом, ілюструють пробіотичний ефект в інтегрованих

біологічних системах. Загалом, однією з нових стратегій здорового довголіття є пробіотичні добавки як нефармакологічний і доступний засіб впливу.

4. Результати, специфічні для конкретних штамів, та терапевтичні схеми дозування потребують подальшого дослідження, проте на даний момент існують переконливі докази на користь включення пробіотиків до підходів у харчуванні та профілактичній медицині, спрямованих на гальмування вікових фізіологічних змін. Поточні дослідження можуть ще більше вдосконалити втручання з використанням пробіотичних технологій та розширити їх застосування в геронтології та функціональному здоров'ї.

Список літератури

1. Karaca, B., Yilmaz, M., & Gursoy, U. K. (2022). Targeting Nrf2 with Probiotics and Postbiotics in the Treatment of Periodontitis. *Biomolecules*, 12(5), 729. <https://doi.org/10.3390/biom12050729>
2. O'Toole, P. W., & Jeffery, I. B. (2023). Gut microbiota and aging. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20(2), 97–111. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00741-2>
3. Di Marzio, L., Cinque, B., Cupelli, F., De Simone, C., Cifone, M. G., & Giuliani, M. (2008). Increase of skin-ceramide levels in aged subjects following a short-term topical application of bacterial sphingomyelinase from *Streptococcus thermophilus*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 21(1), 137–143. <https://doi.org/10.1177/039463200802100115>
4. Kumar, A., Bhagavathi Sundaram Sivamaruthi, Dey, S., Kumar, Y., Rishabha Malviya, Prajapati, B. G., & Chaiyavat Chaiyasut. (2024). Probiotics as modulators of gut-brain axis for cognitive development. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1348297>
5. Sanborn, V., Azcarate-Peril, M. A., Updegraff, J., Manderino, L., & Gunstad, J. (2020). Randomized Clinical Trial Examining the Impact of *Lactobacillus rhamnosus* GG Probiotic Supplementation on Cognitive Functioning in Middle-aged and Older Adults. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 16, 2765–2777. <https://doi.org/10.2147/ndt.s270035>
6. Pelc, A., Fic, W., Tymoteusz Typrowicz, & Ewelina Polak-Szczybyło. (2025). Physiological Mechanisms of and Therapeutic Approaches to the Gut Microbiome and Low-Grade Inflammation in Obesity. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(8), 637–637. <https://doi.org/10.3390/cimb47080637>
7. Chakrabarti, A., Geurts, L., Hoyles, L., Iozzo, P., Kraneveld, A. D., La Fata, G., Miani, M., Patterson, E., Pot, B., Shortt, C., & Vauzour, D. (2022). The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into

practice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(2).
<https://doi.org/10.1007/s00018-021-04060-w>

8. Teng, Y., Huang, Y., Danfeng, X., Tao, X., & Fan, Y. (2022). The Role of Probiotics in Skin Photoaging and Related Mechanisms: A Review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 15, 2455–2464.
<https://doi.org/10.2147/ccid.s388954>

9. Valdez Gayosso, N., Omaña Covarrubias, A., Nez Castro, A. T., López Pontigo, L., Acuña Gurrola, M. del R., & Pimentel Pérez, B. M. (2025). The Effect of Bacteria Modulation with Probiotic Consumption in Neurodegeneration During Aging: A Narrative Review of the Literature. *Diseases*, 13(10), 317. <https://doi.org/10.3390/diseases13100317>

10. Lin, H.-W., Tam, K.-W., & Huang, Y.-C. (2025). Efficacy of Oral Probiotics in Patients with Acne: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Clinical and Experimental Dermatology*.
<https://doi.org/10.1093/ced/llaf388>

11. Peng, X., Xian, H., Ge, N., Hou, L., Tang, T., Xie, D., Gao, L., & Yue, J. (2024). Effect of probiotics on glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double blind, controlled trial. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1440286.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1440286>

12. Lazou-Ahrén, I., Karlsson, T., & Johansson, M. E. (2024). Probiotic intervention reduces inflammaging markers in older adults: A double-blind randomized clinical trial. *Geroscience*, 46(1), 199–215.
<https://doi.org/10.1007/s11357-023-00852-7>

13. Wijesekara, T., Abeyrathne, E. D. N. S., & Ahn, D. U. (2024). Effect of Bioactive Peptides on Gut Microbiota and Their Relations to Human Health. *Foods*, 13(12), 1853. <https://doi.org/10.3390/foods13121853>

14. Gupta, N., N. S. Abd El-Gawaad, Mallasiy, L. O., Gupta, H., Virendra Kumar Yadav, Alghamdi, S., & Qusty, N. F. (2024). Microbial dysbiosis and the aging process: a review on the potential age-deceleration role of *Lactiplantibacillus plantarum*. *Frontiers in Microbiology*, 15.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1260793>

15. Guo, N., & Lu-lu Lv. (2023). Mechanistic insights into the role of probiotics in modulating immune cells in ulcerative colitis. *Immunity, Inflammation and Disease*, 11(10). <https://doi.org/10.1002/iid3.1045>

16. Sulijaya, B., Takahashi, N., & Yamazaki, K. (2020). Lactobacillus-Derived Bioactive Metabolites for the Regulation of Periodontal Health: Evidences to Clinical Setting. *Molecules*, 25(9), 2088.
<https://doi.org/10.3390/molecules25092088>

17. Zachos, K. A., Jann Aldrin Gamboa, Dewji, A. S., Lee, J., Brijbassi, S., & Andrezza, A. C. (2024). The interplay between mitochondria, the gut

microbiome and metabolites and their therapeutic potential in primary mitochondrial disease. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1428242>

18. Chen, L., Chang, S., Chang, H., Wu, C., Pan, C., Chang, C., Chan, C., & Huang, H. (2021). Probiotic supplementation attenuates age-related sarcopenia via the gut–muscle axis in SAMP8 mice. *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12849>

19. Gao, T., Wang, X., Li, Y., & Ren, F. (2023). The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut–Skin Axis: A Review. *Nutrients*, 15(14), 3123–3123. <https://doi.org/10.3390/nu15143123>

20. Feng, C., Chen, X., Yin, X., Jiang, Y., & Zhao, C. (2024). Matrix Metalloproteinases on Skin Photoaging. *Journal of Cosmetic Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/jocd.16558>

УДК 606:61

БІОКОНВЕРСІЯ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ В ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ ТЕРПЕНОВИХ СПОЛУК І ЕКСТРАКТІВ

Нікітіна О.О.¹, Молдожонова Ю.М.¹, Джуренко Н.І.²

¹ Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: nikitinap1046@gmail.com

² Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України, м. Київ, Україна, e-mail: medbotanica@ukr.net

У статті розглянуто переваги мікробної біоконверсії – нового шляху отримання терапевтично потенційних сполук, у фармацевтичному виробництві. Наведено способи перетворення окремих терпенових сполук з використанням живих клітин (мікроскопічні гриби, дріжджі, базидіоміцети та бактерії). Біоконверсія терпенів спрямована, головним чином, на регіоселективне окислення, перетворення глікозидів до фармакологічно цінних агліконів і структурні перетворення скелету тритерпенових сполук. Досить успішним є застосування процесу біоконверсії при отриманні ліків задля підвищення біологічної активності та спрощення етапів синтезу продуктів зі складною структурою. Якщо використовувати лише хімічні процедури, отримання речовин може стати надзвичайно трудомістким та економічно не вигідним. Тому в статті надано успішні стратегії створення лікарських засобів у вигляді модифікованих екстрактів, отриманих за допомогою процесів біоконверсії, та перспективи розвитку цього напрямку.

Ключові слова: біоконверсія, терпенові сполуки, базидіоміцети, екстракти, лікарська рослинна сировина.

BIOCONVERSION OF PLANT RAW MATERIALS IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION OF TERPENE COMPOUNDS AND EXTRACTS

Nikitina O.O.¹, Moldozhonova Yu.M.¹, Dzhurenko N.I.²

¹ Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: nikitinap1046@gmail.com

² Hryshka National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: medbotanica@ukr.net

The advantages of microbial bioconversion – a new way to obtain therapeutically potential compounds in pharmaceutical production – are considered. Methods for the transformation of individual terpene compounds by living cells (microscopic fungi, yeast, basidiomycetes and bacteria) are presented. The bioconversion of terpenes is mainly aimed at regioselective oxidation, the conversion of glycosides into pharmacologically valuable aglycones and structural transformations of the skeleton of triterpene compounds. The use of the bioconversion process in drug production to increase biological activity and simplify the stages of synthesis of products with a complex structure is quite successful. Obtaining substances with antifungal properties can become extremely labor-intensive and economically unprofitable if only chemical procedures are used. Therefore, the article provides successful strategies for creating medicines in the form of modified extracts obtained using bioconversion processes, and prospects for the development of this area.

Key words: bioconversion, terpene compounds, basidiomycetes, extracts, medicinal plant materials.

Методи структурної зміни малих органічних молекул з використанням живих організмів (грибів, бактерій, дріжджів) привертають велику увагу з метою отримання нових і терапевтично потенційних сполук. Ці методи і процеси, що в них задіяні, об'єднують поняттям біоконверсія, а структурні зміни називають мікробними перетвореннями. Під дією мікробних клітин метаболіти змінюються до структурно споріднених сполук з необхідними властивостями. Біоконверсія була розроблена і поширилась як альтернатива хімічній трансформації [1]. Низка переваг сприяла визнанню біоконверсії і в фармацевтичній промисловості:

- 1) Висока субстратна специфічність - живі організми забезпечують перетворення лише окремих сполук;
- 2) Висока ефективність – кількість побічних продуктів незначна;
- 3) М'які умови – активні фармацевтичні інгредієнти можуть бути отримані без нагрівання чи зміни критичних значень рН;
- 4) Отримання великої кількості продукту за короткий термін – природня здатність мікроорганізмів швидко розмножуватись;
- 5) Легке виділення і очищення продукту – лише відокремлення від біомаси;
- 6) Велика кількість альтернатив – пластичний метаболізм живих організмів;
- 7) Екологічність – утворюються природні біорозкладні сполуки.

Рослинні метаболіти – це цінні сполуки з особливою структурою і біологічними властивостями, але їх кількість при виділенні з лікарської рослинної сировини (ЛРС) не виправдано низька. Отримання природних сполук за допомогою хімічного синтезу в основному задовольняють потреби ринку, однак, останнім часом як хімічна, так і фармацевтична промисловість стикаються зі зростаючою потребою виробляти натуральні і ефективніші продукти. Терпени - різноманітна група вторинних метаболітів - є найбільшим класом натуральних речовин, що містяться майже у всіх видах рослин. Властивості конкретних терпенів та ефірних олій, які з них складаються, вивчаються у зв'язку з широким використанням у фармацевтичній, харчовій та косметичній промисловості.

Мета дослідження: з'ясувати можливості застосування біоконверсії природних сполук рослинного походження, що відносяться до різних груп терпенів в фармацевтичному виробництві; розглянути спроби біоконверсії екстрактів з лікарської рослинної сировини.

Матеріали і методи дослідження. Використовували матеріали наукових досліджень різних наукових шкіл, що стосуються біоконверсії терпенових сполук, і аналізували їх по відношенню до груп моно-, сескви-, ди- і тритерпеноїдів; пошук і висвітлення інформації з біоконверсії рослинних екстрактів.

Результати дослідження.

Біоконверсія монотерпенів. Мікробні трансформації бактеріями *Pseudomonas putida* та дріжджами *Yarrowia lipolytica* ненасиченого безкисневого монотерпеноїда (+)-лимонена вивчені в Інституті технологій і фармацевтики Ріо-де-Жанейро [2]. Монотерпеноїд регіоселективно окислюється за екзоциклічною метильною групою в *n*-ментеновому фрагменті до перилової кислоти, оскільки вона була єдиним окисленим продуктом в реакції біоконверсії. Процес включає три стадії окислення (Рис. 1), які каталізуються монооксигеназою, алкогольдегідрогеназою та альдегіддегідрогеназою, що послідовно призводять до утворення перилового спирту, перилового альдегіду та перилової кислоти.

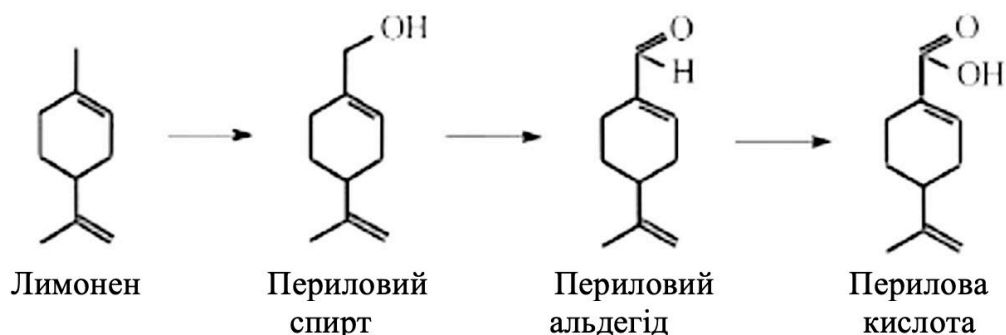


Рисунок 1 – Стадії окислення лимонену до перилової кислоти

Широка доступність ізомерного R-(+)-лимонену із залишків промислових цитрусових свідчить про перспективність використання ЛРС

Citri exocarpium і впровадження цього процесу у фармацевтичне виробництво перилової кислоти, яка має противірусні, радіопротекторні, імуномодулюючі і протипухлинні властивості [3-4].

Біоконверсію біциклічного безкисневого монотерпеноїда α -пінену, що є розповсюдженим компонентом живиці рослин родини *Pinaceae*, проводили мікросомальною фракцією базидіального гриба гливи їстівної (*Pleurotus sapidus*). α -пінен окислювався до гідропероксиду, який потім відновлювався до вербенолу. Аналогічна біоконверсія доступна за участю ще одного базидіального грибу - *Trametes elegans* [5]. Вербенол відноситься до біциклічних монотерпенових спиртів, зустрічається часто, але міститься в малих кількостях в ефірних оліях рослин родини Вербенові. За сучасними дослідженнями він виявляє антипротозойну дію проти *Leishmania amazonensis*, *L. infantum*, *L. brasiliensis* та двох штамів *Trypanosoma cruzi*, протитуберкульозну [6] та протиішемічну дію [7]. Живиця, що отримується підсочкою хвойних дерев перед вирубкою, може завдяки біоконверсії виступати перспективним промисловим джерелом вербенолу і задовольнити ресурсні потреби фармацевтичного виробництва.

Монотерпеновий секоїридоїд сверциамарин протягом 5 діб на 60% перетворюється до еритроцентаурину з використанням *Aspergillus niger* [8]. При гідролізі сверциамарину утворюється нестабільний аглікон, який надалі трансформується до еритроцентаурину. Сполука і її похідні розглядаються як новий клас інгібіторів вірусу гепатиту В [9]. Серед вітчизняної флори секоїридоїди широко представлені в рослинах родини Тирличеві (*Gentianaceae*). У кількісному відношенні в траві золототисячника зонтичного (*Centaurium erythraea* Rafin.) і золототисячника красивого (*Centaurium pulchellum* (Sw.) Druce) серед усіх гірких секоїридоїдів переважає сверциамарин, який може бути використаний для біоконверсії до еритроцентаурину. Ці рослини зростають в дикому вигляді в Україні і можуть вирощуватися у відповідних кліматичних умовах. Структурні формули сполук секоїридоїдів надані на Рис. 2.

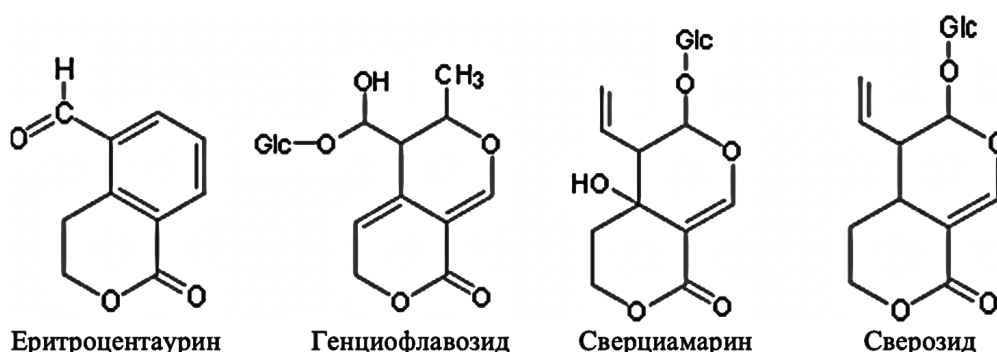


Рисунок 2 – Будова секоїридоїдів рослин родини *Gentianaceae*

Біоконверсія сесквітерпенів і тритерпенів. Інсектицидні сесквітерпенові біциклічні спирти групи кадинану - кадінан-4,10(15)-дієн-3-

он та трициклічні аромадендрену - аромадендр-1(10)-ен-9-он вводили до середовища культивування гриба *Cyathus africanus*, що відноситься до родини Печерицеві (*Agaricaceae*). [10]. Біотрансформація перших утворювала 9 α -гідроксикадин-10(15)-ен-3-он, а останній дав 2 β -гідроксіаромадендр-1(10)-ен-9-он, 2 α -гідроксіаромадендр-1(10)-ен-9-он та 10 α -гідрокси-1 β ,2 β -епоксиаромадендран-9-он. Біоконверсія сантоніну (сесквітерпеновий біциклічний лактон групи кадинану) призвела до одержання двох аналогів: 11,13-дигідроксисантоніну та досі невідомого 8 α ,13-дигідроксисантоніну, тоді як цедрол (трициклічний спирт групи гваяну) утворив 3 β ,8 β -дигідроксиседран і 3 α ,8 β -дигідроксиседран. Дитерпен стемод-12-ен був перетворений на 2-оксостемар-13-ен, досі невідомий аналог із перегрупованим вуглецевим каркасом. Коли в середовище культивування грибів додали тритерпеноїд метилбетулонат, що належить до сапонінів типу лупанів, утворювались похідні 18 α -урсану та 18 α -олеанану, а саме 19 β -гідрокси-3-оксо-18 α -олеанан-28-ої кислоти та 19 α -гідрокси-3-оксо-18 α -урсан-28-ої кислоти, структура скелету тритерпенових сполук надана на Рис. 3. Це перші повідомлення про трансформацію тритерпенових сполук макроміцетами з перебудовою скелету.

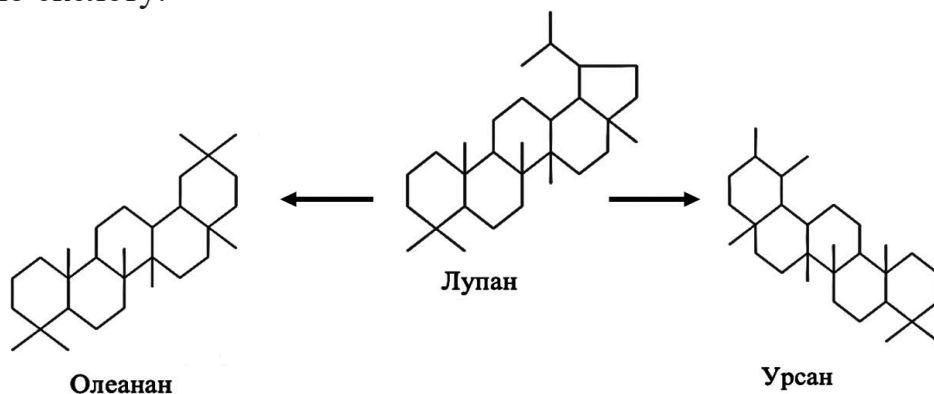


Рисунок 3 – Структурні перетворення скелету пентациклічних тритерпенових сапонінів в присутності *Cyathus africanus*

Метаболічними шляхами базидіальні гриби виробляють велику кількість вторинних метаболітів, основними компонентами яких є сесквітерпеноїди, дитерпеноїди та тритерпеноїди зі специфічними антимікробними властивостями. Такими сполуками є сесквітерпеноїди зі специфічною структурою групи лагоподину. Вони утворюються Гнойовиком звичайним (*Coprinopsis cinerea*) з фарнезенпірофосфату шляхом окислення α -купренену (Рис.4) і мають унікальну сесквітерпенову будову, яка складається з п'ятичленного та шестичленного циклів. Завдяки своїй унікальній хімічній структурі та корисній біологічній активності лагоподіни викликають зацікавленість в сфері хімії природних сполук, медичної хімії та хімічної біології. Вони мають антибактеріальну дію проти *Staphylococcus aureus* [11]. Однак їх промислове застосування

шляхами прямої біотехнології ускладнено мізерним виходом кінцевих сполук. Біоконверсія сировини, багатої на фарнезен, дає можливість отримання цікавих для виробництва молекул. Фарнезен є біогенетичним попередником всіх сесквітерпеноїдів та міститься в ефірній олії ЛРС Ромашки квіти та Липи суцвіття.

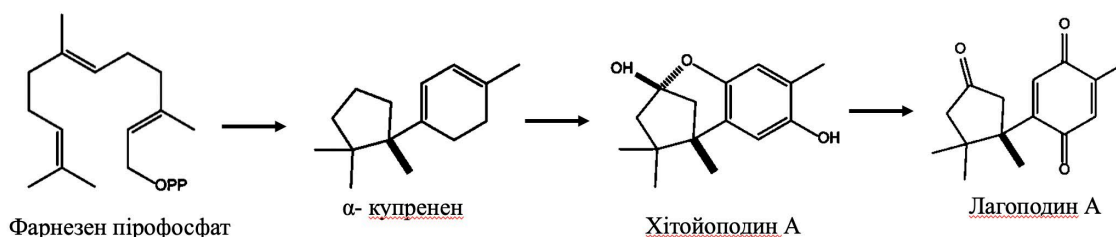


Рисунок 4 – Стадії перетворення фарнезену до лагоподину грибом *Coprinopsis cinerea*

Біоконверсія вітаміну D₃ у високоцінні сполуки. Вітамін D₃ є важливою стероїдною сполукою, біогенетичним попередником якого є тритерпеноїд сквален. Окрім отримання з їжі, вітамін D₃ може синтезуватися в організмі людини за допомогою ультрафіолетового опромінення з використанням 7-дегідрохолестерину як попередника. Вітамін D₃ відіграє важливу роль у регуляції метаболізму кальцію та фосфору та контролі росту та розвитку кісткових клітин. Однак біологічна активність вітаміну D₃ є відносно низькою порівняно з дією його активних метаболітів. Додавання продуктів гідроксилювання вітаміну D₃ замість самого вітаміну D₃ усуває потребу в процесі гідроксилювання в організмі людини, що робить його важливим для пацієнтів з порушеннями метаболізму вітаміну D. Повідомлялося, що добавки кальцитріолу корисні для лікування печінки і розладів нирок, а кальцифедіол використовується для лікування кальцієвих розладів, таких як рахіт.

У даний час кальцифедіол і кальцитріол в основному виробляються шляхом хімічного синтезу, який вимагає складних етапів захисту. Порівняно з хімічним синтезом, біоконверсія вітаміну D є послідовним процесом, який включає два (25- і 1α) або один (тільки 25-) етапи гідроксилювання. Крім того, вихід хімічного синтезу кальцифедіолу низький [12]. Тому все більше уваги приділяється біоконверсії вітаміну D₃ в кальцифедіол і кальцитріол.

Сасакі та ін. вперше повідомили про біоконверсію похідних вітаміну D₃. Після скринінгу приблизно 300 штамів *Streptomyces* було виявлено, що вивчені штами *S. sclerotialis* і *S. roseosporus* здатні вводити гідроксильну групу в положення C-1α кальцифедіолу та положення C-25 і 1α вітаміну D₃ відповідно. Хоча як субстрати використовувались похідні вітаміну D₃, ця робота продемонструвала, що мікроорганізми можуть бути використані для виробництва гідроксилюваних похідних вітаміну D₃ [13]. На відміну від традиційного хімічного синтезу, біоконверсія вітаміну D₃ в кальцифедіол і

кальцитріол є перспективною і екологічно чистою технологією та сприятиме досягненню цілей сталого розвитку ООН [12].

Біоконверсія дитерпенів. Дитерпеновий спирт стевіол солодший за глюкозу в 300 разів, це природний підсолоджувач, який виступає заміником сахарози. В траві *Stevia rebaudiana* міститься у вигляді гірких стевіозидів. Значний вміст стевіозиду та невеликі кількості солодких глікозидів рубузозиду, ребаудіозиду В та ребаудіозиду С в екстракті стевії призводять до значного гіркого присмаку. Ребаудіозид А має солодкий смак і немає неприємного присмаку, тому смак стевіолових глікозидів можна покращити, видаливши гіркі стевіолглікозиди. Традиційно для розділення застосовуються макропориста адсорбція, гідрофільна хроматографія та кристалізація, що спричиняє використання великих кількостей органічних розчинників. Штам *Microbacterium barkeri* [23] був відібраний та виділений із зразків ґрунту, він розщеплює стевіозиди до стевіолу метаболічним шляхом.

Стеמודанові дитерпени, отримані вперше в 1978 році з листків *Stemodia maritima* L. (*Scrophulariaceae*). Пізніше знайдені в листях *Homalomena occulta* (Lour.) Schott (*Araceae*) і стеблах та листях *Trigonostemon heterophyllus* Merr (*Euphorbiaceae*). Перші оцінки чистих дитерпеноїдів стемодану показали антибактеріальні властивості проти *Shigella flexneri*, *S. dysenteriae*, *S. sonnei*, *Mycobacterium tuberculosis*, α -гемолітичного стрептококу та *Streptococcus pneumoniae*. В останні роки за допомогою біоконверсії було отримано численні похідні стемоданових дитерпенів. До мікроорганізмів, які здатні перетворювати стемоданові дитерпени, належать *Cunninghamella echinulata*, *Polyangium cellulorum*, *Cephalosporium aphidicola*, *Beauveria bassiana*, *Aspergillus niger*, *Rhizopus oryzae*, *Mucor plumbeus*, *Whetzelinia sclerotiorum*, *Phanerochaete chrysosporium*, *Cyathus africanus* [15]. Деякі сполуки показали високу біологічну активність (проти вірусу простого герпесу, обмеження росту деяких ліній пухлинних клітин людини, інгібування перекисного окислення ліпідів), що підкреслює їх потенціал у якості активних інгредієнтів для фармацевтичного, сільськогосподарського та промислового застосування.

Модифіковані екстракти. Пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів за допомогою біоконверсії охоплює отримання не лише очищених молекул-попередників, але й складні субстрати, які можна біоконвертувати в екстракти, збагачені активними речовинами. Цікавим прикладом такої спроби є експерименти китайських і корейських вчених з екстрактами родіоли. Фітохімічні дослідження рослин роду *Rhodiola* викликали інтерес вчених протягом багатьох років у всьому світі. Препарати ЛРС *Rhodiola rhizomata et radices* з початку 70х років ХХ століття використовуються і в Україні в лінійці адаптагенів, що конкурують з женьшенем і елеутерококом. Адаптогени – це особлива фармакологічна група препаратів природного і синтетичного походження, які здатні підвищувати неспецифічну протидію організму несприятливим факторам внутрішнього і зовнішнього середовища. Препарати родіоли розглядаються

як перспективні засоби в терапії депресії, хвороби Паркінсона, при когнітивних розладах, підвищення витривалості, а також зниження рівня стресу в спортивній медицині [16]. З родіоли було виділено багато біоактивних компонентів, таких як фенілпропаноїди, флавоноїди та дубильні речовини. В Україні визнаним видом є *Rhodiola rosea*. Основним компонентом екстракту є глікозид паратиразолу – салідрозид. На Далекому сході в Китаї та Кореї більш відомим є вид *Rhodiola sachalinensis*. Для біоконверсії екстракту *R. sachalinensis* (Bio-RSE) використовували міцелій *Bovista plumbea*, його протидеменційні властивості досліджували, спостерігаючи вплив Bio-RSE на когнітивні функції та антиоксидантну активність на тваринній моделі індукованого порушення пам'яті.

Експеримент із Y-лабіринтом був проведений, щоб підтвердити вплив Bio-RSE на покращення просторового навчання та короткочасної пам'яті у мишей зі зниженою пам'яттю. Група позитивного контролю, яка отримувала донепезил, мала спонтанні зміни поведінки $63,1\% \pm 0,9\%$. Оскільки між експериментальними групами не було значної різниці в загальній кількості записів у кожній гілці, було зроблено висновок, що Bio-RSE був ефективним у покращенні пам'яті. Для підтвердження ефекту Bio-RSE на покращення просторового навчання та довготривалої пам'яті у мишей із порушеннями пам'яті, був проведений експеримент із водним лабіринтом Морріса. У всіх експериментальних групах, у яких застосовували Bio-RSE, починаючи з третього дня навчання, час, витрачений на пошук зони втечі, значно скоротився.

Експеримент пасивного уникнення був проведений з використанням характеристик мишей, які віддають перевагу темним місцям. Як тип поведінкового експерименту, який використовується для оцінки пам'яті, цей метод вимірює час запам'ятовування електричного подразника. Групи, які отримували Bio-RSE, показали значне збільшення здатності згадати удар електричним струмом напередодні. Згідно з дослідженням Маротті та ін., біологічна активність збільшується, коли глікозиди перетворюються на аглікони шляхом біоконверсії. Таким чином, отриманий в цьому дослідженні з Bio-RSE тирозол, вважається метаболітом, що залишається після розкладання салідрозиду під час процесу біоконверсії, який забезпечує міцелій *Bovista plumbea* вуглецевим живленням. Крім того, вміст поліфенолів збільшився приблизно в 2,16 рази, а вміст флавоноїдів приблизно в 1,73 рази порівняно з показниками, отриманими до біоконверсії. Це пов'язано з розкладанням високомолекулярних фенольних сполук, пов'язаних з низькомолекулярними фенольними сполуками, або створенням нових фенольних сполук під час процесу культивування міцелію *Bovista plumbea*, який використовується як ферментаційний штам. Позитивний когнітивний ефект був пов'язаний з пригніченням окислювального стресу через активацію передачі сигналів в нейронах [17]. Bio-RSE, збагачений тирозолом, є потенційно корисним матеріалом, який може діяти як нейропротекторний засіб проти прогресуючої хвороби Альцгеймера.

Використання грибів як інструмента для біоконверсії рослинних екстрактів обумовлено не тільки перетворенням глікозидів на аглікони, але й створенням нових молекул. Сапротрофні гриби отримують поживні речовини шляхом секреції гідролітичних ферментів у свій субстрат і поглинання продуктів гідролізу. Ці гриби розробили різні стратегії захисту, щоб захистити продукти гідролізу від поглинання іншими мікроорганізмами та створити безпечну екологічну нішу. Основною стратегією захисту, яку використовують гриби, є хімічний захист, який передбачає виробництво антибіотичних молекул, таких як білки, пептиди або вторинні метаболіти. Ці молекули здатні проявляти і антифунгальну дію.

Противірибкові агенти, доступні на ринку, діють на різні мішені, такі як синтез ергостеролу, синтез хітину, синтез глюкану, синтез нуклеїнових кислот, синтез білків, синтез мікротрубочок, або як інгібітори скваленоксидази чи руйнівники ергостеролу в клітинах патогенів. Однак, незважаючи на значну варіабельність механізмів дії та технічний прогрес, розробка нових противірибкових препаратів продовжується, враховуючи спільну еволюцію механізмів резистентності [18].

На молекулярному рівні існують відмінності між метаболізмом і біоконверсією. Біоконверсія відповідає за структурні модифікації в екзогенних речовинах ферментними системами, що призводить до утворення молекул з відносно більшою полярністю. Такі явища, як стереоселективне гідроксилування, епоксидування та окислення, є поширеними реакціями, пов'язаними з процесами біоконверсії і відбуваються в грибах. Розглядаючи процеси з використанням цілих клітин, передбачається, що гриби є організмами, які можуть використовуватися і для отримання природних продуктів метаболізму, і для реакцій біоконверсії молекул, навіть для отримання противірибкових препаратів. Продукти біоконверсії екстрактів капусти сирії (*Brassica oleracea* var. *capitata*), обробленої *Pseudomonas syringe* продемонстрували багатообіцяючу інгібіторну активність для кількох видів *Candida*, зі значеннями, близькими до тих, що отримані для амфотерицину В. *Pectobacterium atrosepticum*, грамнегативний патоген рослин, також можна використовувати в біоконверсії екстрактів з капусти з метою отримання сполук проти *Candida* [19].

Алкалоїди також можуть перетворюватися на противірибкові сполуки. У рамках великої програми, яка була спрямована на відкриття та розробку антимікробних засобів з вищих рослин, Орабі та його колеги провели серію експериментів, щоб отримати противірибкові засоби з сампангіну, поліциклічного ароматичного протоалкалоїду, який міститься в західноафриканському дереві *Cleistophathis patens* (*Annonaceae*). Їхні результати показали, що *Beauveria bassiana*, *Doratomyces microsporus* і *Filobasidiella neoformans* продукували кон'югат сампангін з 4'-О-метил-β-глюкопіранозою, тоді як *Absidia glauca*, *Cunninghamella elegans*, *Cunninghamella species* і *Rhizopus arrhizus* продукували кон'югат сампангін

з β -глюкопіранозою. Обидва метаболіти продемонстрували значну активність *in vitro* проти *Candida neoformans*, але були неактивними щодо *Candida albicans*. Нові похідні сампангіну в досліджах 2018 року виявили багатообіцяючі властивості у якості протигрибкових сполук. Вони показали високу фунгіцидну активність і проти чутливих до флуконазолу, і проти стійких до флуконазолу штамів *Candida albicans*. Крім того, було доведено, що вони є потужними інгібіторами утворення біоплівки цього виду дріжджів [20].

Висновки.

1. Серед вивчених груп терпенів за допомогою біоконверсії можуть бути отримані нові сполуки монотерпенової, сесквітерпенової, дитерпенової, тритерпенової і стероїдної природи.

2. Біоконверсію можна використовувати для отримання сполук терпенової природи стабільних проміжних і кінцевих продуктів метаболізму живих організмів, які є хімічно стабільні, виявляють певну фармакологічну дію і можуть використовуватись у якості активних фармацевтичних інгредієнтів для створення лікарських засобів.

3. Найбільш перспективними об'єктами для біоконверсії лікарської рослинної сировини з метою отримання терпенових сполук виявились базидіальні гриби.

4. Модифікацію екстрактів лікарської рослинної сировини можна проводити як у напрямку збільшення концентрації діючих речовин рослин, так і у напрямку надавання екстрактам нових біологічних властивостей, головним чином антифунгальної дії.

Список літератури

1. Pervaiz, I., Ahmad, S., Madni, M.A., Ahmad, H, Khaliq, F.H. (2013). Microbial biotransformation: a tool for drug designing (Review). *Prikl Biokhim Mikrobiol*, 49(5), 435-49. doi: 10.7868/s0555109913050097

2. Ferrara, M.A., Almeida, D.S., Siani, A.C., Lucchetti, L., Lacerda, P.S., Freitas, A., Tappin, M.R., Bon, E.P.. (2014). Bioconversion of R-(+)-limonene to perillic acid by the yeast *Yarrowia lipolytica*. *Braz J Microbiol*, 10;44(4), 1075-80. doi: 10.1590/S1517-83822014005000008

3. Mello, C.P., Quirico-Santos, T., Amorim, L.F., Silva, V.G., Frangel, L.M., Bloom, D.C., Paixão, I.P. (2020). Perillyl alcohol and perillic acid exert efficient action upon HSV-1 maturation and release of infective virus. *Antivir Ther*, 25(1), 1-11. doi: 10.3851/IMP3315

4. Gabano, E., Gariboldi, M.B., Marras, E., Barbato, F., Ravera, M. (2023). Platinum(IV) combo prodrugs containing cyclohexane-1*R*,2*R*-diamine, valproic acid, and perillic acid as a multi-action chemotherapeutic platform for colon cancer. *Dalton Trans*, 52(32), 11349-11360. doi: 10.1039/d3dt01876h

5. Krings, U., Lehnert, N., Fraatz, M.A., Hardebusch, B., Zorn, H., Berger, R.G. (2009). Autoxidation versus biotransformation of alpha-pinene to flavors with *Pleurotus sapidus*: regioselective hydroperoxidation of alpha-pinene and stereoselective dehydrogenation of verbenol. *J Agric Food Chem*, 57(21), 9944-50. doi: 10.1021/jf901442q
6. Dehyab, A.S., Bakar, M.F.A., AlOmar, M.K., Sabran, S.F. (2020). A review of medicinal plant of Middle East and North Africa (MENA) region as source in tuberculosis drug discovery. *Saudi J Biol Sci*, 27(9), 2457-2478. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.07.007
7. Choi, I.Y., Lim, J.H., Hwang, S., Lee, J.C., Cho, G.S., Kim, W.K. (2010). Anti-ischemic and anti-inflammatory activity of (S)-cis-verbenol. *Free Radic Res.*, 44(5), 541-51. doi: 10.3109/10715761003667562
8. Zhang, X., Tao, F., Cui, T., Luo, C., Zhou, Z., Huang, Y., Tan, L., Peng, W., Wu, C. (2020). Sources, Transformations, Syntheses, and Bioactivities of Monoterpene Pyridine Alkaloids and Cyclopenta[c]pyridine Derivatives. *Molecules*, 27(21), 7187. doi: 10.3390/molecules27217187
9. Geng, C.A., Huang, X.Y., Ma, Y.B., Zhang, X.M., Chen, J.J. (2015). Synthesis of erythrocentaurin derivatives as a new class of hepatitis B virus inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.*, 25(7), 1568-71. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.02.009
10. McCook, K.P., Chen, A.R., Reynolds, W.F., Reese, P.B. (2013). The potential of *Cyathus africanus* for transformation of terpene substrates. *Phytochemistry*, 82, 61-6. doi: 10.1016/j.phytochem.2012.06.018
11. Masuya, T., Tsunematsu, Y., Hirayama, Y., Sato, M., Noguchi, H., Nakazawa, T., Watanabe, K. (2019). Biosynthesis of lagopodins in mushroom involves a complex network of oxidation reactions. *Org Biomol Chem.*, 17(2), 234-239. doi: 10.1039/c8ob02814a
12. Nykjaer, A., Dragun, D., Walther, D., Vorum, H., Jacobsen, C., Herz, J., Willnow, T.E. (1999). An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell*, 96(4), 507-15. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80655-8
13. Wang, Z., Zeng, Y., Jia, H., Yang, N., Liu, M., Jiang, M., Zheng, Y. (2022). Bioconversion of vitamin D₃ to bioactive calcifediol and calcitriol as high-value compounds. *Biotechnol Biofuels Bioprod.*, 15(1), 109. doi: 10.1186/s13068-022-02209-8
14. Jiang, H.L., Xuan, Y., Zeng, Q., Yu, Q.J., Zhang, Y.Q., Chen, Y.R., Luo, H.B., Huang, H., Xu, Q. (2022). Bioconversion of steviol glycosides into steviol by *Microbacterium barkeri*. *J Asian Nat Prod Res.*, 23(11), 1057-1067. doi: 10.1080/10286020.2020.1830379
15. Leonelli, F., Migneco, L.M., Valletta, A., Marini Bettolo, R. (2021). Stemodane Diterpenes and Diterpenoids: Isolation, Structure Elucidation,

Biogenesis, Biosynthesis, Biological Activity, Biotransformations, Metabolites and Derivatives Biological Activity, Rearrangements. *Molecules.*, 26(9), 2761. doi: 10.3390/molecules26092761

16. Ivanova Stojcheva, E., Quintela, J.C. (2022). The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. *Molecules.*, 27(12), 3902. doi: 10.3390/molecules27123902

17. Kwon, M.J., Lee, J.W., Kim, K.S., Chen, H., Cui, C.B., Lee, G.W., Cho, Y.H. (2022). The Influence of Tyrosol-Enriched *Rhodiola sachalinensis* Extracts Bioconverted by the Mycelium of *Bovista plumbe* on Scopolamine-Induced Cognitive, Behavioral, and Physiological Responses in Mice. *Molecules.*, 27(14), 4455. doi: 10.3390/molecules27144455

18. Kathiravan, M.K., Salake, A.B., Chothe, A.S., Dudhe, P.B., Watode, R.P., Mukta, M.S., Gadhwe, S. (2012). The biology and chemistry of antifungal agents: a review. *Bioorg Med Chem.*, 20(19), 5678-98. doi: 10.1016/j.bmc.2012.04.045

19. Mehta, D., Saini, V., Bajaj, A. (2023). Recent developments in membrane targeting antifungal agents to mitigate antifungal resistance. *RSC Med Chem.*, 14(9), 1603-1628. doi: 10.1039/d3md00151b

20. Liu, N., Zhong, H., Tu, J., Jiang, Z., Jiang, Y., Jiang, Y., Sheng C. (2018). Discovery of simplified sampangine derivatives as novel fungal biofilm inhibitors. *Eur J Med Chem.*, 143, 1510-1523. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.043

УДК 604.6:615.2:616-092

«МОЛЕКУЛЯРНІ НОЖИЦІ» ПРОТИ НЕВИЛІКОВНИХ ХВОРОБ: ЧИ СТАЛА ГЕННА ТЕРАПІЯ ДОСТУПНОЮ РЕАЛЬНІСТЮ?

Шумко Г.І.

Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, м Чернівці, Україна, e-mail: galadok@ukr.net

У статті представлено комплексний аналіз сучасного стану та перспектив генної терапії, зосереджуючись на революційних технологіях редагування геному. Метою дослідження є комплексний аналіз літературних джерел щодо поточних інновацій та перспектив у сфері генної терапії з акцентом на технологіях CRISPR-Cas9 та Prime Editing за період останніх п'яти років. Матеріали та методи базуються на системному огляді даних із наукових публікацій, що стосуються використання генної терапії для невиліковних хвороб застосовуючи методи теоретичного аналізу. Основні результати демонструють, що генна терапія перейшла від теорії до

клінічної практики, про що свідчать перші випробування CRISPR *in vivo* для лікування ліпідних розладів та розширене схвалення CAR T-клітинної терапії для солідних пухлин. Проте широкому впровадженню технології перешкоджають значні перешкоди: ризик нецільового редагування, етичні дилеми редагування зародкової лінії та астрономічна вартість, що обмежує глобальну доступність. Отже, хоча генна терапія є вершиною сучасної біотехнології та пропонує реальне виліковування від хвороб, вона ще не стала доступною реальністю для більшості населення світу.

Ключові слова: біотехнології, генна терапія, невиліковні хвороби, «молекулярні ножиці».

«MOLECULAR SCISSORS» AGAINST INCURABLE DISEASES: HAS GENE THERAPY BECOME A VIABLE REALITY?

Shumko H.I.

Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: galadok@ukr.net

The article presents a comprehensive analysis of the current state and prospects of gene therapy, focusing on revolutionary genome editing technologies. The objective of the research is a complex analysis of literary sources regarding current innovations and perspectives in the field of gene therapy, with an emphasis on CRISPR-Cas9 and Prime Editing technologies, covering the last five years. The materials and methods are based on a systematic review of data from scientific publications concerning the use of gene therapy for incurable diseases, applying methods of theoretical analysis. The main results demonstrate that gene therapy has transitioned from theory to clinical practice, as evidenced by the first *in vivo* CRISPR trials for treating lipid disorders and the expanded approval of CAR T-cell therapy for solid tumors. However, the widespread implementation of the technology is hindered by significant obstacles: the risk of off-target editing, ethical dilemmas concerning germline editing, and the astronomical cost, which limits global accessibility. Thus, while gene therapy represents the pinnacle of modern biotechnology and offers a genuine cure for diseases, it has not yet become an accessible reality for the majority of the world's population.

Key words: biotechnology, gene therapy, incurable diseases, «molecular scissors».

Впродовж багатьох десятиліть медицина зосереджувалась на лікуванні переважно симптомів різних невиліковних хвороб. Проте сучасна біотехнологія пропонує кардинально нові підходи до лікування. Революційний підхід генної терапії дає можливість виправляти першопричину захворювання, змінюючи генетичний код. Таким чином те, що ще вчора здавалося науковою фантастикою, стає цілком реальним [1]. Нині інноваційні інструменти, зокрема «молекулярні ножиці» (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-associated protein 9 (CRISPR-Cas9)) та передова технологія редагування геному «пошук та заміна» (Prime Editing), являються не просто лабораторними експериментами, а стають основою для лікування рідкісних генетичних розладів [2]. Значний прорив, який науковці спостерігають останніми

роками, включаючи перші випробування CRISPR *in vivo* для лікування ліпідних розладів та розширені схвалення Федерального управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) для клітинної та генної терапії, свідчать, що медицина стоїть на порозі нової ери лікування [3, 4].

Однак, цей технологічний прорив та ейфорія, що виникла в результаті цього, спричинили появу низки нових викликів. Постала проблема високої вартості, безпеки та надзвичайно глибокі етичні дилеми, що вимагають не меншої уваги, ніж самі наукові успіхи [5].

Мета дослідження: комплексний аналіз літературних джерел щодо поточних інновацій та перспектив у сфері генної терапії з акцентом на технологіях CRISPR-Cas9 та Prime Editing за період останніх п'яти років.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження є аналітично-оглядовим і базується на системному огляді даних із наукових публікацій, що стосуються використання генної терапії для невиліковних хвороб застосовуючи методи теоретичного аналізу.

Результати дослідження. Генна терапія – це інноваційний біотехнологічний підхід, який полягає у введенні, модифікації або видаленні генетичного матеріалу (ДНК чи РНК) у клітинах пацієнта для лікування або профілактики захворювань [6]. Головна відмінність від традиційних ліків полягає в тому, що генна терапія має на меті виправити першопричину багатьох спадкових захворювань – дефектний або відсутній ген [7].

Механізм дії генної терапії працює за трьома основними напрямками. Перший із них базується на заміні, тобто проводиться введення здорової функціональної копії гена, щоб компенсувати дефектний ген [7]. Наступним напрямком є інактивація, тобто вимкнення гена, який функціонує неправильно або спричиняє хворобу. Останнім напрямком є модифікація, а саме редагування існуючого дефектного гена за допомогою високоточних інструментів, таких як CRISPR-Cas9 або Prime Editing [8].

Для того, щоб генетичний матеріал потрапив до цільових клітин, а саме усередину клітин-мішеней, використовують вектори (носії). Існують вірусні та невірусні носії. Найпоширенішими вірусними векторами є модифіковані, нешкідливі віруси, наприклад аденоасоційовані віруси, з яких видалено їхній патогенний код, але збережено здатність проникати в клітини. Невірусні вектори можуть бути ліпідними наночастинками, які використовуються для доставки мРНК (як у деяких вакцинах) або компонентів редагування генів [9].

Найбільш вагомими інструментами, що використовуються в генній терапії є CRISPR-Cas9 [1] та Prime Editing – вдосконалена технологія редагування геному [8].

Головний прорив останнього десятиліття – технологія CRISPR-Cas9, відзначена Нобелівською премією 2020 року [10]. CRISPR-Cas9 – система, яка функціонує як високоточні «молекулярні ножиці» та дозволяє точно ідентифікувати та розрізати ДНК у заданому місці, щоб видалити її

пошкоджений фрагмент. Дана система складається з двох основних компонентів, що походять з імунної системи бактерій [1].

Першим компонентом є CRISPR – це послідовність ДНК у геномі бактерій, яка слугує їхньою генетичною пам'яттю проти вірусів. Дана послідовність використовується для створення направляючої РНК, яка функціонує як GPS-навігатор, який точно визначає місце в геномі, яке потрібно відкоригувати [8]. Другим компонентом є CRISPR-associated protein 9 (Cas9) – це фермент, або білок-ножиці. Білок Cas9 зв'язується з направляючою РНК. Коли РНК знаходить відповідну послідовність у ДНК-мішені, Cas9 розрізає обидві нитки ДНК у цьому точному місці [1, 7]. Після цього клітина намагається відновити розрив, використовуючи природні механізми репарації. В той же час вчені втручаються в цей процес, щоб або видалити пошкоджений фрагмент, або вставити правильну копію гена [7].

Перевага CRISPR-Cas9 полягає у швидкості, точності та відносній простоті порівняно з попередніми методами, що відкрило шлях до лікування багатьох захворювань (ResearchGate, 2024). Дана інноваційна технологія вже активно застосовується у клінічних випробуваннях для лікування гематологічних розладів та посилення імунотерапії раку [11].

Успішні клінічні дослідження свідчать про те, що генна терапія та клітинна терапія стрімко розвиваються за останні роки. У 2024 році було успішно проведено корекцію генів при спадковому захворюванні печінки (ASLD) шляхом модифікації стовбурових клітин за допомогою CRISPR-Cas9 та їх диференціації у клітини печінки [12].

На початку листопада 2025 року було представлено попередні результати першого клінічного випробування CRISPR-Cas9 терапії *in vivo* (безпосередньо в організмі) для зниження рівня холестерину та тригліцеридів у пацієнтів із важкими ліпідними розладами. Дана терапія була націлена на ген *ANGPTL3* у печінці та показала безпечне та стійке зниження ліпопротеїдів низької щільності [4].

Майбутнє генної терапії безпосередньо залежить від нового покоління інструментів та методів доставки. Prime Editing – вдосконалена технологія редагування геному, яка дозволяє вносити точні заміни у генетичний код без створення дволанцюгових розривів ДНК, яку ще називають «пошуком та заміною» [8]. Дана технологія, розроблена у 2019 році. Вона вважається наступним кроком після CRISPR. Prime Editing дозволяє вносити точні заміни, невеликі вставки та делеції без створення дволанцюгових розривів ДНК, що значно підвищує безпеку даного методу та розширює потенціал корекції геному до 89 % відомих патогенних мутацій [7, 13].

Prime Editing поєднує в собі три ключові компоненти, які працюють як ніби «міні-машина» для копіювання і вставки. Першим компонентом є аталітично неактивний білок Cas9 (HnCas9). Це модифікований білок Cas9, який робить лише одноланцюговий розріз ДНК, а не повний дволанцюговий розрив [8]. Наступним компонентом є зворотна транскриптаза – фермент, прикріплений до Cas9, який використовується для синтезу нової ДНК на основі матриці РНК. Третім ключовим компонентом є направляюча РНК з

розширенням (pegRNA - Prime Editing Guide RNA). Цей компонент надзвичайно важливий, оскільки є так званим ключем до точності. Направляюча РНК виконує подвійну функцію: наведення білка Cas9 до точного місця розрізу та надання матриці нової, коригуючої ДНК, яку необхідно вставити [13].

Основна перевага вдосконаленої методики полягає в підвищенні безпеки та в її універсальності. Prime Editing здійснює лише один розріз і використовує вбудовану матрицю, що зводить до мінімуму ризик нецільового редагування та утворення випадкових мутацій, які часто виникають під час репарації дволанцюгових розривів, спричинених класичним CRISPR. Теоретично Prime Editing може виправити до 89 % усіх відомих патогенних мутацій людини, включаючи точні заміни, невеликі вставки та видалення [8].

У 2024 році відбулося схвалення FDA низки нових клітинних і генних терапій, що свідчить про розширення сфери застосування від рідкісних хвороб до більш поширених онкологічних станів. Зокрема було схвалено Amtagvi, першу клітинну терапію для солідних пухлин – меланоми. Також FDA схвалила Aucatzyl – CD19 CAR T-клітинна терапія для рецидивуючого В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу [14].

Звичайно ж продовжується схвалення терапії для рідкісних захворювань. Зокрема відбувається розширення застосування клітинних продуктів, які використовують індуковані плюрипотентні стовбурові клітини для лікування регенерації сітківки та м'язової дистрофії Дюшенна [15].

Однак, попри значний прогрес, існують досить серйозні перешкоди на шляху до широкого впровадження генної терапії [5]. Надзвичайно важливою є безпека при використанні генної терапії. Залишається ризик, що CRISPR може викликати структурні варіанти або великі делеції у клітинах-мішенях, а також можливе нецільове редагування. Дані виклики вимагають постійного вдосконалення існуючих технологій [16].

Не менш важливою є етична сторона питання. Дискусії щодо етики редагування зародкової лінії та генетичного покращення залишаються надзвичайно гострими та актуальними, оскільки інноваційні технології на кшталт Prime Editing стають все більш точнішими [2].

Досить великою проблемою генної терапії є її фінансова доступність. Висока вартість розробки та виробництва генних терапій є значним бар'єром на шляху до впровадження даних інноваційних технологій в широку медичну практику. Це обмежує доступ до лікування не тільки в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, а й створює значне фінансове навантаження навіть у високорозвинених країнах [5, 17].

Незважаючи на низку перешкод та попри всі виклики, українська наукова спільнота, активно працює у сфері інноваційних біотехнологій та генної інженерії, часто співпрацюючи з міжнародними партнерами. Провідні українські наукові установи, такі як Інститут молекулярної біології і генетики НАН України та Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН

України, проводять фундаментальні дослідження з біохімії, генетики та розробки векторів для генної терапії [18].

Досить вагома увага приділяється вивченню епігенетичних механізмів регуляції генів, що є надзвичайно важливим для розуміння та застосування терапії на основі CRISPR [19].

Також різні українські біотехнологічні компанії та університетські лабораторії беруть участь у розробці мРНК-вакцин та вдосконаленні систем молекулярної діагностики на основі інноваційних технологій, що споріднені з генною інженерією [20].

Напрацювання в даному новітньому напрямку розвитку сучасної медичної науки закладають основу для майбутніх терапевтичних застосувань. Однак існує досить багато перешкод на шляху розвитку даного напрямку. Основними перешкодами для повноцінної інтеграції в світовий ринок генної терапії залишаються недостатнє фінансування великих клінічних випробувань та необхідність гармонізації національного регуляторного законодавства з міжнародними стандартами для інноваційних біопрепаратів [18].

Актуальним та надзвичайно важливими є пошук нових безпечних методів доставки генетичного матеріалу. Останні дослідження зосереджені на модифікації вірусних капсидів аденоасоційованих вірусів для зниження їх імуногенності. На жаль, організм пацієнта часто розпізнає аденоасоційовані віруси як чужорідні і запускає імунну відповідь, яка може знищити вектор до того, як він доставить генетичний матеріал. Модифікація капсиду, шляхом мутацій або інженерії, допомагає приховати вектор від імунної системи та покращити його цільову доставку до певних типів клітин [9].

Не менш важливим є дослідження та вдосконалення ліпідних наночастинок – невірусні вектори, які стали відомими переважно завдяки мРНК-вакцинам. Вони оточують генетичний матеріал (мРНК або компоненти для редагування генів) жировою оболонкою. Ліпідні наночастинки мають перевагу у виробництві, оскільки їх легше масштабувати, а також у безпеці (не мають вірусного походження). Дослідження спрямовані переважно на покращення їхньої стабільності, цільової специфічності та ефективності вивільнення генетичного вантажу всередині клітини. Дані вдосконалення критично важливі для лікування внутрішніх органів, таких як легені та серце, оскільки легені потребують векторів, які можуть ефективно долати слизові бар'єри та не викликати запалення, а серце вимагає векторів, які можуть доставляти матеріал безпосередньо до кардіоміоцитів, мінімізуючи вплив на інші органи [9].

Висновки.

1. Генна терапія, завдяки своїм інноваціям, зокрема CRISPR-Cas9 та Prime Editing, безперечно є вершиною сучасної фармацевтики та біотехнології. Вона пропонує реальне виліковування від хвороби замість постійної боротьби лише з симптомами.

2. Хоча клінічні успіхи останніх років підтверджують її ефективність у боротьбі з невиліковними хворобами, технологія ще не є доступною реальністю для більшості пацієнтів через її астрономічну вартість та етичні питання, пов'язані з її довгостроковим впливом.

3. Для України інтеграція у світові біотехнологічні процеси вимагає інвестицій у фундаментальну науку та створення сприятливого регуляторного поля. Подолання цих фінансових та логістичних бар'єрів є наступним, найважливішим кроком на шляху до того, щоб «молекулярні ножиці» стали інструментом, доступним для всього людства.

Список літератури

1. Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2020). Genome editing by CRISPR–Cas9. *Science Direct*, 366(6462), 125–128.
2. Kazinform. (2025, November 9). *Biotech Barbie wants to edit humanity – scientists aren't sure we're ready*.
3. FDA. (2024). *2024 New Drug Therapy Approvals Annual Report*. U.S. Food and Drug Administration.
4. American Heart Association (AHA). (2025, November 8). *First-in-human trial of CRISPR gene-editing therapy safely lowered cholesterol, triglycerides*. [Оприлюднено на конференції American Heart].
5. Olaghere, J., Williams, D. A., Farrar, J., Büning, H., Calhoun, C., Ho, T., Inamdar, M. S., Liu, D., Makani, J., Nyarko, K., Ruiz, S., Tisdale, J., McCune, J. M., Boadi, E., & Reagan-Udall Foundation For The Fda (2025). Scientific Advancements in Gene Therapies: Opportunities for Global Regulatory Convergence. *Biomedicines*, 13(3), 758. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030758>
6. Ay, C., & Reinisch, A. (2025). Gene therapy: principles, challenges and use in clinical practice. *Wiener klinische Wochenschrift*, 137(9-10), 261–271. <https://doi.org/10.1007/s00508-024-02368-8>
7. Wirth, B., & Kienle, E. (2024). Advances in gene therapy for neuromuscular disorders. *The Lancet Neurology*, 23(1), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00312-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00312-2)
8. Zhang, X., Wang, Q., & Liu, Y. (2023). The next generation of gene editing: Prime editing and its clinical potential. *Molecular Therapy*, 31(2), 480–495.
9. ACRP. (2024). *Realizing New Miracles: Gene Therapy Trends in 2024 and Beyond*. ACRP.
10. The Nobel Prize. (2020). *The Nobel Prize in Chemistry 2020*. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/summary/>
11. Sharma, G., Sharma, A. R., Bhattacharya, M., Lee, S. S., & Chakraborty, C. (2021). CRISPR-Cas9: A preclinical and clinical perspective for the treatment of human diseases. *Molecular Therapy*, 29(2), 571–586. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.028>

12. Ur Rehman, S. (2025). Advancement in gene therapy: Current and future of gene therapy. *Kashmir Journal of Science*, 5(1). <https://doi.org/10.59075/kjs.v5i1.233>
13. Min, S., Kim, Y., & Choi, J. W. (2023). Current advancement in the application of prime editing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1039315. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1039315>
14. ISCT Global. (2025). *From the Editors: Cell & Gene Therapy Approvals in 2024*. ISCT Global.
15. REPROCELL. (2025, September 2). *Current Landscape of FDA Stem Cell Approvals and Trials 2023-2025*. REPROCELL.
16. Höijer, I., Emmanouilidou, A., Östlund, R., van Schendel, R., Bozorgpana, S., Tijsterman, M., Feuk, L., Gyllensten, U., & Ameer, A. (2023). Unintended CRISPR-Cas9 editing outcomes: A review of the detection and prevalence of structural variants generated by gene-editing in human cells. *Human Genetics*, 142(6), 705–720. <https://doi.org/10.1007/s00439-023-02561-1>
17. Shamjetsabam, N. D., Rana, R., Malik, P., & Ganguly, N. K. (2024). CRISPR/Cas9: an overview of recent developments and applications in cancer research. *International journal of surgery (London, England)*, 110(10), 6198–6213. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001081>
18. НАНУ. (2024). *Звіт про діяльність наукових установ НАН України у сфері біотехнологій*. Національна академія наук України.
19. IMBG. (2024). *Звіт про наукову діяльність*. Інститут молекулярної біології і генетики НАН України.
20. МОН. (2023). *Пріоритетні напрями розвитку біотехнологій*. Міністерство освіти і науки України.

УДК 378:61:004.588

МОБІЛЬНІ ЗАСТОСУНКИ У НАВЧАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТІВ В УКРАЇНІ

Стасевич М.В.¹, Яровий М.Д.¹, Зварич В.І.², Громовик Б.П.³

¹ Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: maryna.v.stasevych@lpnu.ua

² Національний університет «Львівська політехніка», кафедра автоматизованих систем управління, м. Львів, Україна, e-mail: viktor.i.zvarych@lpnu.ua

³ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра організації та економіки фармації, м. Львів, Україна, e-mail: hromovyk@gmail.com

Представлено дослідження, метою якого було проаналізувати практику використання мобільних застосунків (МЗ) у навчальному процесі при підготовці студентів-фармацевтів в Україні та визначити їхню ефективність та подальші перспективи використання. Проведене дослідження на основі анонімного добровільного опитування студентів-фармацевтів закладів вищої освіти, підпорядкованих МОЗ та МОН України, дозволило оцінити частоту використання мобільних технологій у навчанні, їхню ефективність у здобутті знань і практичних навичок, а також виявити основні проблеми для їх застосування. Встановлено, що студенти активно використовують МЗ для пошуку довідкової інформації, тестування знань, підготовки до іспитів та організації навчального процесу. Найбільш популярними є електронні довідники лікарських засобів, тестові платформи, симулятори практичних навичок та інструменти для дистанційного навчання. Представлено основні труднощі, з якими стикаються здобувачі, пов'язані з браком якісних україномовних та складністю використання англійськомовних МЗ, а також недостатньою поінформованістю студентів про можливість інтеграції мобільних застосунків у навчальні програми. Показано необхідність розробки нових україномовних МЗ, які б містили навчальні модулі, довідкову інформацію, інтерактивні симулятори, тести для персоналізації навчання. Виявлено, що використання мобільних застосунків сприяє підвищенню мотивації студентів до навчання, покращенню засвоєння матеріалу, розвитку критичного мислення, формуванню професійних компетентностей та полегшенню самостійної підготовки. Успішна інтеграція МЗ потребує активнішої участі викладачів, розробки методичних рекомендацій та вдосконалення цифрових освітніх ресурсів відповідно до потреб фармацевтичної освіти. Дослідження підтверджує важливість впровадження мобільних технологій у навчальний процес для підвищення мотивації студентів, формування професійних навичок та покращення якості освіти.

Ключові слова: навчальний процес; мобільний застосунок; студент-фармацевт; професійні знання та навички.

MOBILE APPLICATIONS IN THE EDUCATIONAL PROCESS OF PHARMACIST TRAINING IN UKRAINE

Stasevych M.V.¹, Yarovi M.D.¹, Zvarych V.I.², Hromovyk B.P.³

¹ Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine, e-mail: maryna.v.stasevych@lpnu.ua

² Lviv Polytechnic National University, Department of Automated Control Systems, Lviv, Ukraine, e-mail: viktor.i.zvarych@lpnu.ua

³ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Organization and Economics of Pharmacy, e-mail: hromovyk@gmail.com

A study is presented that aimed to analyze the practice of using mobile applications (MAs) in the educational process for training pharmacy students in Ukraine and to determine their effectiveness and future prospects. Within the framework of the study, an anonymous voluntary survey of pharmacy students from higher education institutions subordinate to the Ministry of Health of Ukraine and the Ministry of Education and

Science of Ukraine was conducted. This allowed for an assessment of the frequency of mobile technology use in education, their utility in acquiring knowledge and practical skills, as well as identifying key barriers to their application. It was established that students actively use MAs to search for reference information, test their knowledge, prepare for exams, and organize their learning process. The most popular tools include electronic drug reference guides, testing platforms, practical skill simulators, and tools for remote learning. The main challenges faced by students are highlighted, including the lack of high-quality Ukrainian-language MAs, the complexity of using English-language MAs, and insufficient awareness among students about the possibilities of integrating mobile applications into curricula. The necessity of developing new Ukrainian-language MAs containing educational modules, reference information, interactive simulators, and personalized testing tools is emphasized. The study reveals that the use of mobile applications enhances student motivation, improves material retention, fosters critical thinking, develops professional competencies, and facilitates self-directed learning. Successful integration of MAs requires more active involvement of instructors, the development of methodological guidelines, and the improvement of digital educational resources tailored to the needs of pharmaceutical education. The study confirms the importance of implementing mobile technologies into the educational process to boost student motivation, cultivate professional skills, and improve the quality of education.

Key words: educational process; mobile application; student pharmacist; professional knowledge and skills.

У сучасному світі стрімкий розвиток цифрових технологій змінює всі аспекти нашого життя, зокрема й сферу освіти. Сучасна вища освіта зазнає значних трансформацій під впливом цифрових технологій, що сприяють інтерактивності, персоналізації та ефективності навчального процесу. Одним із найбільш динамічних напрямів цифровізації навчального процесу є використання мобільних застосунків (МЗ), тобто програмного забезпечення на операційних системах Android та iOS для смартфонів та планшетів, яке може бути завантажено на мобільні пристрої з онлайн-майданчиків App Store та Google Play.

Освітній процес підготовки студентів-фармацевтів має на меті не лише передати студентам теоретичні знання, але й сформувати у них практичні навички та професійні компетенції, необхідні для роботи в умовах постійних змін у сфері охорони здоров'я. Проблема інтеграції МЗ у навчальний процес підготовки фармацевтів в Україні є однією з ключових для модернізації освітньої системи та підготовки фармацевтичних фахівців до цифрової ери. Незважаючи на широкий потенціал використання комп'ютерних технологій у навчальному процесі підготовки фармацевтів, існує низка проблем, що обмежують їхню ефективність. По-перше, український сегмент мобільних освітніх ресурсів для фармацевтів залишається недостатньо розвиненим, що змушує студентів використовувати переважно англійськомовні або неадаптовані під вітчизняні реалії додатки. Це ускладнює доступ до якісної та релевантної інформації, оскільки більшість студентів потребує україномовного контенту або матеріалів, що відповідають освітнім стандартам України. По-друге, відсутність комплексного підходу до впровадження мобільних технологій у навчальний процес, зокрема офіційного визнання МЗ як ефективного

навчального інструменту у фармацевтичній освіті, знижує їхню роль у формуванні професійних компетентностей. Крім того, існує проблема недостатньої кількості інтерактивних навчальних платформ, що дозволяють не лише отримувати інформацію, а й практикувати навички, необхідні для роботи у фармацевтичній галузі.

Соціальна значущість проблеми інтеграції МЗ у навчальний процес студентів-фармацевтів полягає у тому, що якісна фармацевтична освіта безпосередньо впливає на рівень фармацевтичної опіки населення. Також використання МЗ особливо важливе у контексті розвитку дистанційної та змішаної освіти, які набули актуальності внаслідок глобальних викликів, таких як пандемія COVID-19, воєнні дії та соціально-економічні зміни. Крім того, обмежений арсенал україномовних МЗ повинен спонукати до розробки вітчизняних мобільних освітніх платформ з використанням високоякісного освітнього контенту державною мовою. Це повинно не лише полегшити навчальний процес для студентів-фармацевтів, а й сприяти національній ідентичності, розвитку фармацевтичної освіти та її адаптації до міжнародних стандартів.

Результати дослідження [1] засвідчують той факт, що використання МЗ в освітньому процесі позитивно впливає на підвищення рівня знань і вмінь та вмотивованість студентів до навчання, суттєво полегшує освітній процес на основі реалізації персоналізованого підходу у позааудиторний час та дозволяє організувати продуктивну самостійну роботу у закладах вищої освіти (ЗВО).

Інноваційні інструменти не лише сприяють розширенню доступу до знань, але й формують нові підходи до організації освітнього процесу, що особливо актуально для підготовки висококваліфікованих фармацевтичних фахівців [2–4]. Інтеграція МЗ у навчальний процес відкриває широкі можливості для індивідуалізації навчання, розвитку критичного мислення та інтерактивної взаємодії студентів із навчальними матеріалами [5]. Завдяки мобільним технологіям студенти можуть отримувати доступ до актуальної інформації, інтерактивних тренажерів, симуляторів, тестів та інших освітніх ресурсів у будь-який час і з будь-якого місця [6, 7].

Проте, попри значний потенціал мобільних технологій, глобальне дослідження у фармацевтичній освіті показало, що значна частина фармацевтичних освітніх закладів не пропонує жодної цифрової освіти [8]. Тому інтеграція мобільних технологій у навчальний процес вимагає системного підходу, зокрема дослідження потреб студентів і викладачів, опрацювання адаптованих навчальних матеріалів, а також оцінювання ефективності використання таких технологій у реальних умовах. Особливої уваги заслуговує досвід ЗВО, які вже впровадили мобільні застосунки в освітній процес [9-15].

Зважаючи на зазначене, вагомим є вивчення питань інтеграції МЗ у вітчизняну фармацевтичну освіту, бо успішне впровадження таких інновацій сприяє вдосконаленню освітнього процесу, забезпечуючи

підготовку висококваліфікованих фахівців, які здатні відповідати викликам сучасної фармації.

Мета дослідження: проаналізувати практику використання мобільних застосунків у навчальному процесі при підготовці студентів-фармацевтів в Україні та визначити їхню ефективність та подальші перспективи використання.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом даного дослідження були МЗ, що застосовуються в освітньому процесі ЗВО фармацевтичного спрямування, предметом – практика використання МЗ здобувачами вищої фармацевтичної освіти для набуття та закріплення професійних навичок.

У роботі було використано методи: опитування, аналізу, математичної статистики, узагальнення та інтерпретації результатів.

Для опитування опрацьовано анкету з 25 питань, яка містила демографічну та освітню характеристику респондентів та 4 групи оцінювальних питань, що стосувалися визначення частоти використання МЗ у навчальному процесі фармацевтів, оцінювання україномовних та англійськомовних МЗ, що використовуються студентами-фармацевтами, з'ясування необхідності розробки нових МЗ та оцінювання сприяння МЗ формуванню професійних навичок у студентів-фармацевтів. При цьому використано п'ятибальну шкалу Лайкерта щодо частоти використання МЗ та активності викладачів за порадами з використання МЗ: ніколи = 1, дуже рідко = 2, рідко = 3, часто = 4 і дуже часто = 5.

Для забезпечення змістової валідності анкети проводилося напівструктуроване інтерв'ю зі студентами-гурківцями кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Зовнішня валідність оцінювалася у ході проведення пілотного опитування 10 студентів-фармацевтів, відібраних за критерієм «доступності». Після внесення коректив в анкету за допомогою Google Forms з 27.11.2024 р. до 10.02.2025 р. було проведене остаточне опитування. У ньому взяли участь 196 студентів, які навчалися у ЗВО, підпорядкованих МОЗ та МОН України, на денній та заочній формі здобуття першого (бакалаврського) та другого (магістерського) рівнів вищої освіти за двома спеціалізаціями 226.01 «Фармація» та 226.02 «Промислова фармація» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Респонденти представляли 7 ЗВО, а саме: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, Волинський національний університет імені Лесі Українки, Національний університет «Львівська політехніка», Київський національний університет технологій та дизайну. При анкетуванні виходили з доступності респондентів та їх бажання добровільно брати участь в опитуванні, а також вибірки «снігової кулі» (кожен учасник запрошував інших учасників для відповіді на анкету).

Результати дослідження. З'ясовано, що серед опитаних майже кожна дев'ята особа (89,3%) була жіночої статті. Респонденти мали вік від 16 до 37 років за середнього медіанного значення 21 рік, що відповідає типовому віковому діапазону для студентів цієї освітньої програми. За формою навчання переважала очна (90.8 %), а заочна складала 9,2%. Більш як половина опитаних (55,1%) навчалася за спеціалізацією 226.01 "Фармація", понад двох п'ятих (44,9%) – 226.02 "Промислова фармація". Понад чотири п'ятих (86,2%) респондентів за освітнім рівнем навчання представляли майбутніх магістрів, решта (13,8%) – бакалаврів фармації. Більш як дві третини студентів (36,2%) перебували на п'ятому курсі, понад одна четверта частина (27%) – на четвертому, менше однієї п'ятої (16,8%) – на другому, менше десятої частини – на першому (9,2%), третьому (6,6%) і шостому (4,1%) курсах.

Як видно з даних, 14,8% опитаних не використовувала МЗ у своєму навчальному процесі (Рис. 1). Використання МЗ іншими респондентами варіюється: 34.2% студентів зазначили, що користуються ними часто, 22.4% – дуже часто, іноді – 23%, дуже рідко – 5,6%. З врахуванням опитаних, що не використовують у навчальному процесі МЗ, за п'ятибальною шкалою Лайкерта частота використання МЗ загалом отримала 3,4 бала, тобто мова може йти про посередній стан використання МЗ у навчальному процесі.

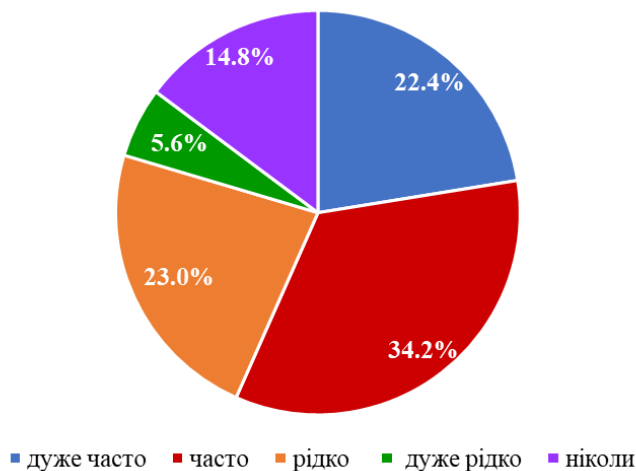


Рисунок 1 – Частота використання МЗ у навчальному процесі

Важливим питанням стало визначення доступності україномовних МЗ для навчання. П'ята частина усіх опитаних (20.9%) вважала, що такі МЗ достатньо представлені, а понад половини студентів (55,6%) оцінила україномовні МЗ як мало чи недостатньо представленими (Рис. 2). Щонайменше кожен десятий респондент (11,7%) вважав, що україномовні МЗ потребують суттєвого покращення. Така ж частина опитаних не використовувала їх взагалі, тобто при наявності вибору україномовних МЗ частка студентів, які б не використовували МЗ у навчальному процесі зменшилася б принаймні з 14,8% до 11,7%.



Рисунок 2 – Оцінка арсеналу україномовних МЗ для підготовки фармацевтів

Важливу роль у заохоченні до використання МЗ у навчальному процесі відіграють науково-педагогічні працівники. Більш як четверта частина студентів (26%) зазначили (Рис. 3), що викладачі дуже часто та часто радять їм використання певних МЗ (наприклад, Компендіум лікарські препарати, Ліки-контроль) у навчальному процесі, понад половини (55,6%) – рідко і дуже рідко. Тривожним сигналом стало те, що майже п'ята частина студентів (18,4%) вказала на відсутність рекомендацій викладачів стосовно МЗ. Згідно з п'ятибальною шкалою Лайкерта активність викладачів за порадами з використання МЗ при вивченні дисциплін загалом отримала 2,8 бала, тобто участь науково-педагогічних працівників у цьому процесі потребує кращого.

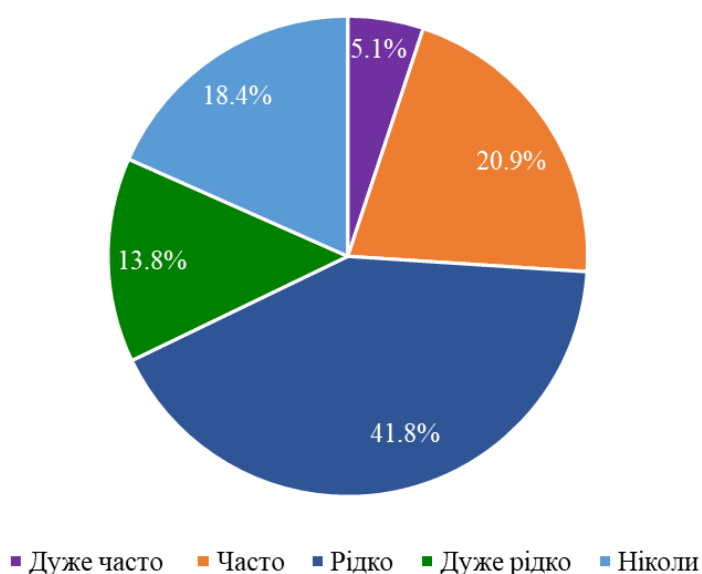


Рисунок 3 – Активність викладачів за порадами з використання МЗ при вивченні дисциплін

Надалі до уваги взято відповіді лише 167 студентів, які застосовували МЗ у навчальному процесі.

Відповіді щодо використання МЗ у навчальному процесі дозволили їх структурувати за функціональними призначеннями, а саме:

- підготовка до іспитів Крок (К-Test, MedKrok, Мій успішний Крок, Krok Test);

- електронні довідники, бази лікарських засобів (ЛЗ), сервіси (Tabletki.ua, ЛікиКонтроль, PharmaGuide, Компендіум лікарські препарати, PubMed, PubChem, Mikromedex, eMPenduim, Apteki.ua);

- симулятори практичних навичок та анатомії (Human Anatomy Atlas 2023 (3D Atlas), флеш-картки для анатомії, Pharmacy Simulator, віртуальні лабораторії);

- комунікація та організація навчального процесу (Moodle, Zoom, Microsoft Teams, Google сервіси, електронні репозитарії);

- додатки для навчання (Quizlet, Photomath, калькулятори, Eprocrates, Duolingo);

- перекладачі та інструменти для роботи з текстами (Перекладач Google, DeepL Переклад, Chat GPT, Gemini).

Щонайменше кожен дев'ятий респондент (94,6%) зазначив, що МЗ, якими вони користувалися при навчанні, були зручними та відповідали їхнім потребам. Проте 13,2% з тих, що використовують МЗ у навчальному процесі, зауважили, що вони не допомагають їм закріпити професійні навички та знання. Зазначене пов'язано насамперед з тим, що у навчальному процесі студенти застосовують МЗ здебільшого довідкового та комунікаційного характеру.

Ще одною причиною вказаного вище, на думку понад чотирьох п'ятих опитаних (84,4%) є брак україномовних МЗ професійного спрямування у навчальному процесі, які б відповідали специфіці навчання за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». На необхідність їх розробки вказали майже всі опитані (95,8%), які використовують МЗ у навчальному процесі.

Аналіз основних пропозицій студентів-фармацевтів щодо функціоналу нових МЗ дозволив розподілити їх на категорії відповідно до їх основного спрямування:

- електронні довідники ЛЗ з інформацією про дозування, взаємодії, побічні ефекти;

- навчальні модулі з фармацевтичної термінології з гейміфікацією;

- симулятори для розрахунку дозувань ЛЗ, виробничих процесів та аптечної технології, ситуаційні симулятори;

- інтерактивні тести для підготовки до іспитів (КРОК, ЄДКІ);

- платформи з навчальними іграми, тестами, відеоуроками та курсами з фармакології, хімії, технології ЛЗ, клінічної фармації, фармацевтичної хімії, токсикології;

- AI-орієнтовані рішення з онлайн та офлайн режимом роботи.

Варто зазначити, що щонайменше п'ята частина респондентів (22,2%) використовувала англomовні МЗ, при цьому понад четверта частина з них (27%) мали складнощі у їх використанні. Низький рівень використання англomовних МЗ та складнощі у їх застосуванні пов'язані насамперед з недостатнім рівнем знання англійської мови, а також з проблемами стосовно перекладу спеціальних термінів та занадто складним для розуміння інтерфейсом деяких англomовних МЗ.

З'ясовано, що понад четверта частина (27.6%) респондентів засвідчила, що їх ЗВО розробив власні МЗ. Проте у подальшому анкетуванні окремі опитані зазначили освітні платформи, а не МЗ, для користування ними через мобільні пристрої, а саме: MISA, Adfarm, Likar NMU, RATOS, Віртуальне навчальне середовище НУЛП (тестування Крок 1 та Крок 2), ЗДМФУ онлайн курси, Е-навчальна бібліотека ЗДМФУ. Це вказує на недостатність розуміння сутті МЗ частиною студентства.

Підсумовуючи дані опитування, необхідно звернути увагу на те, що кожен дев'ятий опитаний загалом (90,3%) та той, що використовував МЗ (90,4%), вказав на можливість підвищити мотивацію та залученість до результативного навчання завдяки використанню МЗ.

Таким чином, результати проведеного опитування студентів-фармацевтів свідчать про зростаючу роль МЗ у навчальному процесі, позаяк майже кожен дев'ятий з них використовував МЗ для навчання з різною частотою. Варто зазначити, що ці результати співвідносяться з даними іншого опитування студентів-фармацевтів, за якими близько трьох четвертих з них використовували програми своїх мобільних телефонів для отримання інформації про ЛЗ [16]. Це свідчить про те, що сучасне студентство готове адаптувати цифрові інструменти для отримання знань та розвитку практичних навичок.

Критичний аналіз отриманих даних дозволив виявити як позитивні аспекти використання МЗ у навчальному процесі, так і проблемні сторони, які потребують подальшого розв'язання. Зокрема, за п'ятибальною шкалою встановлено посередню частоту використання МЗ. Це може бути пов'язано з індивідуальними особливостями навчального стилю, недостатньою доступністю зручних МЗ або недостатньою поінформованістю про такі ресурси. Важливу роль у заохоченні до використання МЗ у навчальному процесі мають відігравати науково-педагогічні працівники, проте активність викладачів з цього питання за даними опитування потребує кращого.

Лише п'ята частина респондентів вважала, що є достатньо україномовних МЗ для підготовки фармацевтів, проте понад чотирьох п'ятих опитаних вказали на нестачу власне професійно спрямованих україномовних МЗ, які б відповідали специфіці навчання за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». Тому необхідність їх розробки підтримали майже всі учасники опитування.

Пропозиції респондентів щодо необхідності розробки нових МЗ демонструють попит на різноманітні інтерактивні та практично орієнтовані

інструменти, які могли б допомагати студентам-фармацевтам у навчанні, отриманні довідкової інформації, закріпленні здобутих знань, підготовці до іспитів та набуття необхідних професійних навичок.

У навчальному процесі опитувані студенти використовували різноманітні МЗ за функціональними призначеннями, а саме: для підготовки до іспитів Крок, електронні довідники, бази ЛЗ та сервіси, симулятори практичних навичок з анатомії, для забезпечення комунікації та організації навчального процесу викладачі та інструменти для роботи з текстами. Проте ряд опитаних у відповідях помилково зазначили замість МЗ університетські освітні платформи.

Проведене дослідження також підтверджує позитивний вплив МЗ на мотивацію студентів до навчання, бо кожен дев'ятий респондент вважав, що МЗ сприяють підвищенню інтересу до навчального матеріалу та полегшують його сприйняття. Це підкреслює потенціал мобільних технологій як інструментів для активізації навчального процесу. Однак для їх успішного впровадження необхідно забезпечити достатнє фінансування для розробки нових україномовних МЗ, залучити викладачів до процесу інтеграції МЗ у навчальні програми та провести навчання для студентів і викладачів з використання мобільних технологій.

Висновки.

1. Результати проведеного дослідження показують, що МЗ відіграють важливу роль у навчальному процесі студентів-фармацевтів, проте їх використання має певні особливості.

2. Студенти активно використовують МЗ, але наявні рішення часто не відповідають їхнім потребам. Відчутна нестача україномовних МЗ, що змушує деяких студентів звертатися до англомовних альтернатив. Проте мовний бар'єр обмежує використання англомовних ресурсів для більшості респондентів.

3. Пріоритетом є створення вітчизняних МЗ, зокрема таких, що можуть поєднувати інтерактивні навчальні матеріали, симулятори, тести, довідкову інформацію та арсенал різних інструментів з навчальних дисциплін для підготовки фахівців за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

4. Подальший розвиток мобільних технологій у фармацевтичній освіті має бути спрямований на формування методичних рекомендацій щодо інтеграції МЗ з освітніми програмами для підготовки студентів-фармацевтів, а також на зростаючу роль науково-педагогічних працівників як мотиваторів до використання МЗ професійного спрямування.

Список літератури

1. Palshkov, K., Shetelya, N., Khlus, N., Vakulyk, I., & Khyzhniak, I. (2024). Impact of mobile apps in higher education: Evidence on learning. *Amazonia Investiga*, 13(74), 115–128. <https://doi.org/10.34069/AI/2024.74.02.10>

2. Silva, R. D., De Araújo, D. C., Dos Santos Menezes, P. W., Neves, E. R., & De Lyra, D. P. (2022). Digital pharmacists: The new wave in pharmacy practice and education. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 44(3), 775–780. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01365-5>
3. Ievtushenko, O. M., & Grynenco, A. M. (2023). Global experience in the application of digital technologies in the process of providing pharmaceutical care (research fragment). *Social Pharmacy in Health Care*, 8(4). <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.273>
4. Alowais, M., Rudd, G., Besa, V., Nazar, H., Shah, T., & Tolley, C. (2024). Digital literacy in undergraduate pharmacy education: A scoping review. *Journal of the American Medical Informatics Association (JAMIA)*, 31(3), 732–745. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocad223>
5. Khoo, B. K. (2019). Mobile applications in higher education: Implications for teaching and learning. *International Journal of Information and Communication Technology Education (IJICTE)*, 15(1), 83–96. <https://doi.org/10.4018/IJICTE.2019010106>
6. Curley, L. E., Wu, Z., & Svirskis, D. (2018). Using technology in pharmacy education: Pharmacy student performance and perspectives when visual aids are integrated into learning. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1062. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01062>
7. Chandran, V. P., Bista, N., Panta, R. K., Adhikari, B., Khanal, G., Poudel, A., Poudel, K. K., Kharel, S., & Poudel, S. (2022). Mobile applications in medical education: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 17(3), e0265927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265927>
8. Mantel-Teeuwisse, A. K., Shah, T., Besa, V., Tolley, C., Alowais, M., Nazar, H., Rudd, G., & Dhaimat, T. (2021). Digital health in pharmacy education: Preparedness and responsiveness of pharmacy programmes. *Education Sciences*, 11(6), 296. <https://doi.org/10.3390/educsci11060296>
9. Du, Y. Q., Cui, S. Y., Zhao, X. L., & Tie, L. (2024). An augmented reality mobile application designed for pharmacology teaching. *Medical Education*, 58(11), 1403. <https://doi.org/10.1111/medu.15501>
10. Sharma, M., & Singh, R. K. (2022). The impact of mobile-learning on pharmacy education during COVID-19 pandemic. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 15(2), 105–112. <https://doi.org/10.5530/ijopp.15.2.19>
11. Bryant, J. E., & Richard, C. A. H. (2017). Pharmacy students' use and perceptions of Apple mobile devices incorporated into a basic health science laboratory. *Currents in Pharmacy Teaching and Learning*, 9(1), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2016.08.044>
12. Ilkic, J., Milosevic Georgiev, A., Lakic, D., & Marinkovic, V. (2023). Exploring experiences of pharmacists and pharmacy students using mHealth apps: A qualitative study of user experience. *International Journal of*

Qualitative Studies on Health and Well-being, 18(1), 2245606.
<https://doi.org/10.1080/17482631.2023.2245606>

13. Ameri, A., Khajouei, R., & Ameri, A. (2020). Acceptance of a mobile-based educational application (LabSafety) by pharmacy students: An application of the UTAUT2 model. *Education and Information Technologies*, 25, 419–435. <https://doi.org/10.1007/s10639-019-09965-5>

14. Wong, J. C., Hekimyan, L., Cruz, F. A., & Brower, T. (2024). Identifying pertinent digital health topics to incorporate into self-care pharmacy education. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*, 12(3), 96. <https://doi.org/10.3390/pharmacy12030096>

15. Nounou, M. I., Hassan, M. H., Alsabahi, B. A., El-Haddad, Y. M., Alsabahi, B. A., & Al-Haddad, Y. M. (2022). Mobile-based augmented reality application in pharmacy schools implemented in pharmaceutical compounding laboratories: Students' benefits and reception. *Pharmacy*, 10(4), 72. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10040072>

16. Park, S. K., Purnell, M. C., Freeman, M. K., Reese, R. V., & Varga, S. (2017). Preference and frequency of mobile phone app use for drug information among student pharmacists. *Journal of Pharmacy Technology*, 33(3), 87–95. <https://doi.org/10.1177/8755122517698164>

УДК 338.5:614.27(477)

АКТУАЛЬНІСТЬ МОНІТОРИНГУ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ – БЛОКБАСТЕРИ У СИСТЕМІ ДЕРЖАВНОГО РЕГУЛЮВАННЯ ЦІНОВОЇ ПОЛІТИКИ

Назаркіна В.М.¹, Немченко А.С.², Ляденко А.В.³

¹ Національний фармацевтичний університет, кафедра соціальної фармації, м. Харків, Україна, e-mail: victory.nazarkina@gmail.com

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра організації та економіки фармації, м. Київ, Україна, e-mail: asnemchenko@ukr.net

³ Національна служба здоров'я України, м. Київ, Україна, e-mail: av2356@ukr.net

У статті обґрунтовано актуальність моніторингу цін на лікарські засоби (ЛЗ) в умовах трансформації системи державного регулювання цінової політики в Україні. На прикладі антикоагулянту Ксарелто, який є одним із лідерів фармацевтичного ринку, проведено аналіз динаміки цін і факторів їх формування. Встановлено, що протягом 2019–2024 рр. ціни зростали під впливом валютних коливань, відсутності конкуренції. Після впровадження Національного каталогу

цін суттєвого зниження вартості ЛЗ не зафіксовано, фінансове навантаження на пацієнтів залишається високим через відсутність реімбурсації. Порівняння з практикою Польщі демонструє, що поява генериків і включення ривароксабану до програм відшкодування підвищує доступність терапії. Отримані результати підкреслюють необхідність подальшого вдосконалення методів зовнішнього та внутрішнього референтного ціноутворення, розширення реімбурсації та стимулювання конкуренції після завершення патентного захисту. Моніторинг цін є дієвим інструментом формування ефективної та економічно обґрунтованої державної політики у сфері фармацевтичного забезпечення.

Ключові слова: лікарські засоби, державне регулювання, ціна, цінова політика, декларування, моніторинг цін.

THE RELEVANCE OF MONITORING PRICES FOR BLOCKBUSTER MEDICINES IN THE SYSTEM OF STATE REGULATION OF PRICING POLICY

Nazarkina V.M.², Nemchenko A.S.¹, Lyadenko A. V.³

¹ National University of Pharmacy, Department of Social Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, e-mail: victory.nazarkina@gmail.com

² Bogomolets National Medical University, Department of Pharmacy Organization and Economics, Kyiv, Ukraine, e-mail: asnemchenko@ukr.net

³ National Health Service of Ukraine, e-mail: av2356@ukr.net

The article substantiates the relevance of monitoring prices for medicines (M) in the context of the transformation of the state regulation of pricing policy in Ukraine. Based on the case study of the anticoagulant Xarelto, which is one of the leaders in the pharmaceutical market, an analysis of price dynamics and factors influencing their formation was conducted. It was found that during 2019–2024, prices increased due to currency fluctuations and lack of competition. After the introduction of the National Price Catalogue, no significant reduction in the cost of medicines has been registered, and the financial burden on patients remains high due to the lack of reimbursement. A comparison with the practice in Poland shows that the emergence of generics and the inclusion of rivaroxaban in reimbursement programmes increases the accessibility of therapy. The results obtained emphasize the need for further improvement of reference pricing mechanisms, expansion of reimbursement, and stimulation of competition after the expiration of patent protection. Price monitoring is an effective tool for forming an efficient and economically sound state policy in the field of pharmaceutical supply.

Key words: medicines, state regulation, price, pricing policy, declaration, price monitoring.

Мета дослідження – дослідження впливу заходів державного регулювання на рівень цін на ліки за результатами моніторингу цін на лікарські засоби - блокбастер Ксарелто.

Матеріали і методи дослідження. У роботі використано системний підхід, аналіз, синтез, моделювання, математико-статистичний, описовий, графічний методи. Інформаційну базу становили показники цін на Ксарелто (Xarelto, діюча речовина — ривароксабан, виробник Bayer) за 2019–2024 рр.,

використано відкриті дані, зафіксовані в аптечних мережах України (tabletki.ua, arteki.ua), дані Державного реєстру ЛЗ, Державного формуляру ЛЗ, Національного переліку ОЛЗ, реєстру задекларованих оптово-відпускних цін (ОВЦ) та Національного каталогу цін на ЛЗ. Дослідження базується на наукових публікаціях, міжнародних та національних нормативних актах.

Результати дослідження. Ксарелто – прямий пероральний антикоагулянт, інгібітор фактора Ха, який застосовується для профілактики та лікування тромбозів, у тому числі при фібриляції передсердь, веноній тромбоемболії та післяопераційних станах. Починаючи з березня 2019 р., Ксарелто® (Bayer AG, Німеччина) є лідером на фармацевтичному ринку України за обсягом продажів у грошовому еквіваленті. Препарат входить до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) і є одним із лідерів у своїй фармакотерапевтичній групі.

Варто зауважити, що через національні особливості нормативно-правового регулювання, зокрема у сфері патентного захисту, оцінки медичних технологій і ціноутворення, мають місце значні відмінності у доступі і доступності оригінальних ЛЗ і генериків, зокрема й ривароксабану. Так, компанія Bayer Intellectual Property GmbH є власником ключових патентів на Xarelto®. Патент US 9,415,053 B2 «Тверда фармацевтична композиція для перорального введення», що діяв до 13.02.2024 р., був пролонгований на 6 міс. до 13.05.2025 р. для використання в педіатричних дослідженнях; патент US 9,539,218 B2 «Профілактика та лікування тромбоемболічних захворювань» діє до 17.02.2034 р. Доречно зазначити, що наприкінці закінчення терміну патентного захисту мали місце судові провадження у різних країнах Європи стосовно порушень прав інтелектуального захисту, відповідно до рішення Європейського патентного відомства було частково продовжено дію патенту до січня 2026 р. Таким чином, майже всі країни ЄС і Велика Британія, Швейцарія, до цього часу не зможуть розпочати випуск ЛЗ на основі ривароксабану (rivaroxaban) як генеричних копій [1].

Аналіз показав, що на ринку Польщі окрім оригінального ЛЗ присутні 10 генеричних копій, які мають різні ціни та умови відшкодування. Це такі препарати як: Віксаргіо (Viatris, США), Бевімлар (Stada, Німеччина), Кардатуксан (Gedeon Richter, Угорщина), Ріксакам (Adamed, Польща), Ксилтесс (Egis, Угорщина), Мібрекс (Polpharma, Польща), Ксанірва (Zentiva, Чехія), Тінбан (Teva, Ізраїль), Рунаплас (Sandoz, Австрія) [2].

Більшість препаратів ривароксабану, зокрема й Ксарелто, відпускаються безоплатно для польських пенсіонерів віком від 75 років, а також можуть відшкодуватися (30 %) у разі лікування тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) та профілактики рецидивуючого тромбозу глибоких вен і ТЕЛА у дорослих, лікування тромбозу глибоких вен у осіб старше 18 років та профілактики рецидивуючого тромбозу глибоких вен або ТЕЛА після гострого тромбозу глибоких вен у осіб старше 18 років. Для препаратів дозуванням 10 мг передбачена одноразова виплата у разі

венозних тромбоемболічних ускладнень у дорослих пацієнтів після планового ендопротезування кульшового суглоба (до 30 днів після процедури) або ендопротезування колінного суглоба (до 14 днів після процедури) – первинна профілактика [2].

Для проведення реферування ЛЗ було розділено на три референтні групи (РГ № 1–3) відповідно до дозування, що дало змогу провести порівняльний аналіз цін на генерики і оригінальні ЛЗ, виходячи з вартості одиниці дозування (таблетки), а також рекомендованої ВООЗ визначеної добової дози (DDD), яка становить 20 мг.

До РГ № 1 (ривароксабан табл. 10 мг) увійшло 8 генериків. Встановлено, що розбіжність цін серед генериків у цій групі становить 213 % (€ 0,3–2,1 за таблетку або € 0,61–1,88 за добову дозу). При цьому вартість оригінального ЛЗ є набагато вищою – вона становить € 2,10 за таблетку або € 4,20 за DDD. найдешевшим препаратом РГ № 1 у розрахунку на добову дозу є Ксилтесс (Egis, Угорщина), табл. 10 мг № 28 (що становить € 8,52 за упаковку). найдорожчий генерик серед препаратів РГ № 1 – Бевімлар (Stada, Німеччина) таблетки № 10 (€ 9,38).

Другу референтну групу РГ № 2 (Ривароксабан табл. в/о 20 мг) утворили 9 торгових найменувань генериків (з урахуванням величини упаковки – 20 ЛЗ). Як показав аналіз, найбільш доступними за ціною є великі упаковки (обсягом 100 таблеток). найдешевшим у цій групі є Бевімлар табл. 20 мг № 100 (Stada, Німеччина) – € 0,33 за таблетку (DDD), що становить € 33,03 за упаковку. найдорожчий генеричний препарат у цій РГ – Рунаплас табл. 20 мг № 14 (Sandoz, Австрія) – € 0,70 за таблетку (DDD), що становить € 9,78 за упаковку. Отже, розбіжність цін у розрахунку на DDD становить 112 %. При цьому вартість оригінального препарату – Ксарелто табл. 20 мг № 14 – у три рази перевищує вартість найдорожчого генерика цієї групи.

До РГ № 3 увійшли 10 торгових найменувань препаратів ривароксабану дозуванням 15 мг (з урахуванням розміру упаковки – 26 ЛЗ). найдешевшим генериком цієї групи є Віксаргіо табл. 15 мг № 42 (Viatris, США) за ціною € 0,37 за 1 таблетку (€ 15,38 за упаковку). найдорожчий генерик – Рунаплас табл. 15 мг № 14 (Sandoz, Австрія) за ціною € 0,54 за 1 таблетку (€ 7,54 за упаковку). Отже, розбіжність цін в групі становить 46 %. Ціна на найдорожчий генерик і оригінальний препарат Ксарелто відрізняється у 4 рази.

Варто зауважити, що ціни на ці ЛЗ залишаються більш стабільними, що пов'язане з особливостями польської моделі ціноутворення. Із 2012 року в Польщі діє модель фіксованих цін і маржі на ЛЗ, вартість яких підлягає відшкодуванню (реімбурсації). Вільне ціноутворення збережене лише для безрецептурних ЛЗ. Законом про реімбурсацію (2012 р.) встановлено фіксовану оптову надбавку у розмірі 5 % від відпускної ціни виробника, що застосовується при реалізації ЛЗ аптекам і лікувальним закладам. Ця норма уніфікувала умови для всіх аптек, скасувала попередню систему максимальних рівнів націнки, заборонила дискримінаційні знижки для

великих аптечних мереж і усунула цінову конкуренцію на рівні дистрибуції, забезпечивши прозорість державного контролю. У 2023 р. уряд переглянув модель, підвищивши оптову маржу до 6 % від ціни виробника. Для уникнення надмірного прибутку дистриб'юторів на високовартісних ЛЗ запроваджено граничні абсолютні надбавки: не більш як 150 злотих (\approx € 33) для ЛЗ, що реалізуються через аптечну мережу; до 2000 злотих (\approx € 444) для ЛЗ, що застосовуються в межах лікарняних програм (зокрема, онкологічних) [3].

Після реформи 2012 року Польща уніфікувала роздрібні ціни на всі ЛЗ, що підлягають відшкодуванню: усі аптеки продають їх за єдиною фіксованою ціною. Це усунуло цінову конкуренцію, коли аптеки могли зменшувати вартість за рахунок власної маржі. Закон заборонив будь-які форми стимулювання продажу (бонуси, подарунки, програми лояльності для рецептурних і реімбурсованих ЛЗ), забезпечивши рівність умов для пацієнтів. Контроль за дотриманням встановлених цін здійснюють МОЗ, Національний фонд здоров'я та фармацевтичні інспектори, а за порушення передбачені значні фінансові санкції. Роздрібна ціна формується за регресивною шкалою націнки. При цьому націнка аптеки обчислюється не з фактичної ціни конкретного бренду, а з базової ціни у групі референтних ЛЗ. Такий підхід забезпечує однаковий рівень прибутку для брендів і генеричних ЛЗ, стимулюючи відпуск дешевших аналогів [3].

У 2023 р. було переглянуто алгоритм розрахунку роздрібних націнок, підвищено їх рівні, щоб підтримати економічну стабільність аптек. Зміни були спрямовані на покращення доступності ліків і фінансову життєздатність аптечної мережі, з урахуванням інфляції та зростання операційних витрат.

Отже, польська модель забезпечує прозорість ціноутворення у всьому ланцюгу постачання, єдині правила для аптек і дистриб'юторів, збалансування інтересів держави, пацієнтів і бізнесу, а також мінімізацію ризику дефіциту ЛЗ. Водночас жорстке регулювання обмежує гнучкість фармацевтичного ринку й може знижувати зацікавленість у дистрибуції малоприбуткових препаратів.

Нами проведено аналіз динаміки цін і доступності оригінального ЛЗ Ксарелто (ривароксабан) на ринку України за 2019–2025 рр. Варто зауважити, що в Україні патентний захист Xarelto® тривав до 15.07.2025 р. (патент на винахід UA 73339 C2 «Заміщені оксазолідинони і їх застосування для запобігання згортанню крові») [1]. Тож мусимо констатувати, що наразі на ринку не зареєстровано жодного генерика. За результатами аналізу Державного реєстру ЛЗ, з діючою речовиною ривароксабан в Україні зареєстрований лише оригінальний препарат Ксарелто (Байер АГ, Німеччина) у формі таблеток 2,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг по 14, 28, 30, 100 таблеток в упаковці [4]. Найпопулярніша форма — таблетки 20 мг № 28, що призначається для тривалої антикоагулянтної терапії.

Аналіз дозволив встановити, що протягом 2019–2024 рр. середня роздрібна ціна на Ксарелто зросла на 35–45 %, що відповідає загальній

динаміці підвищення цін на імпортні оригінальні ЛЗ [5]. Спостерігаються періоди прискорення зростання, обумовлені об'єктивними причинами: 2020–2021 рр. — коливання курсу валют, пандемія COVID-19, підвищений попит на антикоагулянти у схемах лікування COVID; 2022 р. — логістичні проблеми, воєнний стан, обмеження імпорту; 2023–2024 рр. — стабілізація поставок, але поступове подорожчання через інфляційний тиск і зміну митних ставок.

Згідно з постановою КМУ від 12.11.2024 р. № 1296 Ривароксабан (Rivaroxaban) таблетки 15 мг і 20 мг було включено до Нацпереліку ОЛЗ, (розділ X «Лікарські засоби, що впливають на кров») [6]. Отже, з цього моменту ціни на Ксарелто підлягають державному регулюванню шляхом встановлення граничних націнок. Варто зазначити, що на той момент у реєстрі ОВЦ були задекларовані дві цінові позиції на B01AF01 Ривароксабан: Ксарелто® таблетки 2,5 мг № 56 – 1 400,00 грн (наказ МОЗ України від 06.03.2018 р. № 449, € 1 = 35,65 грн) і таблетки 10 мг № 100 – 6 056,00 (наказ МОЗ України від 18.07.2022 р. № 1264, € 1= 31,34 грн) [7, 8].

Аналіз даних національного каталогу цін [9] показав суттєві відмінності у рівні цін на цей ЛЗ (табл. 1).

Отже, як видно з таблиці 1, ціни на препарати ривароксабану, які входять до Нацпереліку ОЛЗ, значно нижчі. При цьому вартість добової дози відрізняється у 3,3–5,1 разів при застосуванні різного дозування ЛЗ, розбіжність цін навіть для таблеток одного дозування залежно від розміру упаковки може становити від 8 % до 46 %.

Таблиця 1 – Результати аналізу даних національного каталогу цін на препарат «Ксарелто таблетки, в/о» (B01AF01 Ривароксабан) Байер АГ, Німеччина

Дозування ЛЗ	К-ть од. в упак.	Ціна за упаковку ЛЗ				Ціна, євро		Курс валюти 1 євро (задекл.)	
		Задекларована, грн	Гранична відпускна (роздрібна)			од. дози (табл.)	1 DDD		
			грн	євро (курс в наказі)	євро, за факт. курсом НБУ**				
15*мг	14	379,50	526,26	11,10	10,85	0,79	47,4171 грн		
	42	1136,76	1445,00	30,47	29,78	0,73			
20*мг	28	766,94	1019,22	21,49	21,01	0,77		0,77	
	100	2454,50	3120,06	65,80	64,30	0,66		0,66	
10 мг	10	524,96	758,30	16,15	15,63	1,62		3,23	46,9637 грн
	100	4100,00	5211,76	110,97	107,41	1,11		2,22	
2,5 мг	56	766,61	1107,37	23,58	22,82	0,42	3,37		

* включені до Нацпереліку ОЛЗ

**курс НБУ станом на жовтень 2025 р. – 48,52 грн

При проведенні моніторингу цін в динаміці нами були визначені показники цін на Ксарелто (середні ціни, індекс цін, показник адекватності платоспроможності) у різні періоди (Т):

- Т-1 (травень 2024 р.) – вільне ціноутворення, без регулювання (курс НБУ 1 євро = 42,3 грн, на той час середня заробітна плата за даними Пенсійного Фонду України (ПФУ) становила 17 178,87 грн, тобто 406,12 євро за курсом НБУ);
- Т-2 (січень 2025 р.) – пік зростання цін на всі ЛЗ, що стало поштовхом для посилення заходів державного регулювання (1 євро = 43,6 грн, середня зарплата – 18 660,32 грн, що становить 428 євро відповідно);
- Т-3 (квітень 2025 р.) – ЛЗ підлягає державному регулюванню (таблетки 15 мг і 20 мг), оскільки включено до Нацпереліку ОЛЗ. На цей момент курс 1 євро = 45,8 грн, середня зарплата – 19856,19 грн, що становить 433,5 євро;
- Т-4 (жовтень 2025 р.) – діє Національний каталог цін (курс євро становить 48,5 грн, середня зарплата – 21190,31 грн, тобто 436,9 євро).

Результати розрахунків представлені в табл. 2.

Таблиця 2 – Аналіз цін та оцінка доступності препарату Ксарелто за 2024 – 2025 рр.

Доза, мг	К-ть уп.	Середня роздр. ціна, грн				Індекс цін, Іц				Адекватність платоспроможності			
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₂ /T ₁	T ₃ /T ₂	T ₄ /T ₃	T ₄ /T ₁	C _{as} T ₁	C _{as} T ₂	C _{as} T ₃	C _{as} T ₄
2,5	56	900,00	1025,00	1000,00	1008,76	1,14	0,98	1,01	1,12	0,22	0,24	0,22	0,20
10	10	670,00	700,00	700,00	641,96	1,04	1,00	0,92	0,96	0,23	0,23	0,21	0,18
10	100	5100,00	5500,00	5100,00	5403,95	1,08	0,93	1,06	1,06	0,18	0,18	0,15	0,15
15	14	480,00	505,00	495,00	635,95	1,05	0,98	1,28	1,32	0,06	0,06	0,05	0,06
15	42	1325,00	1450,00	1400,00	1444,75	1,09	0,97	1,03	1,09	0,06	0,06	0,05	0,05
20	28	900,00	1000,00	1000,00	1009,20	1,11	1,00	1,01	1,12	0,06	0,06	0,05	0,05
20	100	2900,00	3200,00	3020,00	3212,95	1,10	0,94	1,06	1,11	0,05	0,05	0,05	0,05

Проведений аналіз динаміки цін показав, що ціни на Ксарелто у 2024–2025 рр. змінювалися нерівномірно [5, 10]. Індекс цін за весь аналізований період (T₄/T₁) коливався в межах від 0,96 до 1,32, що свідчить про різну реакцію цін на регуляторні зміни залежно від дозування та форми випуску. Найбільше зростання спостерігалось для упаковок по 15 мг (індекс 1,32), найменше — для форми 10 мг (100 таблеток, індекс 1,06). Запровадження у

2025 році державного регулювання цін та Національного каталогу цін (етап Т₃–Т₄) не призвело до суттєвого зниження середніх роздрібних цін. Навпаки, у більшості позицій відбулося незначне підвищення, зумовлене інфляційними процесами та корекцією валютного курсу.

При визначенні показника адекватності платоспроможності C_{as} [11] для забезпечення коректного порівняння нами було розраховано вартість 30-денного курсу терапії рекомендованою ВООЗ дозою, що становить 20 мг на добу. Виключення – таблетки 15 мг – у розрахунках ми виходили з того, що пацієнт вживає 1 таблетку на добу, тобто трохи менше, ніж DDD. Показники середньої заробітної плати визначалися за даними Пенсійного Фонду України у відповідні періоди: Т–1 (травень 2024 р.) – 17 178,87 грн; Т–2 (січень 2025 р.) – 18 660,32 грн; Т–3 (квітень 2025 р.) – 19 856,19 грн; Т–4 (жовтень 2025 р.) – 21 190,31 грн.

Найбільш доступними є ЛЗ, що включені до Нацпереліку ОЛЗ, показник адекватності платоспроможності C_{as} коливається в межах 0,05 – 0,06.

Разом з тим, на рис. 1 наочно видно, що заходи державного регулювання в цілому майже не вплинули на вартість курсу лікування, що коливається від 960 до понад 4300 грн на місяць залежно від дозування та розміру упаковки. Попри включення окремих форм Ксарелто (15 мг і 20 мг) до Національного переліку основних лікарських засобів, препарат не входить до програм реімбурсації, що означає повне фінансове навантаження на пацієнта. Це обмежує доступ до лікування, особливо для хронічних пацієнтів, які потребують тривалого прийому.

Отже, можна стверджувати, що на формування ціни вплинули валютні коливання, імпортозалежність і відсутність генериків, а також регуляторна політика — Ксарелто не підлягав державному регулюванню, оскільки не входив до Нацпереліку. Якщо говорити про ситуацію в цілому, то не варто виключати вплив референтного ціноутворення: орієнтація на середню ціну у країнах Центральної Європи зменшила ціну у середньому на ~12%. Конкурентний тиск стимулював Bayer до помірного зниження ціни для утримання частки ринку, оскільки на ринку з'явилися анонси про генерики ривароксабану (Zentiva, Polpharma) [12].

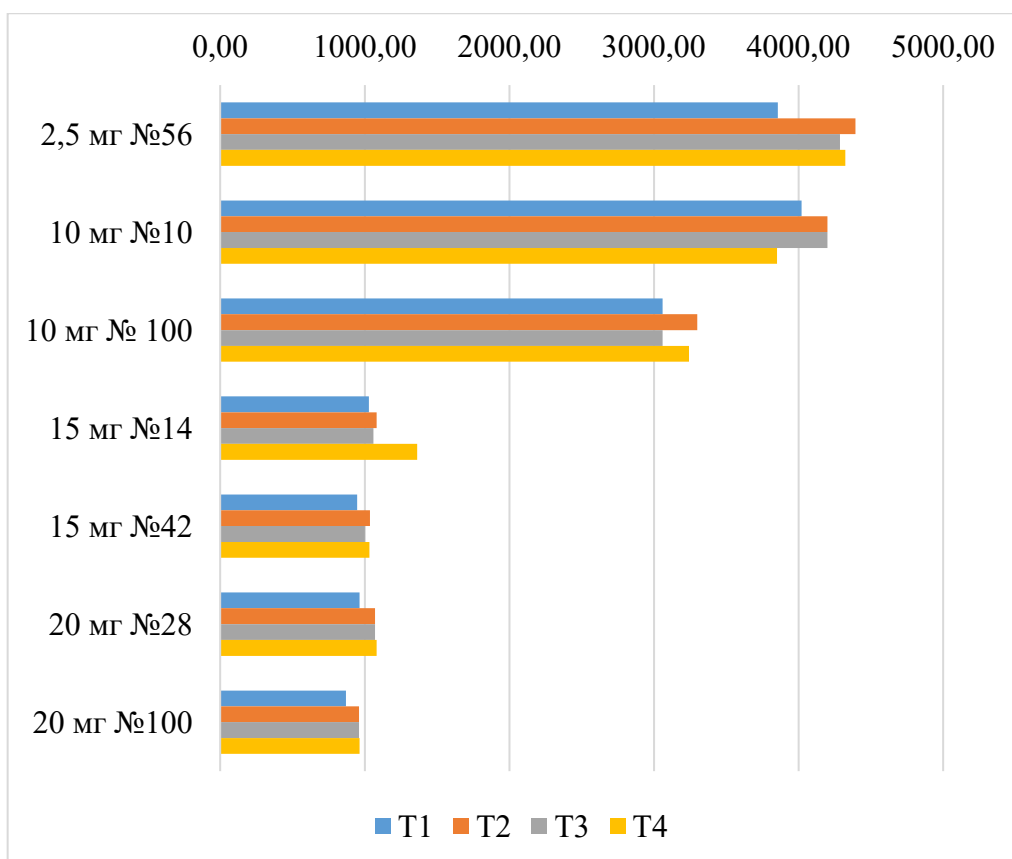


Рисунок 1 – Аналіз динаміки вартості 30-денного курсу лікування препаратом Ксарелто у 2024-2025 рр.

2025 року в Україні набуло чинності Положення про Національний каталог цін на ЛЗ [13]. Каталог замінив застарілу модель декларування цін і став елементом нової системи електронного моніторингу референтних цін [14]. Результати аналізу системи цін на Ксарелто у 2025 р. (за даними tabletki.ua) представлені в табл. 3.

Таблиця 3 – Аналіз системи цін на препарат Ксарелто у 2025 р. (за даними tabletki.ua)

Доза, мг	К-ть в уп.	Роздрібна ціна в аптеках, грн		Вартість добової дози, грн		Середня ціна, грн	Гранична ціна у каталозі, грн	C _{ліq}
		мін	макс	мін	макс			
2,5	56	890,61	1126,90	127,23	160,99	1008,76	1107,37	0,27
10	10	501,00	782,92	100,2	156,58	641,96	758,30	0,56
10	100	4739,90	6068,00	94,80	121,36	5403,95	5211,76	0,28
15	14	445,00	826,90	31,79	59,06	635,95	526,26	0,86
15	42	1222,49	1667,00	29,11	39,69	1444,75	1445,00	0,36
20	28	873,10	1145,30	31,18	40,90	1009,20	1019,22	0,31
20	100	2835,90	3590,00	28,36	35,9	3212,95	3120,06	0,27

Проведений аналіз дозволив виділити ключові особливості нової моделі:

- застосування бази даних референтних цін з урахуванням референтних країн (Польща, Чехія, Литва, Латвія, Словаччина, Румунія, Угорщина);
- щоквартальний перегляд цін із прив'язкою до середньозваженого курсу євро;
- обмеження рівня торговельної надбавки;
- створення е-каталогу, який є відкритим для учасників державних закупівель і аптечних мереж.

Висновки. Державне регулювання цін на ЛЗ в Україні перебуває на етапі трансформації від адміністративно-нормативної до аналітичної, доказово обґрунтованої моделі. Запровадження у 2025 році МОЗ України Національного каталогу цін стало важливим кроком до систематизації підходів до формування вартості, особливо для дороговартісних імпорتنих препаратів, таких як Ксарелто (ривароксабан). Разом з тим, відсутність генеричної конкуренції, повна залежність від імпорتنих поставок та значна валютна складова у ціноутворенні зумовлюють збереження високого рівня роздрібних цін порівняно з обмеженою купівельною спроможністю населення. Впроваджені регуляторні інструменти сприяли прозорості та передбачуваності цінової політики, однак не забезпечили істотного покращення економічної доступності Ксарелто для пацієнтів.

Відсутність механізмів часткового відшкодування вартості (реімбурсації) залишається основним бар'єром для доступу до сучасної антикоагулянтної терапії. Подальший розвиток політики державного регулювання має спиратися на системний моніторинг цін, аналіз ринку та адаптацію кращих міжнародних практик.

Доцільним напрямом подальшого удосконалення є інтеграція оцінки медичних технологій (ОМТ) у процес встановлення граничних та референтних цін. Залучення НТА-аналізу ефективності ривароксабану у співвідношенні «вартість – користь» дозволить формувати справедливу, доказово обґрунтовану ціну, а також сприятиме підвищенню ефективності використання бюджетних ресурсів.

Включення ривароксабану до програм реімбурсації або запровадження переговорних механізмів із виробником може суттєво поліпшити доступність лікування та сприяти реалізації принципу соціальної справедливості у сфері охорони здоров'я населення.

Список літератури

1. Кодинець А.О., Дорошенко О.Ф., Волинець І.П., Дорожко Г.К., Петренко В.О., Білецький В.В. (2023). Додаткова охорона прав інтелектуальної власності на лікарські засоби. *Медичні перспективи*, 28(3), 180-189 DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.289223>
2. Indeks24.pl. Inteligentna wyszukiwarka leków <https://indeks24.pl/leki/xarelto-tabl-powl-20-mg-28-szt,22252>
3. Коваль І. (2025,02,21) Ліки у Польщі: як формується ціна? *the Pharma Media*. <https://thepharma.media/uk/business/37452-liki-u-polshhi-yak-formujetsya-cina-21022025>
4. Державний реєстр лікарських засобів <http://www.drlz.com.ua/>
5. Онлайн платформа Tabletki.ua <https://tabletki.ua/>
6. Про внесення змін до Національного переліку основних лікарських засобів : постанова КМУ від 12.11.2024 р. № 1296 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1296-2024-%D0%BF#Text>
7. Наказ МОЗ України від 03.01.2025 № 23 "Про декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 01 січня 2025 року" <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-03-01-2025-23-pro-deklaruvannya-zmini-optovo-vidpusknihi-cin-na-likarski-zasobi-standom-na-01-sichnya-2025-roku>
8. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск сімнадцятий. Київ 2025. https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf
9. Національний каталог цін. *МОЗ України*. <https://moz.gov.ua/uk/nacionalnij-katalog-cin>
10. Аптеки.ua <https://apteki.ua/>
11. Назаркіна В. М., Немченко А. С., Косяченко К. Л., Бабенко М. М. (2022) Методологія ціноутворення на лікарські засоби в системі охорони здоров'я. Київ : Фармацевт Практик.
12. Generic Xarelto Availability <https://www.drugs.com/availability/generic-xarelto.html>
13. Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби : постанова КМУ від 4.04.2025 р. № 439 <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/439-2025-%D0%BF#Text>
14. Національний каталог цін на ліки створено — що зміниться. *the Pharma Media*. <https://thepharma.media/uk/business/40139-nacionalnii-katalog-cin-na-liki-stvoreno-shho-zminitsya-10112025>

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СИНТЕЗ АМІНОКИСЛОТ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИКИ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД МЕТОДІВ ТА ПРОДУЦЕНТІВ

Журомський Є.О.¹, Франчук Є.Р.², Александрович Д.О.³, Зброцький А.О.⁴

¹ Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”, кафедра біотехніки та інженерії, м Київ, Україна, e-mail: yevheniizhuromskyi@gmail.com

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка, кафедра молекулярної біотехнології та біоінформатики, м Київ, Україна, e-mail: franchukye@gmail.com

³ Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, кафедра мікробіології, вірусології та бактеріології, м Одеса, Україна, e-mail: dmitriialeksandrovech3@gmail.com

⁴ Львівський національний університет імені Івана Франка, кафедра біохімії, м Львів, Україна, e-mail: zbrotski@tuta.io

Мета. Здійснити систематичний аналіз наукової літератури щодо розвитку уявлень про амінокислоти та порівняти підходи до їх синтезу, з особливим акцентом на мікробіологічні методи як домінуючу сучасну технологію виробництва амінокислот у біотехнологічній промисловості. **Методи.** У дослідженні використано комплекс методів, що дозволяють всебічно охарактеризувати предмет розгляду в межах систематичного огляду літератури. Зокрема, здійснено систематичний пошук наукових джерел за релевантними ключовими словами у провідних академічних базах даних, таких як Google Scholar, IntechOpen, Nature Briefing, PubMed/MEDLINE, ResearchGate, Scopus, Semantic Scholar, SpringerLink та Web of Science. Відбір літератури проведено відповідно до методології PRISMA, що забезпечує структурованість, прозорість і відтворюваність аналізу. Для аналітичної обробки відібраних публікацій застосовано тематичне кодування за основними напрямками дослідження: (1) історичне формування уявлень про амінокислоти, (2) хімічні методи їх синтезу, (3) мікробіологічні підходи до виробництва, (4) сучасні стратегії біоінженерії продуцентів. На основі відібраних джерел здійснено аналітичне узагальнення змісту з виокремленням повторюваних концепцій, технологічних рішень і дослідницьких трендів. Додатково проведено функціонально-технологічну класифікацію мікроорганізмів-продуцентів амінокислот та систематизацію біоінженерних підходів, що стосуються оптимізації штамів і розвитку синтетичної біології в контексті отримання амінокислот як кінцевого біотехнологічного продукту. **Результати.** Встановлено, що всі 15 розглянутих амінокислот отримують біотехнологічними методами, переважно з використанням бактерій таких видів, як *Corynebacterium glutamicum* та *Escherichia coli*. Ця галузь є висококонкурентною на світовому ринку, і економіка процесів має першочергове значення. **Сфера застосування результатів.** Результати цього систематичного огляду можуть бути використані в кількох взаємопов'язаних напрямках. Насамперед він становить методологічну базу для подальших оглядових і прикладних досліджень у галузі біотехнології амінокислот. Зібрані та

структуровані дані можуть бути корисними для оптимізації біопроцесів у промисловому виробництві амінокислот, зокрема з метою переходу до сталих, екологічно обґрунтованих технологій, орієнтованих на отримання високоякісних L-форм. Крім того, систематизовані підходи й класифікації можуть бути інтегровані в навчальні програми з підготовки фахівців у галузях біотехнології, мікробіології, промислової біохімії та інженерії біопроцесів. Результати також мають окрему цінність для стратегічного планування в сфері індустріальної мікробіології, а також для метагеномного скринінгу та ідентифікації нових штамів-продуцентів із покращеними характеристиками. Таким чином, цей огляд може бути використаний як аналітичний інструмент для наукової, освітньої та виробничої спільнот, що працюють у сфері біосинтезу амінокислот.

Ключові слова: біотехнологія, мікроорганізми, амінокислоти, хімічний синтез, мікробіологічний синтез, фармацевтична промисловість, дієтичні добавки.

MICROBIOLOGICAL SYNTHESIS OF AMINO ACIDS FOR PHARMACEUTICALS: A SYSTEMATIC REVIEW OF METHODS AND PRODUCERS

Zhuromskyi Y.O.¹, Franchuk Y.R.², Aleksandrovych D.O.³, Zbrotskyi A.O.⁴

¹ National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Department of Biotechnics and Engineering, Kyiv, Ukraine, e-mail: yevheniizhuromskyi@gmail.com

² Taras Shevchenko National University of Kyiv, Department of Molecular Biotechnology and Bioinformatics, Kyiv, Ukraine, e-mail: franchukye@gmail.com

³ Odessa I.I. Mechnikov National University, Department of Microbiology, Virology and Bacteriology, Odessa, Ukraine, e-mail: dmitriialeksandrovech3@gmail.com

⁴ Ivan Franko National University of Lviv, Department of Biochemistry, Lviv, Ukraine, e-mail: 3brotski@tuta.io

Purpose. To conduct a systematic analysis of the scientific literature on the development of ideas about amino acids and compare approaches to their synthesis, with a special emphasis on microbiological methods as the dominant modern technology for the production of amino acids in the biotechnology industry. **Methods.** The study uses a set of methods that allow for a comprehensive characterisation of the subject matter within the framework of a systematic literature review. In particular, a systematic search of scientific sources using relevant keywords in leading academic databases such as Google Scholar, IntechOpen, Nature Briefing, PubMed/MEDLINE, ResearchGate, Scopus, Semantic Scholar, SpringerLink and Web of Science was carried out. The literature was selected in accordance with the PRISMA methodology, which ensures structured, transparent and reproducible analysis. For the analytical processing of the selected publications, thematic coding was applied in the main areas of research: (1) historical formation of ideas about amino acids, (2) chemical methods of their synthesis, (3) microbiological approaches to production, (4) modern strategies of bioengineering of producers. On the basis of the selected sources, the article provides an analytical summary of the content, highlighting

recurring concepts, technological solutions and research trends. Additionally, the functional and technological classification of microorganisms producing amino acids and the systematisation of bioengineering approaches related to strain optimisation and the development of synthetic biology in the context of obtaining amino acids as a final biotechnological product were carried out. Results. It has been determined that all 15 amino acids considered in this study are produced using biotechnological methods, predominantly employing bacterial species like *Corynebacterium glutamicum* and *Escherichia coli*. This field is highly competitive in the global market, where process economics are of paramount importance. Scope of results. The results of this systematic review can be used in several interrelated ways. First of all, it provides a methodological basis for further review and applied research in the field of amino acid biotechnology. The collected and structured data can be useful for optimising bioprocesses in the industrial production of amino acids, in particular, for the transition to sustainable, environmentally sound technologies focused on the production of high-quality L-forms. In addition, systematic approaches and classifications can be integrated into training programmes for specialists in biotechnology, microbiology, industrial biochemistry and bioprocess engineering. The results are also of particular value for strategic planning in the field of industrial microbiology, as well as for metagenomic screening and identification of new producer strains with improved characteristics. Thus, this review can be used as an analytical tool for the scientific, educational and industrial communities working in the field of amino acid biosynthesis.

Key words: biotechnology, microorganisms, amino acids, chemical synthesis, microbiological synthesis, pharmaceutical industry, dietary supplements.

Протягом XIX ст. – у першій половині XX ст. вченими було відкрито багато амінокислот, дослідження яких триває й досі. Спочатку вдалося виділити лише декілька з них як продукти гідролізу білків, але з часом їх було ізольовано все більше, і на сьогодні відомо щонайменше 20 протеїногенних амінокислот. Перша амінокислота, цистеїн, була ізольована Вільямом Гайдом Волластоном у 1810 р. із каменів сечового міхура, а в 1899 р. Карл Аксель Мьорнер довів її білкове походження. У 1819 р. Жозеф Луї Пруст уперше виділив лейцин із сиру, а вже в 1820 р. Анрі Браконно застосував кислотний гідроліз для отримання лейцину зі скелетних м'язів і вовни й одночасно виділив гліцин із желатину. Аспарагінову кислоту в 1827 р. відкрив Огюст-Артур Пліссон, обробивши аспарагін (виділений у 1806 р. Вокеленом і Робіке) гідроксидом свинцю й осадивши її солі. Тирозин уперше описав Юстус фон Лібіх у 1846 р. під час дослідження лужного розкладу білків, а в 1849 р. його асистент Ф. Бопп детально вивчив добування тирозину з казеїну, фібрину та сироваткового альбуміну. Аланін у 1850 р. отримав Адольф Штрекер методом ціаногідрину Уреха, а в 1888 р. Теодор Вейль виділив його з гідролізату шовкового фіброїну. Валін уперше ізолював Євген фон Горуп-Безанец у 1856 р. із підшлункової залози, а в 1901 р. Герман Фішер добув його з казеїну і розщепив на оптичні ізомери. Аспарагін як амід сукцинамінової кислоти описав Адольф Кольбе в 1862 році. Серин уперше виявив Еміль Крамер у 1865 р. у сирому шовку, а глутамінову кислоту в 1866 р. виділив Карл Ріттгаузен із пшеничної клейковини. Фенілаланін відкрили в 1879–1881 рр. Ернст Шульце й Йоганн Барб'єрі в проростках люпину, а в 1883 р. Шульце й Еміль Босхард виділили

глутамін із соку цукрових буряків. Аргінін уперше виділив Шульце в 1886 р. із зародкових бруньок люпину, а в 1895 р. Свен Густав Хедін показав його в рогах тварин. Лізин гідролізом казеїну в 1889 р. добув Фердинанд Дрекзель. Гістидин незалежно відкрили 1896 р. Людвіг Коссель і Свен Гедін із протаміну лосося. Пролін уперше отримав Ріхард Вільштеттер у 1900 р. під час вивчення карбоксильної групи в гірчинової кислоті, а в 1901 р. Герман Фішер виділив його з розщепленого казеїну. Триптофан у 1901 р. добули Фредерік Хопкінс і Сідні Коул із казеїну. Ізолейцин виділив у 1903 р. Фелікс Ерліх із бурякової меляси, метіонін описав Джон Мюллер у 1922 р. серед продуктів гідролізу казеїну, а останню з амінокислот – треонін у 1935 р. ідентифікував і виділив Вільям Роуз із гідролізату фібрилярного білка [1].

В організмі людини амінокислоти відіграють ключову роль у клітинній сигналізації, гомеостазі, експресії генів, синтезі гормонів, фосфорилуванні білків; вони мають антиоксидантні властивості, а також є ключовими попередниками у синтезі низькомолекулярних азотистих сполук. Існування амінокислот та їх метаболітів, таких як глутатіон, поліаміни, таурин, серотонін і гормони щитоподібної залози, у фізіологічній нормі є важливим для нормального функціонування організму. Сьогодні амінокислоти використовуються як кормові добавки для тварин, підсилювачі смаку, а також як компоненти дієтичних добавок, косметичних і лікарських засобів. Понад 80 років тому з'явилися перші публікації присвячені темі використання амінокислот у дієтичних добавках і лікарських засобах. У 1950 році на японському ринку з'явився перший продукт із використанням розчину α -амінокислот, виготовлений з білка казеїну, а вже у 1959 році в Японії був випущений розчин α -амінокислот, виготовлений з оптично чистої L-форми. Протягом 1950–1970 рр. більшість розчинів, що містять велику кількість α -амінокислот, розроблялися для дієтичних добавок. Амінокислоти відіграють важливу роль у розробці сучасних лікарських засобів. Починаючи з 1990-х років і до сьогодні розробляються α -амінокислотні розчини, призначені для лікування захворювань, наприклад, гепаторенального синдрому. На сьогодні в Японії дозволено до використання близько 1300 видів лікарських засобів, серед яких 81 вид містить α -амінокислоти, хоча деякі з них складаються з парентеральної рідини з α -амінокислотами та препаратів пептидного типу, до яких відносяться інгібітори рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту. Із них 30 видів препаратів виготовлено з природних або синтетичних амінокислот, тоді як 51 вид – із похідних амінокислот. Усі ці препарати були розроблені за останні 60 років. Різні амінокислоти використовуються для детоксикації аміаку в крові при захворюваннях печінки, при лікуванні серцевої недостатності, виразкової хвороби, чоловічого безпліддя та ін. Амінокислотні сполуки, такі як D-фенілгліцин і D-p-гідроксифенілгліцин сприяють підвищенню стабільності, всмоктуваності та ефективності багатьох лікарських засобів, зокрема антибіотиків, наприклад, певних видів пеніциліну і цефалоспоринів.

Останніми роками амінокислотні каркаси все частіше використовуються у розробці противірусних і протипухлинних препаратів [2–4].

За даними міжнародної організації, що займається дослідженням ринку та консалтингом – Precedence Research, у 2025 році обсяг світового ринку амінокислот становив 33 720 000 000 доларів США, і до 2034 року очікується, що він зросте до 69 110 000 000 доларів США, із середньорічним темпом зростання 8,3% у період з 2025 по 2034 рік. Крім того, існує значний комерційний інтерес у пошуку нових застосувань амінокислот [5].

На сьогодні існують різні методи виробництва амінокислот, серед яких найпоширенішими є хімічний синтез і мікробіологічний синтез. Наприклад, D,L-метіонін виробляється шляхом хімічного синтезу в обсязі 850 000 тонн на рік. За кількістю тонн амінокислот, що виробляються щорічно шляхом мікробного синтезу, L-глутамат є найважливішою амінокислотою з обсягом виробництва 3 300 000 тонн на рік, за ним слідує L-лізин – 2 200 000 тонн на рік. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2017 році 91% усіх передчасних смертей серед людей віком до 70 років в Україні були спричинені неінфекційними захворюваннями. Після початку повномасштабної війни в Україні ситуація тільки загострилася, адже в багатьох регіонах погіршився доступ до медичної допомоги та медикаментів, люди змушені залишати свої домівки, багато хто має фінансові труднощі тощо. Так, відповідно до результатів аналізу ситуації в сфері громадського здоров'я в Україні, проведеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я у березні та квітні 2022 року, неінфекційні захворювання є одним із основних ризиків для здоров'я людей. З урахуванням цієї кількості неінфекційних захворювань та зростаючої кількості інфекційних захворювань серед населення, використання амінокислот, отриманих шляхом мікробного синтезу, може стати ключовим у процесі фармацевтичної розробки лікарських засобів, зокрема через його екологічну безпечність у порівнянні з хімічним синтезом. Крім того, зростає науковий інтерес і кількість публікацій, пов'язаних із використанням амінокислот як компонентів лікарських засобів, що також доводить актуальність теми огляду літератури [6–8].

Мета дослідження: розгляд методів виробництва амінокислот, що використовуються як компоненти лікарських засобів у фармацевтичній промисловості, та узагальнення недоліків і переваг біотехнологічних методів, що застосовуються для промислового виробництва амінокислот.

Матеріали і методи дослідження. Використовували аналітичні методи, а також методи причинно-наслідкового аналізу, літературний пошук здійснювався за допомогою відкритих баз даних Google Scholar, IntechOpen, Nature Briefing, PubMed/MEDLINE, ResearchGate, Scopus, Semantic Scholar, SpringerLink та Web of Science, а також шляхом пошуку в мережі «Інтернет» за заздалегідь визначеними ключовими словами.

Результати дослідження. Виробництво амінокислот шляхом хімічного синтезу почалося у першій половині XIX ст. і триває до сьогодні. Історично хімічний синтез був класичним шляхом отримання хіральних

амінокислот, таких як рацемічна суміш D,L-метіоніну чи D,L-аланіну, або ахіральних амінокислот, таких як гліцин. У 1850 році німецький хімік Адольф Фрідріх Людвіг Штрекер описав серію хімічних реакцій, яка стала відомою як синтез Штрекера, де амінокислота синтезується з альдегіду або кетону. Процес включає альдольну конденсацію з хлоридом амонію в присутності ціаніду калію з утворенням α -аміонітрилу, який потім гідролізується для отримання необхідної амінокислоти. Оригінальна реакція Штрекера, також відома як синтез Штрекера, поєднує ацетальдегід, аміак і синильну кислоту з подальшим гідролізом для отримання аланіну. У традиційному синтезі Адольфа Штрекера, запропонованому у 1850 році, утворюються рацемічні α -аміонітрили, але з того часу було розроблено кілька протоколів із застосуванням асиметричних каталізаторів або допоміжних речовин. Прикладом сучасного використання синтезу Штрекера є промисловий хімічний синтез похідного L-валіну з 3-метил-2-бутанону. Найпоширенішим промисловим хімічним процесом для виробництва рацемічних амінокислот є так звана реакція Бюхерера-Бергса, яка є варіантом синтезу Штрекера [4].

Відомо, що хімічний синтез може виробляти лише рацемічні форми амінокислот, а для отримання біологічно активної L-форми необхідний додатковий етап, пов'язаний з використанням іммобілізованого ферменту – аміноацилази, що виробляється *Aspergillus niger*. Через високі виробничі витрати на цей додатковий етап дуже мало амінокислот (гліцин, метіонін) вигідно виробляти шляхом хімічного синтезу. Хімічний синтез наразі використовується лише для виробництва аланіну, гліцину, метіоніну, фенілаланіну, треоніну, триптофану та валіну [4].

Амінокислоти почали використовувати в медицині наприкінці 1960-х років, головним чином завдяки роботі вченого Стенлі Джона Дудріка, який досліджував їхню роль у метаболізмі та вперше застосував їх у парентеральному харчуванні [2–7].

Виробництво амінокислот шляхом мікробного синтезу почалося у першій половині XX ст. і триває до сьогодні. Організовані дослідження мікробіологічного синтезу амінокислот, ймовірно, розпочалися наприкінці 1940-х років, а до кінця 1950-х років деякі амінокислоти вже вироблялися з використанням мікроорганізмів. Перша згадка про впровадження мікробного синтезу у промислове виробництво амінокислот була зроблена японськими дослідниками під керівництвом С. Кіношита з Kyowa Hakko Bio Co., Ltd у 1957 році. Вони відзначили відкриття *Corynebacterium glutamicum* – ґрунтових бактерій з унікальною здатністю продукувати значну кількість L-глутаміну з цукру та аміаку. Кілька років по тому гомосерин-ауксотрофний мутант *C. glutamicum* продукував велику кількість L-лізину шляхом мікробіологічного синтезу. Інші амінокислоти, що продукуються *Corynebacterium*, включають L-валін, L-ізолейцин, L-треонін, L-аспарагінову кислоту та L-аланін. Амінокислоти L-фенілаланін, L-треонін і L-цистеїн можна отримати шляхом мікробного синтезу зі штамів *Escherichia coli*. Інші види, які використовуються у виробництві

амінокислот: *Brevibacterium spp.* (*B. divaricartum*; *B. alanicum*), *Microbacterium spp.* (*M. flavum var. glutamicum*), *Arthrobacter spp.* (*A. globiformis*; *A. aminofaciens*) тощо. Коринеформні бактерії відіграли ключову роль у розвитку промисловості ферментації амінокислот. *C. crenatum* і *C. pekinense*, а також *C. glutamicum* використовуються у виробництві амінокислот у Китаї. Покращення штамів в основному здійснювалося за допомогою ітераційного процесу мутагенезу та скринінгу. Однак цими методами важко збільшити продуктивність, тому для поліпшення штамів застосовують генетичну та метаболічну інженерію. Біотехнологічні виробничі процеси використовуються у промисловому виробництві амінокислот вже майже 60 років. Із розвитком технології рекомбінантних ДНК можливості біотехнології значно розширилися. У 1973 році американські вчені Стенлі Норман Коен і Герберт Бойер розробили метод перенесення гена з одного організму в інший, започаткувавши тим самим технологію рекомбінантної ДНК. Можливості цих технічних прийомів, які вперше були розроблені в лабораторних умовах, незабаром виявилися ефективними для застосування у промислових масштабах. Технологія рекомбінантних ДНК дозволяє отримувати у великих кількостях цінні низькомолекулярні речовини та макромолекули, які у природних умовах синтезуються в незначних кількостях або зовсім не продукуються. Синтетики – штучно створені мікроорганізми або модифіковані природні штами, що мають підвищену здатність до синтезу певних амінокислот. Надсинтетики – наступний крок розвитку, де організми здатні не тільки виробляти більші кількості амінокислот, але й синтезувати амінокислоти, які зазвичай вони не продукують у природних умовах. Важливою особливістю цієї технології є можливість інженерії метаболічних шляхів, що підвищує ефективність синтезу і знижує вартість виробництва. Одним із перших успішних прикладів був мікроорганізм *Escherichia coli*, модифікований для виробництва L-треоніну та L-фенілаланіну. Інші види, такі як *Corynebacterium glutamicum*, були модифіковані для ефективного виробництва амінокислот, таких як L-лізин, L-валін та L-ізолейцин. За допомогою рекомбінантних методів мікроорганізми також використовуються для виробництва амінокислот, які мають високу комерційну цінність. Завдяки технології рекомбінантних ДНК було досягнуто значного зростання ефективності виробництва амінокислот. Цей підхід дозволяє отримувати продукти в набагато більшій кількості, ніж за допомогою традиційних методів ферментації. Наприклад, модифіковані штами *C. glutamicum* дозволяють отримувати у 10 разів більше амінокислот у порівнянні з їх природними аналогами [8–10].

Зростаючий попит на амінокислоти охоплює ринки кормів для тварин, здорового харчування, фармацевтичних прекурсорів, дієтичних добавок, штучних підсолоджувачів і косметики. Деякі компанії є основними гравцями у галузі виробництва амінокислот. Серед них Ajinomoto Co., Inc., Archer Daniels Midland Co. (ADM), Cargill Inc., Daesang Corporation, Evonik Industries AG, Kyowa Hakko Bio Co., Ltd., Nippon Soda Co., Ltd., Prinova U.S.

LLC, Royal DSM (Dutch State Mines), Resonac Holdings Corporation і Zhejiang Chemicals Import & Export Corporation. Невеликими учасниками є Iris Biotech GmbH, Nanjing Liang Chemical Co., Ltd., Sunrise Nutrachem Group Co., Ltd., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Novus International, Inc., AnaSpec Inc., CJ CheilJedang Corp. і Adisseo France S.A.S. В Україні ринок амінокислот представлений переважно імпортованою сировиною, оскільки внутрішнє виробництво амінокислот обмежене. Українські компанії переважно спеціалізуються на переробці та дистрибуції, а не на виробництві амінокислот. Сировина імпортується здебільшого з Китаю та країн Європейського Союзу [8–10].

У таблиці 1 представлено результати мета-аналізу, зокрема, які саме амінокислоти отримують у наш час за допомогою мікроорганізмів.

Таблиця 1 – Світове виробництво амінокислот шляхом мікробного синтезу

Назва амінокислоти	Тонн на рік	Промислові продуценти	Використання у фармацевтичній промисловості
L-аланін	500	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для набору м'язової маси та підвищення фізичної працездатності.
L-аргінін	1 500	<i>B. flavum</i> ; <i>C. crenatum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт стоматологічних засобів (наприклад, зубних паст), що забезпечує ефективне полегшення болю при чутливих зубах завдяки відкладенню мінералу, подібного до дентину. Інгредієнт дієтичних добавок.
L-валін	2 000	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для бодібілдерів. Додаткові дози часто використовуються для корекції дефіциту в організмі алкозалежних і наркозалежних.
L-гістидин	500	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i>	Інгредієнт дієтичних добавок від передменструального болю, спазмолітиків, протизапальних засобів тощо.
L-глутамін	3 000	<i>B. subtilis</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для росту м'язів у бодібілдингу. Парентеральне харчування глутаміном скорочує післяопераційний період.
L-глутамінова кислота	3 300 000	<i>B. licheniformis</i> ; <i>B. subtilis</i> ; <i>C. glutamicum</i>	Глутамінова кислота відіграє важливу роль у метаболізмі мозку, тому різні аналоги цієї амінокислоти застосовуються при лікуванні різних неврологічних захворювань.
L-ізолейцин	3 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для спортсменів та бодібілдерів для підвищення рівня енергії та відновлення м'язів після інтенсивних тренувань або інших фізичних навантажень.
L-лейцин	3 000	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для росту та підтримки м'язів. Найважливіша амінокислота для побудови м'язів.

L-лізин	2 200 000	<i>B. methanolicus</i> ; <i>C. glutamicum</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для забезпечення адекватного засвоєння кальцію та утворення колагену для кісток, хрящів і сполучної тканини. Лікування застуди.
L-пролін	500	<i>B. flavum</i> ; <i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Використовується як осмопротектор у фармацевтичній промисловості. Стабілізатор у багатьох фармацевтичних препаратах імуноглобулінів для внутрішньовенного введення. Інгредієнт дієтичних добавок із міорелаксуючим ефектом, рекомендований для вживання під час тривалих тренувань на витривалість.
L-серин	400	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для лікування синдрому хронічної втоми, зміцнення та покращення психічного здоров'я. Інгредієнт лікарських засобів (переливання амінокислот).
L-тирозин	200	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Використовується в білкових добавках для лікування фенілкетонурії, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ), нарколепсії, синдрому хронічної втоми тощо. Попередник меланіну. Використовується для виробництва L-ДОФА.
L-треонін	330 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>S. marcescens</i>	L-треонін використовується в сільському господарстві, фармацевтичній та косметичній промисловості.
L-триптофан	14 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Інгредієнт дієтичних добавок для покращення сну, боротьби з депресією, передменструальним синдромом, який називається передменструальним дисфоричним розладом (ПМДР), відмови від куріння, лікування бруксизму, синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) тощо.
L-фенілаланін	30 000	<i>C. glutamicum</i> ; <i>E. coli</i>	Використовується як дієтична або кормова добавка. Основний попит на нього (70%) зумовлений тим, що він є складовою низькокалорійного підсолоджувача аспартаму.

Висновки.

1. Біотехнологічні методи широко застосовуються у виробництві протеїногенних амінокислот. Встановлено, що всі 15 розглянутих амінокислот отримують біотехнологічними методами, переважно з використанням бактерій таких видів, як *Corynebacterium glutamicum* та *Escherichia coli*.

2. Мікробіологічний синтез амінокислот є економічно та екологічно обґрунтованим підходом до їх отримання у промислових масштабах. Його розвиток є логічним етапом еволюції технологій виробництва амінокислот як ключових сполук для біоекономіки. Незважаючи на те, що деякі амінокислоти не можуть бути економічно ефективно вироблені мікробіологічними методами, біотехнології відіграють значну роль у виробництві протеїногенних амінокислот.

3. Сучасні біотехнології, як-от генна та метаболічна інженерія, застосовуються для підвищення продуктивності шляхом покращення штамів мікроорганізмів. Проводяться дослідження з метою вдосконалення біотехнологічних методів за допомогою оптимізації умов культивування, мутації, технології рекомбінантної ДНК тощо.

4. Ці технології відіграють центральну роль у виробництві L-амінокислот, які використовуються як інгредієнти у фармацевтичній промисловості та сприяють постійному зростанню ринку амінокислот.

5. Мікробний синтез – не альтернатива, а наступний еволюційний крок.

Список літератури

1. Berryman, C. E. (2023). Amino acid intake and conformance with the dietary reference intakes in the United States: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2018. *The Journal of Nutrition*, 153(3), 749–759. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.01.012>

2. Dudrick, S. J. (2023). Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *50 landmark papers every pediatric surgeon should know* (pp. 131–133). <https://doi.org/10.1201/b23252-44>

3. Ferrando, A. A. (2023). International society of sports nutrition position stand: Effects of essential amino acid supplementation on exercise and performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 20(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2263409>

4. Golladay, G. J. (2023). Nutritional optimization with amino acid supplementation aids recovery after total knee arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 105(5), e16. <https://doi.org/10.2106/jbjs.22.01357>

5. Hao, Y. (2024). Microbial production of branched chain amino acids: Advances and perspectives. *Bioresource Technology*, 397, 130502. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2024.130502>

6. Inui, M., & Toyoda, K. (Eds.). (2020). *Corynebacterium glutamicum*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-39267-3>

7. Precedence Research. (2024). *Amino acids market size, trends, growth, report 2024 to 2033*. <https://www.precedenceresearch.com/amino-acids-market>

8. Rehman, S., Ali, R., Zhang, H., Zafar, M., & Wang, M. (2023). Research progress in the role and mechanism of Leucine in regulating animal growth and development. *Frontiers in Physiology*, 14, 1252089. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1252089>

9. ReliefWeb. (2022). *Ukraine: Public health situation analysis (PHSA) - Long-form (Last Update: April 2022) [EN/UK]*. <https://reliefweb.int/report/ukraine/ukraine-public-health-situation-analysis-phsa-long-form-last-update-april-2022>

10. Tsuge, Y., & Matsuzawa, H. (2021). Recent progress in production of amino acid-derived chemicals using *Corynebacterium glutamicum*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 37, 49. <https://doi.org/10.1007/s11274-021-03007-4>

ОСОБЛИВОСТІ СТВОРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ БІОПРОДУКЦІЇ ДЛЯ ОЗДОРОВЛЕННЯ ТА ОМОЛОДЖЕННЯ

Лужецький Т.Б.¹, Швед О.В.¹, Федорова О.В.¹, Вічко О.І.², Лубенець В.І.¹

¹ Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: olha.v.shved@lpnu.ua

² Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя, кафедра харчової біотехнології і хімії, м. Тернопіль, Україна, e-mail: o_vichko_te@tntu.edu.ua

У статті розглядаються особливості засобів покращення харчування, оздоровлення та омолодження. Показано, що Законодавство України щодо визначення, складу і властивостей дієтичних добавок, вимог до регулювання обігу дієтичних добавок та спеціалізованих харчових продуктів, було оновлене законом № 4122-IX від 05.12.2024 р. (набрав чинності 27.09.2025р.). Досліджувалися з врахуванням вимог до харчових продуктів типу дієтичних добавок з вмістом біологічно активних інгредієнтів рослинного та тваринного походження, а саме фітоекстрактів солодки (*Glycyrrhiza glabra*) та чебрецю (*Thymus vulgaris*), пробіотиків на основі молочнокислих *Lactobacillus*, а також слиз равликів *Achatina fulica standart* та полінуклеотиди та сенолітичні комплекси, що активують процеси клітинного оновлення та детоксикації.

Ключові слова: фармацевтика, косметологія, біотехнологія, дієтичні добавки, парафармацевтика, космецевтика, оздоровлення, омолодження.

FEATURES OF CREATION AND APPLICATION OF BIOPRODUCTS FOR HEALTH AND REJUVENATION

Luzhetskyi T.B.¹, Shved O.V.¹, Fedorova O.V.¹, Vichko O.I.², Lubenets V.I.¹

¹ Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biological Compounds, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine, e-mail: olha.v.shved@lpnu.ua

² Ternopil Ivan Puluj National Technical University, Department of Food Biotechnology and Chemistry, Ternopil, Kyiv, Ukraine, e-mail: o_vichko_te@tntu.edu.ua

The article discusses the features of means of improving nutrition, health and rejuvenation. It is shown that the Legislation of Ukraine on the definition, composition and properties of dietary supplements, requirements for regulating the circulation of dietary supplements and specialized food products, was updated by Law No. 4122-IX

dated 05.12.2024 (entered into force on 27.09.2025). The research was carried out taking into account the requirements for food products such as dietary supplements containing biologically active ingredients of plant and animal origin, namely phytoextracts of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) and thyme (*Thymus vulgaris*), probiotics based on lactic acid *Lactobacillus*, as well as mucus of snails *Achatina fulica standart* and polynucleotides and senolytic complexes that activate the processes of cellular renewal and detoxification.

Key words: pharmaceuticals, cosmetology, biotechnology, dietary supplements, parapharmaceuticals, cosmeceuticals, health improvement, rejuvenation.

Виробництво продукції для оздоровлення та омолодження, зокрема створення дієтичних добавок з використанням біологічно активних інгредієнтів, найчастіше фітоекстрактів чи пробіотиків на основі молочнокислих бактерій, а також космецевтичних засобів з вмістом речовин рослинного та тваринного походження у сучасних умовах займає важливе місце для збереження та зміцнення здоров'я.

Мета дослідження: проаналізувати напрям щодо створення дієтичних добавок з біологічно активними інгредієнтами біологічного та рослинного походження для оздоровлення та омолодження для внутрішнього та зовнішнього застосування.

Матеріали і методи дослідження. В роботі використано методичний аналіз й абстрактно-логічний метод для узагальнення оцінки становлення, розвитку та інтегрування виробництва дієтичних добавок з біологічно активними інгредієнтами та їх вплив на створення безпечної та якісної біопродукції для оздоровлення та омолодження.

Постановка та розгляд проблеми. Розвиток сучасної фармації привертає особливу увагу до створення фармакологічних лікарських засобів не лише для лікування різних типів захворювань, але для створення нового типу препаратів біологічного та рослинного походження для оздоровлення та омолодження. Зокрема, такими препаратами вважаються дієтичні добавки з біологічно активними інгредієнтами, харчові продукти для спеціальних медичних цілей, харчові продукти для контролю ваги, які за офіційним статусом належать до харчових продуктів, але передбачають оздоровчий та омолоджуючий вплив на організм. Такі продукти, які класифікують нутриціологи («Незалежна асоціація нутриціологів та дієтологів України», 2021р.) як парафармацевтики та космецевтики, хоч і не є лікарськими засобами і не мають ще офіційного визначення, але поєднують косметичний догляд, фармакологію та біотехнології, знаходять великий попит серед споживачів і вже випускаються як харчовими так і біотехнологічними та фармацевтичними фірмами з новими якісними формами інтеграції науки і виробництва.

Термін «дієтична добавка» (ДД), було введено в законодавство у 2014 р. Законом № 1602-VII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України» для харчових продуктів, що містять концентровані джерела поживних або інших речовин, таких як білки, жири, вуглеводи, вітаміни та мінеральні речовини, вітамінно – мінеральні або трав'яні добавки окремо та/або в поєднанні у дозованій формі таблеток, порошків, капсул, драже,

ампули тощо, які не є лікарськими засобами і не призначені для лікування, а лише для підтримки процесів життєдіяльності та поповнення організму відсутніми речовинами. Законодавство України щодо дієтичних добавок було оновлене законом № 4122-ІХ від 05.12.2024 р., який набирає чинності 27 вересня 2025 року. [1]. Основні зміни до регулювання обігу дієтичних добавок та спеціалізованих харчових продуктів включають: обов'язкове попереднє повідомлення (нотифікація) до Держпродспоживслужби з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів для всіх дієтичних добавок, які вводяться в обіг, визначення чіткого переліку речовин та їх максимально допустимих доз для виробництва, а також посилення відповідальності за порушення нових правил. За виробництво дієтичних добавок, що містять речовини та/або інгредієнти, відсутні в переліку вітамінів, мінеральних речовин та інших речовин і їх максимально допустимих доз, що дозволені до застосування в дієтичних добавках передбачаються штрафні санкції. З 2015 року дієтичні добавки не підлягали обов'язковій державній реєстрації, але новий закон запроваджує більш суворий контроль. Нові правила гармонізуються з підходам Європейського Союзу і чіткіше розмежовують визначення і відмінності дієтичних добавок (харчових доповнювачів) від лікарських засобів.

Згідно з Державною фармакопеею України (ДФУ), дієтичні добавки – це харчовий продукт, який вживається додатково до звичайного раціону і є концентрованим джерелом поживних або інших речовин (вітамінів, мінеральних речовин тощо). Основне призначення ДФУ – стандартизація лікарських засобів, але містить монографії на окремі субстанції, які можуть входити до складу дієтичних добавок, такі як вітаміни, мінерали та інші активні речовини. В Доповнення 4 до ДФУ введена повністю актуалізована загальна монографія «Дієтичні добавки^N», яка відображає нову концепцію ДФУ про те, що ДД виготовляються у дозованій формі, наприклад, таблеток, капсул або порошків, і не є лікарськими засобами, тобто не мають лікувального ефекту, а лише поживний чи інший фізіологічний вплив. Державна фармакопея, як нормативно-правовий акт, містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті та методи контролю їх якості. (Доповнення 4 до Державної Фармакопеї України другого видання - ДФУ 2.4).

Зручним для користувачів довідником, який містить інформацію про зареєстровані в Україні лікарські засоби, є "Compendium. Довідник лікарських препаратів", в одній з редакцій якого з посиланням на ДФУ міститься інформація про класифікацію дієтичних добавок [2] :

01 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на функції ЦНС; 02 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають, переважно, на процеси обміну у тканинах; 03 Дієтичні добавки до продуктів харчування — джерела мінеральних речовин; 04 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що підтримують функцію імунної системи; 05 Дієтичні добавки до продуктів харчування – джерела речовин антиоксидантної дії і речовин, що впливають на енергетичний обмін; 06

Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на функції ССС: 07 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що підтримують функцію органів дихання; 08 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що підтримують функції органів травлення; 09 Дієтичні добавки до продуктів харчування для осіб, які контролюють масу тіла; 10 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що підтримують функцію сечостатевої системи; 11 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що підтримують функцію опорно-рухового апарату; 12 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на гуморальні фактори регуляції обміну речовин; 13 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на лактацію; 14 Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на процес детоксикації і сприяють виведенню з організму чужорідних і токсичних речовин; 15 Дієтичні добавки до продуктів харчування різних груп; 16 Дієтичні добавки комплексної дії; 17 Харчовий продукт для спеціальних медичних цілей.

За новим законодавством, дієтична добавка (також відома як біологічно активна добавка або БАД) є концентрованим джерелом поживних речовин (наприклад, вітамінів, мінералів, білків) або інших речовин із поживним або фізіологічним ефектом – це харчовий продукт, а не ліки, які призначені для споживання у невеликих визначених кількостях як доповнення до звичайного раціону, а не для лікування захворювань.

При виробництві продукції для наповнення портфелю синтетичної, біоорганічної та біотехнологічної продукції медичного застосування, та харчових доповнювачів і харчових продуктів для спеціальних медичних цілей, зокрема для виробництва фітопрепаратів, фіточаїв, біологічно активних добавок амінофітів, рослинних екстрактів, витяжок з калусних культур рослин та інших лікарських засобів біотехнологічного способу отримання слід врахувати вимоги Законодавства – Наказу МОЗ України № 707 від 30 жовтня 2015 року про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів Порядок проведення експертиз реєстраційних матеріалів на лікарські засоби і було внесено зміни до Регламенту взаємодії МОЗ та Державного експертного центру (ДЕЦ) щодо реєстрації лікарських засобів, Закон України від 05.12.2024 № 4122-ІХ Про внесення змін до деяких законів України щодо удосконалення регулювання виробництва та обігу дієтичних добавок, врегулювання інших питань [3].

Фармацевтична компанія «Фармак» випускає понад 400 найменувань лікарських засобів у різних терапевтичних групах, але також у портфоліо в наданому списку фірми є дієтичні добавки, що сприяють нормалізації і підтримці нормальної мікрофлори кишечника, а саме комплекс корисної мікрофлори, який містить дієтична добавка «Лактіале», яку можна віднести до харчовий продукт для спеціальних медичних цілей - парафармацевтиків.

Парафармацевтики – дієтичні добавки з біологічно активними інгредієнтами на натуральній основі (наприклад, вітаміни, мікроелементи, фітоконцентрати лікарських рослин, продукти бджільництва, екстракти тваринної сировини, комплекс мікробної корисної біомаси), які не є

лікарськими засобами, а використовуються для профілактики, допоміжної терапії, реабілітації після хвороби та підтримки нормальної роботи органів і систем організму з критерієм визначення нормування добавки є добова потреба, що рекомендується для тих чи інших нутрієнтів для використання у харчуванні, для оздоровлення, як дієтичних та кормових добавок [4-9].

У сучасній косметології, яка тісно інтегрується з біотехнологіями та фармацевтикою, особливе місце посідають доглядові косметичні засоби з активними інгредієнтами, що забезпечують не лише поверхневий ефект, але й глибокий вплив на клітинному рівні. Такі продукти, часто класифіковані як космецевтика, поєднують натуральні компоненти рослинного походження (фітоекстракти, ефірні олії) з біотехнологічними активами, такими як пептиди, гіалуронова кислота, антиоксиданти та пробіотики. Сучасні активні компоненти, які використовують у виробництві засобів для догляду за шкірою демонструють антиоксидантну, протизапальну та регенеруючу дію, сприяючи омолодженню шкіри шляхом стимуляції синтезу колагену та покращення бар'єрних функцій епідермісу.

Космецевтика доповнює косметологію, науку про естетичні проблеми шкіри та методи їх корекції. Вона охоплює широкий спектр процедур – від естетичних (гігієнічний догляд, макіяж) до медичних (лікувальна косметологія, яка може включати хірургічні методи) для поліпшення зовнішнього вигляду чи усунення недоліків і загальний догляд за шкірою за допомогою засобів по догляду за шкірою та декоративної косметики.

Космецевтика використовує професійні засоби з концентрованими активними інгредієнтами, які впливають на шкіру на клітинному рівні для усунення першопричин проблем зі шкірою, а не просто маскування недоліків, через застосування продуктів, які поєднують косметичні властивості з медично-фармакологічною ефективністю у вигляді кремів та сироваток з пептидами, факторами росту, антиоксидантами та іншими біологічно активними речовинами через ін'єкції (наприклад, біорепарація) або у складі косметичних засобів, зокрема нуклеотиди (частіше полінуклеотиди) використовуються для омолодження та відновлення шкіри шляхом стимуляції природних процесів регенерації для активування клітинного обміну, підвищення синтезу колагену, зволоження шкіри, зменшення зморшок та пігментації, покращення її пружності і текстури.

Зокрема, для омолодження та оздоровлення організму є пропозиції купити такі продукти в Україні на ринкових пропозиціях маркетплейсі Prom.ua. (Сенолітичний комплекс для клітинного здоров'я та омолодження, Вдосконалена сироватка з ретинолом для глибокого омолодження REJURAN, Лінія з активним омолоджуючим ботанічним комплексом REJUVI тощо). Українська космецевтика – сучасний напрямок косметики, який поєднує в собі принципи косметології та фармакології, пропонуючи високоефективні засоби для догляду за шкірою. Такі бренди, як MyIDi, TANOYA, Aboutskin, часто використовують натуральні компоненти, а також сировину від провідних світових виробників, уникаючи при цьому

парабенів, силіконів та інших шкідливих речовин, що дає можливість створення вишуканих продуктів на основі натуральних компонентів.

Ключові характеристики дієтичних добавок за новим статусом:

Дієтична добавка - харчовий продукт, відповідно маркований з зазначенням на упаковці, що не є ліками, а призначені для споживання в невеликих визначених кількостях як доповнення до звичайного харчового раціону.

Дієтична добавка – концентроване джерело вітамінів, мінералів, амінокислот, рослинних екстрактів, мікроорганізмів тощо призначене для вживання у певних безпечних для здоров'я кількостях.

Дієтична добавка (dietary supplement) типу парафармацевтики – тип дієтичних добавок, спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання, які не мають властивостей лікування і не можуть мати фармакологічної, імунологічної чи метаболічної дії, яка притаманна лікам, а використовуються для оздоровлення.

Форма випуску: у формі капсул, таблеток, порошків, рідин тощо, а також додаються до функціональних харчових продуктів, що випускаються у вигляді звичайних харчових продуктів.

Вивчення ринку фармацевтичних продуктів, космецевтики, парафармацевтики і біопрепаратів та фітопрепаратів з рослин, підтримка розвитку новітнього напрямку фармацевтичної біотехнології та харчових продуктів з врахуванням хімічного складу різноманітних дієтичних додатків стає ще однією статтею екологізації суспільства та отримання доходів національної біоекономіки. з врахуванням системи сертифікації, маркетингу і реалізації екологічно чистих товарів в забезпеченні активного довголіття.

Результати дослідження. Підтримуючи такий напрямок *features of creation and application of products for health and rejuvenation* у створенні продукції для оздоровлення та омолодження, нами було розроблено біотехнологію та досліджено фізико-хімічні та сенсорні властивості функціонального кисломолочного напою з фіто екстрактом солодки (*Glycyrrhiza glabra*) та чебрецю (*Thymus vulgaris*).

Враховуючи те, що дедалі збільшується попит на засоби натуральної та органічної косметики, в яких використовується сировина рослинного (ефірна олія, екстракти) та тваринного походження (біорідини тварин), нами отримані фіто екстракти, муцин зі слизу равликів та полінуклеотидні комплекси випробовували для створення нових продуктів харчування, оздоровлення та омолодження при комбінованому використанні біологічно активних компонентів природних об'єктів ззовні та зсередини. Зокрема, равлики відомі як цінний продукт харчування, а їх слиз - як засіб по догляду за шкірою, що багатий мікроелементами і живильними речовинами [10]. Також розроблено засоби у формі кремів та сироваток, пробіотичних лосьонів на основі молочнокислих бактерій для омолодження та догляду за шкірою [11].

Ключовими активами в наших доглядових засобах є полінуклеотиди та сенолітичні комплекси, що активують процеси клітинного оновлення та

детоксикації. Полінуклеотиди, отримані біотехнологічним шляхом, проникають у дерму, стимулюючи фібробласти та зменшуючи ознаки хронічного запалення, що призводить до зменшення зморшок і підвищення пружності шкіри. Сенолітичні сполуки, інтегровані в сироватки та креми, селективно елімінують сенесцентні клітини, запобігаючи накопиченню токсинів і підтримуючи енергетичний обмін. Ці інгредієнти відповідають нормам українського законодавства та гармонізовані з ЄС, забезпечуючи безпеку та ефективність без шкідливого впливу на організм.

Інтеграція таких активів у виробництво дозволяє створювати продукти для активного довголіття, що поєднують оздоровчий ефект з естетичним. Наприклад, функціональні креми з пробіотиками на основі молочнокислих *Lactobacillus*, нормалізують мікробіом шкіри, посилюючи імунний захист і запобігаючи передчасному старінню. Це сприяє екологізації біоекономіки України, де попит на натуральну космецевтику зростає, а сертифікація гарантує якість. Подальший розвиток цього напрямку відкриває перспективи для інноваційних біопродуктів, що підтримують загальне здоров'я через шкіру.

Ефективним виявився натуральний слиз равликів *Achatina fulica standart* для інтенсивної регенерації і насичення шкіри поживними речовинами. Слиз равликів *Achatina fulica standart* досліджували як засіб космецевтики, що допомагає ефективно боротися з поширеними дефектами шкіри, опіками, рубцями і шрамами.

Позитивна дія слизу равлика на шкіру, завдяки унікальному складу муцину, полягає в:

- утриманні необхідного рівня гіалуронової кислоти, яка прискорює відновлення шкіри;
- утриманні рівноваги між колагеном і еластином, сприяючи еластичності шкіри, а також зменшенню ознак старіння;
- удосконаленні просування кератиноцитів, що призводить до швидшої регенерації епідермісу;
- прискоренні процесу проліферації клітин, що призводить до швидшої регенерації пошкодженої шкірної тканини;
- впливі на вироблення колагену, протидіючи таким чином виникненню зморшок.

Принципова технологічна схема біонапоїв розроблена за основними етапами (допоміжний – DS - передферментаційний, технологічний – TP-ферментаційний, очисний – DR - постферментаційний).

Висновки.

1. Парафармацевтики та космецевтики, хоч і не є лікарськими засобами, але належать до спеціальних продуктів медичного та косметичного призначення для оздоровлення та омолодження.

2. Розроблено біотехнологію та вивчено фізико-хімічні, біологічні та біосенсорні властивості функціонального кисломолочного напою з фітоекстрактом солодки (*Glycyrrhiza glabra*) та чебрецю (*Thymus vulgaris*).

3. Досліджено як засіб космецевтики, що допомагає ефективно боротися з поширеними дефектами шкіри, опіками, рубцями і шрамами, слиз равликів *Achatina fulica standart* для інтенсивної регенерації, зволоження і насичення шкіри поживними речовинами завдяки унікальному складу муцину.

4. Розроблено засоби у формі кремів та сироваток, пробіотичних лосьонів на основі молочнокислих бактерій для омолодження та догляду за шкірою, а також полінуклеотиди та сенолітичні комплекси, що активують процеси клітинного оновлення та детоксикації.

Список літератури

1. Інфосайт LIGA 360. Про внесення змін до деяких законів України щодо удосконалення регулювання виробництва та обігу дієтичних добавок, врегулювання інших питань у сфері охорони здоров'я. Режим доступу: <https://ips.ligazakon.net/document/JI11325G?an=2>

2. Stadnytska, N.E., Lylo, V.V., Shved, O.V., Novikov V.P. Monograph Human health: realities and prospect. – Volume 4 : Health and biosensors. – (Monographic series): Drohobych: Posvit, 2019. 237 p. Analysis of baby mixtures and porridge on the market of ukraine on the content of fats and fat-soluble vitamins.

3. Hromovyk B.P., Yarko N.B., Horodetska I.Ia., Korniienko O.M., Khany N.L.. Medical and Ppharmaceutical Goods. Pharmacy Assortment: navch. posib. [dlia vyshch. navch. zakl.] /. – Za red. prof. Hromovyka. – Vinnytsia: Nova Knyha, 2011. – 496 s.: il.: <https://books.google.com.ua/books>. (In Ukrainian).

4. Shved O.V., Vichko O.I., Hubrii Z.V., Karpyk H.V. Monograph Wissenschaft und Bildung als Basis für die Modernisierung der Weltordnung: Innovative Technologien, Informatik, Sicherheitssysteme, Physik und Mathematik. – (Monografische Reihe «Europäische Wissenschaft» Buch 39. Teil 2. Karlsruhe: ScientificWorld-NetAkhatAV, 2025.:133. Monographic series «European Science». Book 39. Part 2. - 2025.133p. Chapter 7. P.85-115; P.126-132. Phytoadditional supplements phyto-suppliances with bioactive phyto-extracts in food biotechnology. <https://doi.org/10.30890/2709-2313.2025-39-02>

5. Швед, О. В., Вічко, О. І., Лубенець, В. І. Особливості створення та споживання продукції функціонального спрямування // Стан і перспективи харчової науки та промисловості : тези доповідей VIII Міжнародної науково-технічної конференції, присвяченої 30-річчю заснування кафедри харчової біотехнології і хімії ТНТУ імені Івана Пулюя, 25–26 вересня 2025 р., Тернопіль. – 2025. – С. 85.

6. Shved, O. V., Zayarnyuk, N. L., Boiarskyi, R. V. Monograph Wissenschaft und Bildung als Basis für die Modernisierung der Weltordnung : Innovative Technologien, Informatik, Sicherheitssysteme, Physik und Mathematik. – (Monografische Reihe «Europäische Wissenschaft» ; Buch 35, Teil 1 Karlsruhe: ScientificWorld-NetAkhatAV, 2024. – 195 p. Monographic series «European Science» Book 35. Part 1.- 2024. 195p. Chapter 4. P.97-118.

Bioingredients for molecular gastronomy. DOI: <https://doi.org/10.30890/2709-2313.2024-35-00-018>

7. Shved, O.V., Hubrii, Z.V., Vichko, O.I., Petrina, R.O., Chervetsova, V.G., Novikov, V.P.. Monograph Human health: realities and prospect. Chapter 9. Analysis of possibility of use functional drinks based on microbiotes. – Volume 5. : Health. – (Monographic series): колективна монографія – Drohobych: Posvit, 2020.- P. 107-129.

8. Stadnytska, N.E., Shved, O.V., Lobur, I.P., Parashchyn, Zh.D., Novikov, V.P. Monograph Human health: realities and prospect. – Volume 5. : Health. – (Monographic series): колективна монографія – Drohobych: Posvit, 2020. - P. 129-151. Chapter 10. Analysis of the range of biologically active supplements for the prevention of respiratory system organs.

9. Колечко, А.В., Чудак, Р.А., Шпаковська, Г.І. Ефективність застосування пробіотичних препаратів в тваринництві: Монографія. Вінниця: ВНАУ, 2023. Видавництво: ТОВ «Друк», 240 с.

10. Грібанова, А., Лебідь, Р. Повільний бізнес: як в Україні вирощують равликів Режим доступу: <https://www.bbc.com/ukrainian/media-40562459>

11. Fedorova O. , Petrina R. , Havryliak V. , Krvavych. Human health: realities and prospect. – Volume 5 : Health and Nanobiotechnology. – (Monographic series): колективна монографія Method tissue culture for obtaining of personal care products/cosmetics with extracts of plants on European standards – Drohobych: Kolo, 2020. – P.77-88.

УДК 547.551.1:541.122

СТРУКТУРА ТА ОСНОВНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРАЗИНІВ, ГІДРОКСИЛ- І О-МЕТИЛГІДРОКСИЛАМІНІВ ТА ЇХ АЛКІЛПОХІДНИХ

Корженевська Н.Г., Дикун О.М.

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ спектроскопічних досліджень, м Київ, Україна, e-mail: nkorzhenevska@yahoo.com

Проведено квантово-хімічні розрахунки структури гідрозинів, гідроксил- і о-метилгідроксиламінів та їхніх алкіл похідних. Обчислено значення р-характеру неподіленої пари електронів атома нітрогену і визначено константи основності досліджених сполук. Співставлення отриманих даних чітко показує відмінності в закономірностях зміни констант основності при заміщенні атомів гідрогену аміногрупи на метильні радикали в метиламінах, з однієї сторони, і в гідрозинах, гідроксил- і О-метилгідроксиламінах - з іншої. Отримані дані свідчать, що в рядах

гідразинів, гідроксил- і О- метилгідроксиламінів при послідовному заміщенні атомів водню аміногрупи на метильні радикали р-характер неподіленої пари електронів атома нітрогену зростає. В той же час, з підвищенням р-характеру неподіленої пари електронів індукційний вплив електроноакцепторних замісників підсилюється і в результаті відбувається падіння основності. Встановлено, що основні властивості гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиламінів та їх моно- і диметилзаміщених похідних визначаються двома факторами: а) стеричною дією алкільних радикалів, внаслідок чого відбувається зміна величин валентних кутів протонованого атома нітрогену ($sp^3 \rightarrow sp^2$ - регібридизація) і відповідно зростання р-характеру неподіленої пари електронів, з наявністю якої пов'язані основні властивості цих сполук. б) індукційним ефектом електроноакцепторних замісників NH_2 , OH , OCH_3 , вплив яких підсилюється з підвищенням р-характеру неподіленої пари електронів протонованого атома нітрогену.

Ключові слова: основність, р-характер неподіленої пари електронів, гідразин, гідроксиламін, О-метилгідроксиламін.

STRUCTURE AND BASIC PROPERTIES OF HYDRAZINES, HYDROXY- AND O-METHYLHYDROXYLAMINES AND THEIR ALKYL DERIVATIVES

Korzhenyeva N.G., Dykun O.M.

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of spectrochemical research, Kyiv, Ukraine, e-mail: nkorzhenevska@yahoo.com

Quantum-chemical calculations of the structure of hydrazines, hydroxyl- and o-methylhydroxylamines and their alkyl derivatives were carried out. The values of the p-character of the lone pair of electrons of the nitrogen atom and the basicity constants of the investigated compounds were determined. Comparison of obtained data shows the differences in the patterns of changes in the basicity constants when the hydrogen atoms of the amino group are replaced by methyl radicals in methylamines, on the one hand, and in hydrazines, hydroxyl- and O-methylhydroxylamines, on the other. Obtained data show that in the series of hydrazines, hydroxyl- and O-methylhydroxylamines, when the hydrogen atoms of the amino group are successively replaced by methyl radicals, the p-character of the lone pair of electrons of the nitrogen atom increases. At the same time, with an increase in the p-character of a lone pair of electrons, the inductive effect of electron-withdrawing substituents increases, and as a result, the basicity decreases. It was established that the basic properties of hydrazine, hydroxyl- and O-methylhydroxylamines and their mono- and dimethyl-substituted derivatives are determined by two factors: a) steric action of alkyl radicals, as a result of which there is a change in bond angles of the protonated nitrogen atom ($sp^3 \rightarrow sp^2$ - rehybridization) and, accordingly, an increase in the p-character of a lone pair of electrons, the presence of which is associated with the basic properties of these compounds. b) by the inductive effect of electron-withdrawing substituents NH_2 , OH , OCH_3 , the effect of which increases with the increase in the share of the p-character of the lone pair of electrons of the protonated nitrogen atom.

Key words: basicity, p-character of the lone pair of electrons, hydrazine, hydroxylamine, O-methylhydroxylamine.

При дослідженні закономірностей, що пов'язують структуру органічних сполук з їхньою реакційною здатністю, враховували дію індукційного (електронодонорного та електроноакцепторного) і стеричного ефектів замісників, ефекту співспряження, а також вплив специфічної та неспецифічної сольватації нейтральних та протонуваних форм молекул. В більшості випадків при застосуванні названих ефектів можна було легко пояснити зміну реакційної здатності сполук при варіації їх структури. Але інколи, особливо при кількісному дослідженні впливу структури на реакційну здатність сполук, відбувались "збої", для пояснення яких розроблялись різні підходи. Найчастіше спостережувані різноманітні "аномалії" пояснювали впливом сольватаційних ефектів [1-4].

Так, наприклад, падіння величин констант основності гідразину при поступовому заміщенні атомів водню аміногрупи на алкільні радикали пов'язували [3-8] зі зміною в гідратації протонуваних і нейтральних форм молекул. Запропоноване в [6] багатопараметрове співвідношення між структурою та основністю гідразинів, має вигляд (1):

$$pK_{BH^+} = C + (A + Bn)lgn + (F + Gm)lg(m + 1) + 0.08(m + 1) \sum \sigma_j^* - \\ - [\rho^* - 0.08n - 0.03(m + 1)] \sum \sigma_i^* - lgn \\ + lg(1 + K_T^0), \quad (1)$$

де n і m – кількість атомів водню біля протонованого і непротонованого атомів нітрогену, відповідно; $\sum \sigma_i^*$ і $\sum \sigma_j^*$ – суми констант замісників, що з'єднані з протонуваним і непротонуваним атомами нітрогену; ρ - реакційна константа; A, B, C, F і G - емпіричні кореляційні константи; K_T^0 - константа рівноваги між таутомерними формами: $R_1R_2N+HNR_3R_4 \leftrightarrow R_1R_2NN+HR_3R_4$.

При цьому для підвищення якості кореляції автори пропонують при кількісній оцінці впливу алкіламіногруп застосовувати підвищені значення величин σ^* - констант.

Ці уявлення були використані і при встановленні кількісних співвідношень між основністю і структурою гідроксиламінів [6].

Мета дослідження: встановити фактори, що впливають на основність гідразинів, гідроксил- і о-метилгідроксиламінів та їхніх алкіл похідних. Показати зв'язок між структурними параметрами і основністю і довести можливість прогнозування основності виходячи з даних квантовохімічних розрахунків.

Матеріали і методи дослідження. Геометрії молекул оптимізовано з використанням програмного пакета GAMESS-US 2018 R3 [9]. Розрахунки проводились в рамках теорії DFT з використанням полуемпіричного гібридного функціоналу B3LYP і базисного набору 6-311G(d,p) в газовій фазі. Таке поєднання функціоналу і базисного набору є оптимальним за

співвідношенням «точність одержаних результатів/витрачений машинний час».

Результати дослідження. Дослідження основності амінів в різних розчинниках (вода, ацетон, дихлоретан, нітробензол, нітрометан, етилацетат) показали [10], що зміни констант основності різних класів амінів у всіх цих розчинниках підпорядковуються однакою закономірностям. Одинакові закономірності спостерігаються і при аналізі кореляцій, що пов'язують виміряні в різних розчинниках константи основності та константи швидкості ряду первинних, вторинних та третинних метиламінів з їх структурою [11, 12]. Ці дані свідчать про те, що реакційна здатність цих сполук визначальною мірою залежить від структури реакційного центру.

Отже, оскільки реакційна здатність сполук (за умови однакою середовища) визначається структурою їхнього реакційного центру, то для кількісних досліджень взаємозв'язку між їхньою структурою та реакційною здатністю необхідні надійні та обґрунтовані методи кількісної оцінки структури цього реакційного центру.

В роботах [13-18], присвячених аналізу закономірностей, що пов'язують структуру алкіламінів, N-алкіл-, та N,N-діалкіланілінів з їх основністю, показано, що під стеричною дією алкільних радикалів відбувається зміна величин валентних кутів атома нітрогену аміногрупи ($sp^3 \rightarrow sp^2$ – регібридизація атомних орбіталей) і, відповідно, змінюється гібридний стан (p-характер) неподіленої пари електронів (НПЕ), з наявністю котрої на атомі нітрогену пов'язані основні властивості досліджуваних сполук.

Ця інформація свідчить про те, що для кількісної оцінки змін в структурі реакційного центру алкіламінів, N - алкіл- та N,N – діалкіланілінів, які відбуваються під стеричним впливом алкільних замісників, слід застосовувати величину валентних кутів атома нітрогену аміногрупи або розрахований за величинами цих кутів p-характер НПЕ [13].

Оскільки основні властивості алкіл- та ариламінів пов'язані з наявністю на атомі нітрогену НПЕ, то при дослідженні взаємозв'язку між структурою та реакційною здатністю цих сполук для оцінки змін в структурі реакційного центру зручніше застосовувати саме p-характер НПЕ. При цьому слід зауважити, що інколи для уточнення результатів досліджень необхідно застосовувати і валентні кути атома нітрогену, який являється реакційним центром [13].

Перевага пропонованого методу кількісної оцінки структури реакційного центру сполук над тими, що застосовувались впродовж досить тривалого часу (найчастіше різного роду σ -константи), полягає в тому, що цей метод відображає зміну в структурі реакційного центру саме досліджуваних сполук і тому при кількісному розрахунку кореляцій структура – реакційна здатність не виникає ніяких "аномалій".

При аналізі робіт огляду [19], в яких представлені результати кількісної оцінки впливу стеричного ефекту алкільних замісників на

реакційну здатність органічних сполук, автори прийшли до висновку, що для повного вирішення цієї проблеми необхідно ще застосовувати дані про зміну конфігурації атомних орбіталей атома нітрогену та стану НПЕ при зміні природи та кількості алкільних радикалів біля атома нітрогену [15].

Аналіз представлених в таблиці 1 величин констант основності гідразину, гідроксил- та О-метилгідроксиламінів [3] показує, що при послідовному заміщенні атомів гідрогену аміногрупи на метильні радикали основність поступово падає, хоч за існуючими уявленнями про електронодонорний (+I) ефект цих радикалів вона має зростати.

У випадку гідразину, гідроксил- та О-метилгідроксиламінів і їхніх метил- та диметилзаміщених похідних помітний вплив на величини валентних кутів протонованого атома нітрогену має не тільки стерична дія алкільних радикалів, але й електроноакцепторні властивості замісників NH_2 , OH та OCH_3 . Останні, з однієї сторони, сприяють сплюсненню структури аміногрупи і зростанню р-характеру НПЕ, а з іншої - знижують електронну заселеність р-орбіталі атома нітрогену. При цьому, з підвищенням долі р-характеру НПЕ вплив електроноакцепторних замісників зростає [16, 17].

Гідразин, гідроксил- та О-метилгідроксиламіни і їхні моно- та диметилзаміщені похідні можна розглядати як ряд первинних, вторинних і третинних метиламінів, в яких одна метильна група заміщена на аміно-, гідрокси- і метоксигрупи. В зв'язку з цим при вирішенні поставленої задачі цілком коректно використати уявлення, запропоновані нами раніше для алкіламінів та N-алкіл- і N,N-діалкіланілінів [13, 15-17].

Зібрані в таблиці 1 значення р-характеру НПЕ атома нітрогену аміно-метиламіно- та диметиламіногруп гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиламінів та їхніх метил- і диметилзаміщених похідних розраховані за формулами, наведеними в роботі [13]. В цій же таблиці представлені значення констант основності (pK_{BH^+}) аміака, метил-, диметил- та триметиламінів, а також дані про р-характер НПЕ атома нітрогену цих сполук.

Таблиця 1 – Константи основності (pK_{BH^+}) і р-характер (р) неподіленої пари електронів атома нітрогену аміака, гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиламінів та їхніх метил- і диметилзаміщених похідних

Сполука	pK_{BH^+} [3]	р	Сполука	pK_{BH^+} [3]	р
NH_3	9,26	0,690	HONH_2	5,97	0,651
CH_3NH_2	10,64	0,770	HONHCH_3	5,96	0,713
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	10,76	0,786	$\text{HON}(\text{CH}_3)_2$	5,20	0,773
$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	9,77	0,728	CH_3ONH_2	4,85	0,640

NH ₂ NH ₂	7,95	0,679	CH ₃ ONHCH ₃	4,75	0,704
NH ₂ NHCH ₃	7,85	0,739	CH ₃ ON(CH ₃) ₂	3,65	0,767
NH ₂ N(CH ₃) ₂	7,12	0,798			

Співставлення приведених даних чітко показує відмінності в закономірностях зміни констант основності при заміщенні атомів гідрогену аміногрупи на метильні радикали в метиламінах, з однієї сторони, і в гідразинах, гідроксил- і О-метилгідроксиламінах - з іншої. В першому випадку основність спочатку зростає і різко падає при переході до триметиламіну, в другому - основність знижується уже при введенні першого метильного радикалу і більш суттєво - при введенні другого. Пояснення цих відмінностей, очевидно, полягає в наступному. Оснóвні властивості метиламінів залежать тільки від змін значень долі р-характеру НПЕ атома нітрогену [13]. Основність же метил- і диметилпохідних гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиламінів залежить від впливу двох факторів. З однієї сторони, під стеричною дією метильних замісників відбувається $sp^3 \rightarrow sp^2$ -регібридизація атомних орбіталей нітрогену і відповідно зміна (зростання) р-характеру НПЕ, як і у випадку метиламінів. З іншої сторони, на оснóвні властивості суттєво впливає електроноакцепторний індукційний ефект замісників NH₂ ($\sigma^* = 0,72$), OH ($\sigma^* = 1,39$) і OCH₃ ($\sigma^* = 1,79$), який сприяє $sp^3 \rightarrow sp^2$ - регібридизації атома нітрогену і діє як електроноакцепторний замісник [13, 17].

Дані таблиці 1 показують, що в рядах гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиламінів при послідовному заміщенні атомів гідрогену аміногрупи на метильні радикали р-характер НПЕ атома нітрогену зростає. В той же час з підвищенням р-характеру НПЕ індукційний вплив електроноакцепторних замісників підсилюється [13, 17] і в результаті відбувається падіння основності.

Отже зниження оснóвних властивостей при переході від гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиламінів до їхніх метил- і диметилзаміщених похідних цілком закономірне. Цей висновок підтверджує наявність кореляцій, що пов'язують константи основності гідразину (2), гідроксил- (3) і О-метилгідроксиламіна (4) та їхніх метил- і диметилпохідних з р-характером НПЕ атома нітрогену цих сполук.

$$pK_{BH}^+ = (12,78 \pm 2,29) - (6,96 \pm 3,09) \cdot p; r=0,914, s_0=0,26, n=3. \quad (2)$$

$$pK_{BH}^+ = (10,18 \pm 2,58) - (6,28 \pm 3,61) \cdot p; r=0,867, s_0=0,31, n=3. \quad (3)$$

$$pK_{BH}^+ = (11,05 \pm 3,24) - (9,43 \pm 4,59) \cdot p; r=0,900, s_0=0,41, n=3. \quad (4)$$

Результати цих досліджень підтверджують одержані нами раніше дані про взаємозв'язок між структурою та основністю фенілгідразинів [13], де

також показана визначальна роль стану неподіленої пари електронів атома нітрогену у проявленні цими сполуками оснóвних властивостей.

Пропонований підхід до вивчення взаємозв'язку між структурою і основністю гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиамінів можна використовувати і при розв'язанні інших проблем.

Так, наприклад, встановлено [3], що моноалкілгідразини протонуються в першу чергу по атому нітрогену алкіламіногрупи. Для одержання цієї інформації використовували дані досліджень процесу приєднання другого алкільного радикала до алкілгідразину, які показали, що він приєднується до уже алкільованої аміногрупи.

Запропоновані в даній роботі уявлення дозволяють легко пояснити причину приєднання протону до метиламіногрупи: р-характер НПЕ атома нітрогену метиламіногрупи порівняно з аміногрупою вищій і саме тому цей атом має протонуватися в першу чергу. Протонування атома нітрогену метиламіногрупи гідразину також може бути підтверджено існуванням для гідразину і його метил- та - диметилпохідних єдиної кореляції $pK_{BH^+} = f(p)$.

На основі одержаних даних можна також легко пояснити існування численних величин σ -констант (більше десяти [1]) для замісників NH_2 - (значення від 0,62 до 1,25), OH - (значення від 1,31 до 1,88) і OCH_3 (значення від 1,45 до 2,15), що часто створювало труднощі при їхньому застосуванні. За приведеною вище інформацією множинність величин σ -констант пояснюється тим, що при їхньому розрахунку застосовувались різні стандартні серії.

Висновки. Таким чином, оснóвні властивості гідразину, гідроксил- і О-метилгідроксиамінів та їх моно- і диметилпохідних визначаються двома факторами: а) стеричною дією алкільних замісників біля атома нітрогену, в результаті котрої відбувається зміна гібридного стану його атомних орбіталей і відповідно долі р-характеру НПЕ, з наявністю якої на атомі нітрогену пов'язані оснóвні властивості цих сполук; б) індукційним ефектом електроноакцепторних замісників NH_2 , OH , OCH_3 , вплив яких підсилюється з підвищенням долі р-характеру неподіленої пари електронів атома нітрогену.

Список літератури.

1. Palm, V. A. (1977). *Fundamentals of the quantitative theory of organic reactions*. Leningrad: Khimiya.
2. Zhdanov, Y. A., & Minkin, V. I. (1966). *Korreliatsionnyi analiz v organicheskoi khimii* [Correlation analysis in organic chemistry]. Rostov-on-Don: Rostov University Press.
3. Grekov, A. P., & Veselov, V. Ya. (1979). *Fizicheskaya khimiya gidrazina* [Physical chemistry of hydrazine]. Moscow: Nauka.
4. Ioffe, B. V., Kuznetsov, M. A., & Potekhin, A. A. (1979). *Khimiya organicheskikh proizvodnykh gidrazina* [Chemistry of organic derivatives of hydrazine]. Leningrad: Khimiya.

5. Condon, F. E. (1965). The Influence of Hydration on Base Strength. I. General Theory for Amines. *Journal of the American Chemical Society*, 87(20), 4481–4484. <https://doi.org/10.1021/ja00948a013>
6. Condon, F. E., Reece, R. T., Shapiro, D. G., Thakkar, D. C., & Goldstein, T. B. (1974). The influence of hydration on base strength. Part V. Hydrazines and oxyamines: Heats of solution and thermodynamics of ionization of the 20 methyl and ethyl substituted hydrazines. Isomerization equilibria for unsymmetrical hydrazinium ions. Substituent constants (σ^* values) for amino groups. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*(10), 1112–1121. <https://doi.org/10.1039/p29740001112>
7. Pollet, R., & Vanden Eynde, H. (1968). Application of the Taft equation to the ionisation constants of negatively substituted monoalkylhydrazines. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 77(5–6), 341–348. <https://doi.org/10.1002/bscb.19680770509>
8. Green, S., Kynaston, W., & Paisley, H. M. (1963). Vibrational spectra and chemical thermodynamic properties of the difluorobenzenes. *Journal of the Chemical Society*, 473–481. <https://doi.org/10.1039/jr9630000473>
9. Schmidt, M. W., Baldrige, K. K., Boatz, J. A., Elbert, S. T., Gordon, M. S., Jensen, J. H., Koseki, S., Matsunaga, N., Nguyen, K. A., Su, S., Windus, T. L., Dupuis, M., & Montgomery, J. A. (1993). General atomic and molecular electronic structure system. *Journal of Computational Chemistry*, 14(11), 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
10. Hall, H. K. (1956). Potentiometric Determination of the Base Strength of Amines in Non-protolytic Solvents. *The Journal of Physical Chemistry*, 60(1), 63–70. <https://doi.org/10.1021/j150535a017>
11. Buncel, E., & Wilson, H. L. (1989). Strain effects on amine basicities. *Chemical Reviews*, 89(9), 1215–1223. <https://doi.org/10.1021/cr00099a009>
12. Brauman, J. I., Riveros, J. M., & Blair, L. K. (1971). Gas-phase basicities of amines. *Journal of the American Chemical Society*, 93(16), 3914–3916. <https://doi.org/10.1021/ja00745a016>
13. Korzhenevska, N. G., Rybachenko, V. I., & Schroeder, G. (2002). The basicity of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene and the hybrid state of the nitrogen atoms of its dimethylamino groups. *Tetrahedron Letters*, 43(34), 6043–6045. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)01242-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)01242-x)
14. Hinman, R. L. (1958). *Base strengths of some alkylhydrazines*. *Journal of Organic Chemistry*, 23(10), 1587–1588. <https://doi.org/10.1021/jo01104a629>
15. Korzhenevska, N. H. (1989). *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal*, 55(12), 1311–1315.
16. Корженевська, Н. Г. (1993). Р-ефект та реакційна здатність амінів. *Доповіді Академії наук України*, 9, 123–126.
17. Корженевська, Н. Г., Тицький, Г. Д., Титов, Є. В. (1979). Основність N-метиланілінів та деякі питання їхньої структури. *Український хімічний журнал*, 45(4), 350–353.

18. Xiao, X., Cao, X., Zhao, D., Rong, C., & Liu, S. (2019). Quantification of molecular basicity for amines: A combined conceptual density functional theory and information-theoretic approach study. *Journal of Physical Chemistry*, <https://doi.org/10.3866/PKU.WHXB201906034>
19. Nagy, P., Novak, K., & Szasz, G. (1989). Theoretical calculations on the basicity of amines. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 201, 257–270.
20. Pollet, R., & Vanden Eynde, H. (1968). Application of the Taft equation to the ionisation constants of negatively substituted monoalkylhydrazines. *Bulletin de la Société Chimique Belge*, 77, 341–348.

ГЕНДЕРНІ АСПЕКТИ УПРАВЛІННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ СЕКТОРІ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Панькевич О.Б., Корнієнко О.М., Шунькіна С.Є., Рибчак У.П.

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», кафедра організації і економіки фармації, м. Львів, Україна, e-mail: of1784@gmail.com

У 2023 році професорка Гарвардського університету Клаудія Голдін здобула Нобелівську премію з економіки за комплексне дослідження становища жінок на ринку праці. Дослідниця довела, що гендерна нерівність проявляється насамперед у доступі до керівних посад, а не до працевлаштування загалом.

За даними Міжнародної фармацевтичної федерації, частка жінок на світовому фармацевтичному ринку праці становить близько 65%, тоді як за результатами вітчизняних досліджень в Україні цей показник може досягати 94-98%.

Конституція України гарантує рівність прав жінки і чоловіка, а Закон України «Про забезпечення рівних прав та можливостей жінок і чоловіків» визначає механізми досягнення гендерного паритету в усіх сферах суспільного життя.

Мета дослідження: визначення інституційної присутності жінок серед перших керівників провідних фармацевтичних компаній (ФК) України.

Матеріали і методи дослідження. Для аналізу слугували дані з Єдиного державного реєстру юридичних осіб, фізичних осіб-підприємців та громадських формувань щодо ФК із рейтингу ТОП-15 фармацевтичних компаній України 2024 за версією компанії Ukrainian Business Award: Артеріум, Борщагівський ХФЗ, Дарниця, Здоров'я, Київський вітамінний завод, Лубнифарм, Юніфарма, Фармак, Червона зірка, Юрія-Фарм, ІнтерХім, Біофарма, ФарКоС, Сперко Україна, Вішфа. Застосовано методи спостереження, математичної статистики, узагальнення та інтерпретації результатів.

Результати дослідження. З'ясовано, що очільниками 13 з 15 ФК, які увійшли до рейтингу ТОП-15, були чоловіки. Отже, частка жінок серед перших керівників провідних ФК України становить 13,3%, тоді як їх загальна частка на фармацевтичному ринку праці перевищує 90%. Виявлений дисбаланс свідчить про наявність системних обмежень у доступі жінок до керівних посад. В умовах повномасштабної війни, коли демографічна структура змінюється, зокрема через високу смертність, в тому числі чоловіків працездатного віку, така нерівність може стати додатковим чинником ризику для фармацевтичної безпеки країни.

Висновки. Встановлено низьке представництво жінок у вищому керівництві провідних ФК України, що вказує на необхідність подальших досліджень впливу гендерної нерівності на фармацевтичну безпеку України в умовах збройної агресії РФ проти України.

Section 2 Modern cosmeceutics

УДК 665.58:615.26:664.1

КОСМЕТИЧНИЙ ІНГРЕДІЄНТ – КОМБУЧА: МОДИФІКАЦІЯ СУБСТРАТУ ЯК ТРЕНД ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТЕЙ

Федорова О.В., Заярнюк Н.Л., Мойсишен Д.В.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Львів, Україна, e-mail: olena.v.fedorova@lpnu.ua

У статті розглядаються особливості застосування напою комбуча як ферментованого інгредієнту у складі косметичного засобу. На основі аналізу наукових публікацій та маркетингового дослідження показано, що комбуча є перспективним ферментованим інгредієнтом косметичних засобів. Встановлено, що використання для ферментації модифікованих субстратів, що містять доступну сировину: узварні настої, свіжі ягоди, фрукти та продукти їх переробки, лікарські трави та інш. збагачують комбучу біологічно активними речовинами, і роблять її бажаним ферментованим інгредієнтом косметичного засобу. Одержано збагачені БАР зразки комбучі шляхом періодичної ферментації за участю SCOBY субстрату, що складається з підсолодженого чайного екстракту та узвару з сушених яблук, а також субстрату, що складається з підсолодженого чайного екстракту та настою аронії.

Ключові слова: косметичний засіб, ферментований інгредієнт, комбуча, ферментація, аналіз ринку

COSMETIC INGREDIENT – KOMBUCHA: SUBSTRATE MODIFICATION AS A TREND FOR IMPROVING QUALITY

Fedorova O.V., Zayarnyuk N.L., Moisyshen D.V.

Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine

The article discusses the features of the use of kombucha drink as a fermented ingredient in cosmetic products. Based on the analysis of scientific publications and marketing research, it is shown that kombucha is a promising fermented ingredient in cosmetic products. It was found that the use of modified substrates for fermentation containing available raw materials: brewed infusions, fresh berries, fruits and their processed products, medicinal herbs, etc. enriches kombucha with biologically active substances and makes it a desirable fermented ingredient in cosmetic products. BAS-enriched kombucha samples were obtained by periodic fermentation with the participation of SCOBY of a substrate consisting of sweetened tea extract and brewed dried apples, as well as a substrate consisting of sweetened tea extract and chokeberry infusion.

Keywords: cosmetic, fermented ingredient, kombucha, fermentation, market analysis

Споживачі косметичних засобів дедалі частіше звертають увагу на походження інгредієнтів, надають перевагу натуральним продуктам із доведеною ефективністю. Тому сучасна косметична промисловість потребує розробки нових рецептур із використанням біоактивних та біосумісних речовин з високою біодоступністю, а також технологій їх виробництва та впровадження. Інноваційними косметичними інгредієнтами є біологічно активні речовини (БАР) отримані методом ферментації. Ферментація призводить до перетворення високомолекулярних сполук сировини у низькомолекулярні сполуки, що значно збільшує фізіологічну активність та біодоступність субстрату [1]. Ферментовані інгредієнти та біоферменти активно впроваджуються у фармацевтичному й косметичному виробництві, оскільки їхня біосумісність з тканинами організму людини є значно вищою порівняно з хімічно синтезованими сполуками. Продукти мікробного метаболізму, такі як білки, амінокислоти, кераміди та антиоксиданти, завдяки яким продукти демонструють підвищену біологічну ефективність та біодоступність [2].

Одним із таких ферментованих продуктів є комбуча. Комбуча є ферментованим напоєм, який традиційно виготовляється шляхом культивування симбіотичної культури бактерій та дріжджів (відомої як SCOBY) у підсолодженому настої листя *Camellia sinensis* (чорного або зеленого чаю). До консорціуму мікроорганізмів входять оцтовокислі бактерії, такі як *Acetobacter* і *Gluconobacter*; молочнокислі бактерії, такі як *Lactobacillus* та *Lactococcus*; а також дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii* та інші [3]. Напій покращує травлення завдяки присутності глюконової, молочної та інших органічних кислот. Антиоксидантні властивості комбучі зумовлені наявністю поліфенолів з чаю. В Україні комбуча сприймається як харчовий або функціональний напій, однак останнім часом все більше споживачів асоціюють її з засобом натуральної косметики. Проте в промисловому масштабі існує потреба у стандартизації цього інгредієнту, його очищенні, стабілізації, здешевленні його виробництва та покращення якості продукту за рахунок використання вітчизняної сировини.

Мета дослідження: здійснити огляд українського ринку косметичних засобів на основі комбучі, дослідити залежність вмісту біологічних речовин цього ферментованого інгредієнту від умов ферментації та складу вихідного субстрату, запропонувати склад модифікованого середовища виробництва комбучі, що містить традиційні українські компоненти.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були зразки комбучі, отримані ферментацією різних субстратів, вихідні поживні середовища різного складу, косметичні засоби на основі комбучі. В роботі використовувались наступні методи дослідження: аналіз наукових публікацій за ключовими словами у базах наукових публікацій відкритого доступу, таких як Google Scholar, Scopus, MDPI та інш. щодо використання комбучі в косметичних засобах та біологічно активних речовин (БАР) комбучі; аналіз патентів щодо методів одержання комбучі ферментацією

субстратів різного складу, можливості здешевлення виробництва та отримання продуктів з високим вмістом БАР; експериментальні дослідження з одержання зразків комбучі ферментацією середовищ різного складу, оцінка їх органолептичних показників та перспектив використання в косметичці.

Результати дослідження. Як свідчить аналіз наукових публікацій свідчить про те, що біологічна активність комбучі, її харчова цінність, перспективи використання як інгредієнта косметичних засобів залежить від багатьох чинників. Перш за все – від складу мікробного консорціуму SCOBY. До складу SCOBY може входити значна кількість мікроорганізмів іноді дуже специфічних родів. Наприклад, оцтовокислі бактерії крім зазначених вище родів представлені родом *Komagataeibacter* spp, а дріжджі - *Kloeckera*, *Pichia*, *Saccharomyces*, *Shizosaccharomyces*, *Torulospora*... [4]. Взаємодія між різними видами мікроорганізмів впливає на чкість комбучі. Окрім того, значення мають умови ферментації – тривалість і температура; і дуже важливим є склад субстрату ферментації.

У класичному процесі ключовим субстратом є чай – зелений, чорний, улун тощо, який є джерелом необхідних для мікробного метаболізму поліфенолів, таніну та інші кофакторів. Внаслідок життєдіяльності мікробного консорціуму цукор та компоненти чаю біотрансформуються з утворенням цільових функціональних метаболітів, зокрема органічних кислот, вітамінів та легких ароматичних сполук, що визначають характерний профіль напою [5,6].

Сучасна біотехнологія виробництва комбучі активно досліджує використання альтернативних рослинних матриць, які можуть доповнювати або повністю замінювати традиційний настій *Camellia sinensis* з метою покращення функціональних властивостей та диверсифікації сенсорних профілів. Дослідження показують, що нетрадиційна сировина часто слугує не лише поживним субстратом для SCOBY, але й джерелом унікальних біоактивних прекурсорів.

Наприклад, використання гомогенату плодів індійського агрусу (*Phyllanthus emblica* L., IGH) як доповнення до чорного чаю (в оптимальній концентрації 20% v/v) продемонструвало систематичне підвищення загального вмісту фенолів, загального вмісту флавоноїдів, а також суттєве зростання антиоксидантної та антимікробної активності кінцевого продукту [6]. Іншим перспективним субстратом є кава каскара (суха шкірка та м'якоть кавової ягоди), яка є побічним продуктом кавової промисловості. Настій каскари є функціонально цінною матрицею, багатою на хлорогенові кислоти, кофеїн та інші фенольні сполуки. Ключова перевага ферментації каскари за допомогою SCOBY полягає у біоактивації цих сполук [7].

Загалом, до альтернативних субстратів належить широкий спектр рослинних матриць, включаючи квіткові настої (*Hibiscus sabdariffa*), лікарські та ароматичні трави (меліса, м'ята, розмарин), фруктові соки та пюре (ацерола, папая), а також молочні або соєві матриці. Хімічні наслідки їх застосування зумовлені вихідним фітохімічним профілем: гібіскус надає

антоціани, ацерола — високий вміст вітаміну С, меліса — рутин та кумарову кислоту. Ферментація SCOBY модулює біодоступність цих сполук, часто шляхом гідролізу глікозидів до більш активних агліконів або навіть підвищенням вмісту вітаміну С, як у випадку з комбучею з ацероли [8].

При використанні цієї змішаної культури для ферментації зелених кавових зерен, екстрактів червоних ягід та листя ягід були виявлені інгредієнти з різними корисними дерматологічними та косметичними властивостями. Прикладами іншої ферментованої сировини з косметичними властивостями є кава, гранат, ягоди, молоко, мед, а також побічні продукти, особливо харчової промисловості, такі як рисові висівки [9,10].

В контексті українського крафтового виробництва, стратегія використання альтернативних субстратів є визнаним методом створення диференційованих продуктів з унікальним фенольним профілем та покращеними функціональними властивостями/ Для локальних виробників в Україні найбільш логічними та доступними сировинними опціями є узварні настої, місцеві ягоди та плоди, садові фрукти, лікарські трави та побічні продукти переробки [11]. Лікарські та ароматичні трави, традиційні для України (меліса, м'ята, ромашка, шавлія), є ще одним перспективним напрямком. Ці рослини вносять у напій унікальну комбінацію летких терпенів та специфічних фенольних кислот (галової, кавової, рутину, кверцетину). З функціональної точки зору, це підвищує антимікробну дію напою через синергію між леткими сполуками та органічними кислотами. Плодові соки та натуральні концентрати (яблучний, вишневий, виноградний) є практичною та доступною сировиною для створення популярних смаків.

Під час проведених нами експериментів були одержані дуже перспективні зразки на основі субстратів, до складу яких входила суміш зеленого та чорного чаїв, а також настоїв сухофруктів, зокрема яблучного узвару, настою аронії.

У дослідженні [1] порівнювали екстракти, що пройшли ферментацію та ті, що її не проходили, та показали, що отримані біоферменти мають більш корисний вплив на клітини, ніж неферментований екстракт. Також було відзначено, що нанесення біоферментів на шкіру покращило рівень зволоженості шкіри, збільшення якого залежало від часу ферментації.

Для оцінки перспективності нових розробок було проаналізовано наявність кремів з екстрактом комбучі на провідних українських косметичних сайтах: Eva.ua, Makeup.com.ua, Elize.ua та Parfums.ua. Аналіз інтернет ресурсів показав, що ринок таких засобів не є дуже широким, а маркетплейс Eva.ua — це лідер за асортиментом [13]. Інтернет-магазин Eva.ua станом на вересень 2025 року, пропонує 15 кремів з комбучею. Найширше представлений корейський бренд Dr.Seuracle, який має кілька варіантів кремів, гелів та есенцій з комбучею. Продукти доступні в об'ємах 30 мл, 75 мл, 150 мл, а також у подарункових наборах. Ціни варіюються від 855 до 1400 гривень, залежно від формату та комплектації.

Серед бюджетних варіантів – Top Beauty Kombucha Cream, український крем з комбучею, аргановою та жожобовою оліями, гіалуроновою кислотою, ромашкою, зеленим чаєм та іншими натуральними компонентами. Його ціна становить 264–294 гривні за 50 мл. Крем має легку текстуру, універсальний для всіх типів шкіри, і позиціонується як засіб для щоденного зволоження та живлення.

Також на Eva.ua можна знайти креми з комбучею від брендів Teaology, Medi-Peel, T'else, MODAY, Joko Blend, Luff та Vogenia. Ціни на преміальні продукти сягають 2400 гривень, а упаковка здебільшого стандартна – 50 мл у баночках або тубиках, іноді з дозатором.

На сайті Makeup.com.ua представлено дуже обмежений вибір такої продукції, нами знайдено лише два креми з екстрактом комбучі. Перший – той самий Top Beauty Kombucha Cream, що й на Eva.ua, з аналогічним складом і ціною (241–277 гривень). Другий – Dr.Ceuracle Vegan Kombucha Tea Gel Cream, крем-гель з комбучею, гіалуроновою кислотою, ніацинамідом, ламінарією та зеленим чаєм. Його ціна – близько 1150 гривень за об'єм 75 г. Продукт позиціонується як антивіковий, детоксгелевий крем для сьйва та тонушу шкіри. Відгуки на ці продукти вказують на те, що комбуча в косметичі – це не просто модний інгредієнт, а потужний комплекс для догляду за шкірою, який поєднує пробіотики, антиоксиданти та натуральні зволожувачі.

В свою чергу, на сайтах Elize.ua та Parfums.ua відсутні косметичні засобів, які містять ферментований екстракт комбучі. На сайтах Elize.ua та Parfums.ua нами не знайдено жодного крему з екстрактом комбучі. Це може бути пов'язано з вузькою спеціалізацією цих платформ або з тим, що комбуча ще не стала масовим трендом у їхньому асортименті.

Отже креми з екстрактом комбучі поступово перетворюються з нішевого продукту на перспективний напрям у догляді за шкірою.

Значний інтерес як косметичний інгредієнт викликає екстракт комбучі. На сьогодні вже існують перші приклади використання екстрактів комбучі в засобах органічної косметики, сертифікованих організаціями COSMOS та ECOCERT. Однак ці продукти не мають реєстрації як фармацевтичні засоби на українському ринку.

Екстракт комбучі є стабільним у водних і гелевих середовищах дозволяє інтегрувати його у багатокомпонентні системи без втрати активності. Крім того, він добре поєднується з іншими функціональними інгредієнтами – гіалуроновою кислотою, церамідами, пептидами, що дає змогу створювати багатофункціональні креми з пролонгованим ефектом. Важливою перевагою екстракту комбучі є його біосумісність: він не викликає подразнень, легко проникає у глибокі шари шкіри та активує процеси клітинного оновлення.

Таким чином, ферментований екстракт комбучі – це не просто інгредієнт, а технологічна платформа, яка поєднує біоферментацію, фармацевтичну точність і косметологічну інновацію. Його впровадження у виробництво косметичних кремів потребує глибокого розуміння процесів

екстракції, стабілізації, емульгування та контролю якості, що відкриває широке поле для наукових досліджень та практичних розробок у сфері нових косметичних засобів.

Варто також підкреслити важливість відповідності виробництва косметичних засобів комбучі стандартам належної виробничої практики (GMP).

Залучення комбучі в косметологічні засоби дозволяє по-новому підійти до рішень для чутливої, проблемної або вікової шкіри. Препарати з ферментованими компонентами мають високий рівень переносимості, мінімальну алергенність і широкий діапазон дії. Завдяки багатофакторному складу екстракт комбучі може виступати не лише активною речовиною, а й стабілізатором або провідником для інших компонентів.

Додатково важливо вказати також на можливість подальшого розширення асортименту засобів: екстракт комбучі може бути застосований не лише у кремах, а й у сироватках, масках, спреях, а в майбутньому – навіть у лікарських формах для місцевої терапії. Все це відкриває перспективу для запуску лінійки засобів на його основі, включаючи розробку стандартів, інструкцій, вимог до пакування та маркування.

Висновки.

1. Показано, що комбуча є перспективним ферментованим інгредієнтом косметичних засобів, багатим на антиоксиданти, органічні кислоти та пробіотики, який зволожує, зміцнює шкірний бар'єр, зменшує запалення, підтягує контур обличчя, розгладжує зморшки, вирівнює тон та підходить для будь-якого типу шкіри.

2. Встановлено, що використання для ферментації модифікованих субстратів, що містять доступну сировину: узварні настої, свіжі ягоди, фрукти та продукти їх переробки, лікарські трави, молочні відходи, зернові висівки, збагачують комбучу біологічно активними речовинами, і роблять її бажаним ферментованим інгредієнтом косметичного засобу.

3. Одержано збагачені БАР зразки комбучі шляхом періодичної ферментації за участю SCOBY субстрату, що складається з підсолодженого чайного екстракту суміші рівних частин зеленого та чорного чаїв та узвару з сушених яблук, а також субстрату, що складається з підсолодженого чайного екстракту суміші рівних частин зеленого та чорного чаїв та настою аронії.

Список літератури

1. Majchrzak, W., Motyl, I., & Śmigielski, K. (2022). Biological and Cosmological Importance of Fermented Raw Materials: An Overview. *Molecules*, 27(15), 4845. <https://doi.org/10.3390/molecules27154845>
2. Pérez-Rivero, C., & López-Gómez, J. P. (2023). Unlocking the Potential of Fermentation in Cosmetics: A Review. *Fermentation*, 9(5), 463. <https://doi.org/10.3390/fermentation9050463>
3. Marsh, A. J., O'Sullivan, O., Hill, C., Ross, R. P., & Cotter, P. D. (2014). Sequence-based analysis of the bacterial and fungal compositions of

multiple kombucha (tea fungus) samples. *Food microbiology*, 38, 171–178. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2013.09.003>

4. Chou, Y.-C., Lin, H.-W., Wang, C.-Y., Hsieh, C.-C., Santoso, S. P., Lin, S.-P., & Cheng, K.-C. (2024). Enhancing Antioxidant Benefits of Kombucha Through Optimized Glucuronic Acid by Selected Symbiotic Fermentation Culture. *Antioxidants*, 13(11), 1323. <https://doi.org/10.3390/antiox13111323>

5. Zhou, D.-D., Saimaiti, A., Luo, M., Huang, S.-Y., Xiong, R.-G., Shang, A., Gan, R.-Y., & Li, H.-B. (2022). Fermentation with Tea Residues Enhances Antioxidant Activities and Polyphenol Contents in Kombucha Beverages. *Antioxidants*, 11(1), 155. <https://doi.org/10.3390/antiox11010155>

6. Cardoso, R. R., Neto, R. O., dos Santos D'Almeida, C. T., & other (2020). Kombuchas from green and black teas have different phenolic profile, which impacts their antioxidant capacities, antibacterial and antiproliferative activities. *Food Research International*, 128, 108782. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108782>

7. Kitwetcharoen, H., Phannarangsee, Y., Klanrit, P., & other (2024). Functional kombucha production from fusions of black tea and Indian gooseberry (*Phyllanthus emblica L.*). *Heliyon*, 10(24), e40939. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40939>

8. Sales, A. L., Iriondo-DeHond, A., DePaula, J., & other (2023). Intracellular Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects and Bioactive Profiles of Coffee Cascara and Black Tea Kombucha Beverages. *Foods*, 12(9), 1905. <https://doi.org/10.3390/foods12091905>

9. Barros VC, Botelho VA, Chisté RC. (2024). Alternative Substrates for the Development of Fermented Beverages Analogous to Kombucha: An Integrative Review. *Foods*. 13(11):1768. <https://doi:10.3390/foods13111768>

10. Ziemlewska, A.; Nizioł-Łukaszewska, Z.; Zagórska-Dziok, M.; Wójciak, M.; Szczepanek, D.; Sowa, I. (2022). Assessment of Cosmetic and Dermatological Properties and Safety of Use of Model Skin Tonics with Kombucha-Fermented Red Berry Extracts. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 14675.

11. Zofia, N.-Ł.; Aleksandra, Z.; Tomasz, B.; Martyna, Z.-D.; Magdalena, Z.; Zofia, H.-B.; Tomasz, W. (2020) Effect of Fermentation Time on Antioxidant and Anti-Ageing Properties of Green Coffee Kombucha Ferments. *Molecules*, 25, 5394.

12. Silva, K. A., Uekane, T. M., Miranda, J. F. d., & other (2021). Kombucha beverage from non-conventional edible plant infusion and green tea: Characterization, toxicity, antioxidant activities and antimicrobial properties. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 34(2021), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.102032>

13. EVA. URL: <https://eva.ua> > q-krem-kombucha-dlya-oblychchya (дата посилання 29.09.2025)

РОЗРОБКА КОСМЕТИЧНОГО ПРОДУКТУ ІЗ ФОТОЗАХИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ВІД ВПЛИВУ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ТА СИНЬОГО СВІТЛА

Бондарчук В.В.¹, Лісовий В.М.^{1,2}, Лижнюк В.В.^{1,2}, Сив'юк О.О.^{1,2},
Кузьміна Г.І.^{1,2}, Бессарабов В.І.^{1,2}

¹ Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: v.bondarchuk@gmail.com

² Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л. М. Литвиненка НАН України, м. Київ, Україна

У статті представлено результати розробки та досліджень косметичного продукту з фотозахисними властивостями від впливу ультрафіолетового (УФ) та синього світла. Вперше досліджено фотопротекторні властивості хлорофіл-каротинової пасти у діапазоні синього світла 400–450 нм та встановлено дозозалежний характер її фотозахисної дії. Розроблено сонцезахисний косметичний продукт у формі крему, що містить органічні УФ-фільтри та хлорофіл-каротинову пасту. Проведено комплексну оцінку фотозахисних властивостей розробленого засобу в спектральному діапазоні 290–450 нм та визначено показники захисту від синього світла, SPF, UVA-PF і критичної довжини хвилі. Встановлено, що значення SPF для розробленого косметичного продукту становить $33,85 \pm 2,27$, а рівень захисту від синього світла – $44,20 \pm 2,40$ %. Отримані результати підтверджують доцільність використання хлорофіл-каротинової пасти як ефективного природного компонента для створення сучасних сонцезахисних косметичних продуктів із додатковим фотозахистом у діапазоні синього світла.

Ключові слова: косметичний продукт, сонцезахисний крем, синє світло, антиоксиданти, УФ-фільтри.

DEVELOPMENT OF A COSMETIC PRODUCT WITH PHOTOPROTECTIVE PROPERTIES AGAINST THE INFLUENCE OF ULTRAVIOLET AND BLUE LIGHT

Bondarchuk V.V.¹, Lisovyi V.M.^{1,2}, Lyzhniuk V.V.^{1,2}, Syviuk O.O.^{1,2},
Kuzmina G.I.^{1,2}, Bessarabov V.I.^{1,2}

¹ Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: v.bondarchuk@gmail.com

² L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Kyiv, Ukraine

The article presents the results of the development and research of a cosmetic product with photoprotective properties against the effects of ultraviolet (UV) and blue light. The photoprotective properties of chlorophyll-carotene paste in the blue light range of 400–450 nm were investigated for the first time and the dose-dependent nature of its

photoprotective action was established. A sunscreen cosmetic product in the form of a cream containing organic UV filters and chlorophyll-carotene paste was developed. A comprehensive assessment of the photoprotective properties of the developed product in the spectral range of 290–450 nm was carried out and the blue light protection indicators, SPF, UVA-PF and critical wavelength were determined. It was established that the SPF value for the developed cosmetic product is 33.85 ± 2.27 , and the level of blue light protection is $44.20 \pm 2.40\%$. The results obtained confirm the feasibility of using chlorophyll-carotene paste as an effective natural component for creating modern sunscreen cosmetic products with extended photoprotection in the blue light range.

Keywords: cosmetic product, sunscreen, blue light, antioxidants, UV filters

В останні роки зростає занепокоєння щодо шкідливого впливу на шкіру не тільки ультрафіолетового (УФ) випромінювання, але й синього світла, відомого також як високоенергетичне видиме світло (HEVL), яке охоплює діапазон довжин хвиль приблизно 400-500 нм [1]. Вплив синього світла на шкіру супроводжується індукцією оксидативного стресу внаслідок надмірного утворення активних форм кисню (АФК), порушенням бар'єрної функції епідермісу, гіперпігментацією, а також дисфункцією фібробластів і меланоцитів – клітин, що відіграють важливу роль у регенерації та підтриманні структурної цілісності шкіри [2, 3]. Оскільки більшість використовуваних органічних УФ-фільтрів характеризуються обмеженою ефективністю у межах діапазону довжин хвиль 400-500 нм, це обумовлює необхідність розробки нових косметичних продуктів для надійного захисту шкіри від впливу синього світла.

Сучасні сонцезахисні косметичні продукти з додатковою активністю проти синього світла наразі розробляються на основі комбінованого поєднання у складі класичних УФ-фільтрів із біологічно активними компонентами рослинного походження, зокрема поліфенолами, флавоноїдами та каротиноїдами, що володіють антиоксидантними властивостями [4, 5]. Такий підхід забезпечує комплексну фотопротекцію [6-10].

Згідно з даними сучасних наукових джерел, хлорофіл-каротинова паста може бути перспективним інгредієнтом для включення до складу косметичних сонцезахисних продуктів. Цей природний пігментний комплекс поєднує дві функціонально доповнюючі системи біологічно активних компонентів. Хлорофіли проявляють здатність ефективно поглинати випромінювання у спектральному діапазоні 430-450 нм, виконуючи роль природних фотофільтрів і тим самим зменшуючи проникнення синього світла до глибших шарів шкіри. У свою чергу, каротиноїди характеризуються вираженою антиоксидантною активністю: вони нейтралізують синглетний кисень, інгібують перекисне окиснення ліпідів клітинних мембран та підтримують баланс ендогенної антиоксидантної системи [11].

Мета дослідження: розробка косметичного продукту з фотозахисними властивостями в ультрафіолетовій та синій зоні спектру.

Матеріали і методи дослідження. При проведенні експериментальних досліджень використовували наступні реактиви: гліцерин (Honeywell Research Chemicals, США), ксантанову камедь (Jungbunzlauer, Австрія), лимонну кислоту (ПАТ Макрохім, Україна), трометамол (BASF, Німеччина), емульгатор Arlacel 2121 (Sorbitan stearate (and) sucrose cocoate) (Croda International Plc, Великобританія), цетостеариловий спирт (PT Musim Mas, Індонезія), гліцерин моностеарат (Croda International Plc, Великобританія), Caprilic/Capric Triglyceride (IOI Oleo GmbH, Німеччина), полісорбат-80 (Твін-80) (Honeywell Research Chemicals, США), Tinosorb S (Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine) (BASF, Німеччина), Uvinul A Plus B (Ethylhexyl Methoxycinnamate (and) Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate) (BASF, Німеччина), Tinosorb M (Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol) (BASF, Німеччина), хлорофіл-каротинова паста з хвої (Україна), макрогол 400 (Croda International Plc, Великобританія), консервант Euxyl 9010 (Phenoxyethanol, ethylhexylglycerin) (Ashland Global Holdings, Німеччина); воду очищену.

У ході досліджень було використане наступне обладнання та допоміжні матеріали: ваги аналітичні AS 60/220. R2 (Radwag, Польща); лабораторна установка водопідготовки RO-4 (Werner, Німеччина); екстрактор Büchi Extraction Unit B-815 (Büchi, Швейцарія); рН-метр SevenCompact (Mettler Toledo, Швейцарія); SPF-аналізатор Labsphere UV-1000 (Labsphere, США); прилад для симуляції сонячного випромінювання з проведенням прискорених тестів на світлостійкість і фотостабільність матеріалів Suntest CPS (Atlas, США); піскоструминні пластини з поліметилметакрилату (ПММА) розміром 5x5 см (HelioScience, Франція); верхньопривідна мішалка OS20-Pro (Китай).

Процес виготовлення сонцезахисного косметичного продукту у формі крему. Виготовлення сонцезахисного косметичного продукту у формі крему здійснювали за технологією приготування емульсій типу олія/вода (O/W). Спочатку на аналітичних вагах відважували необхідну кількість усіх інгредієнтів відповідно до розробленої рецептури. Приготування водної фази розпочинали з розчинення у воді очищених компонентів буферної системи – лимонної кислоти (0,3 %) та трометамолу (0,2 %), після чого розчин нагрівали до температури 75–78 °С. Гелеутворювач готували шляхом диспергування ксантанової камеді (0,4 %) у гліцерині (5,0 %) до отримання гомогенної маси. Цю суміш вводили у нагріту водну фазу при постійному перемішуванні (~300–500 об/хв). До складу водної фази також вводили солубілізатор полісорбат-80 (2,0 %), який забезпечував додаткову стабілізацію емульсійної системи.

Олійну фазу готували шляхом змішування емульгаторів та емоментів композиції, а саме: Arlacel 2121 (4,0 %), цетостеарилового спирту (5,0 %), гліцеролу моностеарату (3,0 %) та Caprylic/Capric Triglyceride (6,0 %). Суміш нагрівали до 75–78 °С та витримували при цій температурі до повного розплавлення твердих компонентів і перемішування до досягнення

однорідної олійної фази. Після цього до цієї фази додавали сонцезахисні фільтри Univul A Plus B (6,0 %) та Tinosorb S (2,0 %) і перемішували до отримання однорідної системи.

Емульгування проводили шляхом поступового введення олійної фази у водну при однаковій температурі обох фаз з інтенсивним перемішуванням. Після змішування фаз емульсію піддавали гомогенізації до формування однорідної емульсійної системи та поступово охолоджували до температури приблизно 40 °С.

На стадії охолодження до емульсії вводили фазу термолабільних компонентів, до складу якої входили хлорофіл-каротинова паста (5,0 %), УФ-фільтр Tinosorb M (8,0 %), пластифікатор макрогол 400 (1,0 %) та консервант Euxyl 9010 (1,0 %). Введення зазначених компонентів при зниженій температурі здійснювали з метою запобігання їх можливій термічній деградації та збереження функціональних властивостей.

На завершальному етапі отриманий продукт перемішували до досягнення повної однорідності.

Методика досліджень фотозахисних властивостей розробленого косметичного продукту в ультрафіолетовій зоні спектру методом in vitro. Для тестування використовували п'ять нових ПММА пластин, на кожній із яких абсорбцію вимірювали в п'яти різних положеннях. Спочатку на шорстку поверхню нової піскоструминної пластини розміром 5×5 см наносили розчин гліцерину і визначали базовий рівень спектрофотометричних значень. Потім на нові ПММА пластини наносили досліджуваний зразок відповідно до стандарту ISO 24443:2022 Cosmetics – Determination of sunscreen UVA photoprotection *in vitro*. Первинне вимірювання абсорбції зразка виконували в діапазоні 290–400 нм із використанням SPF-аналізатора Labsphere UV-1000. Після цього пластину опромінювали в приладі для симуляції сонячного випромінювання з проведенням прискорених тестів на світлостійкість і фотостабільність матеріалів Suntest CPS, а потім повторно вимірювали абсорбцію зразка у тому ж спектральному діапазоні. На завершальному етапі проводили розрахунки параметрів UVA-PF, SPF та критичної довжини хвилі відповідно до вимог стандарту ISO 24443:2022, що дозволило комплексно оцінити фотозахисні властивості розробленого косметичного продукту.

Методика досліджень фотозахисних властивостей розробленого косметичного продукту в синій зоні спектру методом in vitro. Поглинання світла досліджуваним зразком у спектральній області 400–450 нм досліджували за допомогою SPF-аналізатора Labsphere UV-1000 з використанням пластин із поліметилметакрилату. На основі отриманих даних методом числового інтегрування обчислювали площу під кривими пропускання в заданому спектральному діапазоні, після чого розраховували фактор захисту від синього світла (Blue Light Protection Factor, BLPF, %) – показник, що характеризує ступінь поглинання випромінювання в діапазоні 400–450 нм досліджуваним зразком. Розрахунок показника фактора захисту від синього світла проводили шляхом віднімання від одиниці частки, яку

становить площа спектру пропускання досліджуваного зразка відносно площі контрольного зразка (гліцерину) у межах довжин хвиль 400–450 нм, з подальшим переведенням результату у відсотки.

Статистичний аналіз. Результати були виражені як середнє \pm стандартне відхилення, оцінене у трьох незалежних повторях. Дані були проаналізовані на статистичну значущість за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу з пост-факторним тестом Tukey HSD. Достовірними вважали значення $p \leq 0,05$.

Результати дослідження.

Проведено дослідження фотозахисних властивостей хлорофіл-каротинової пасти з хвої в діапазоні синього світла методом *in vitro*. Досліджували розчини хлорофіл-каротинової пасти у гліцерині в концентраціях 1%, 5%, 10% та 15%. Контрольним зразком слугував чистий гліцерин. Результати проведених досліджень з вивчення фотозахисних властивостей хлорофіл-каротинової пасти з хвої в діапазоні синього світла методом *in vitro* наведено на рисунку 1.

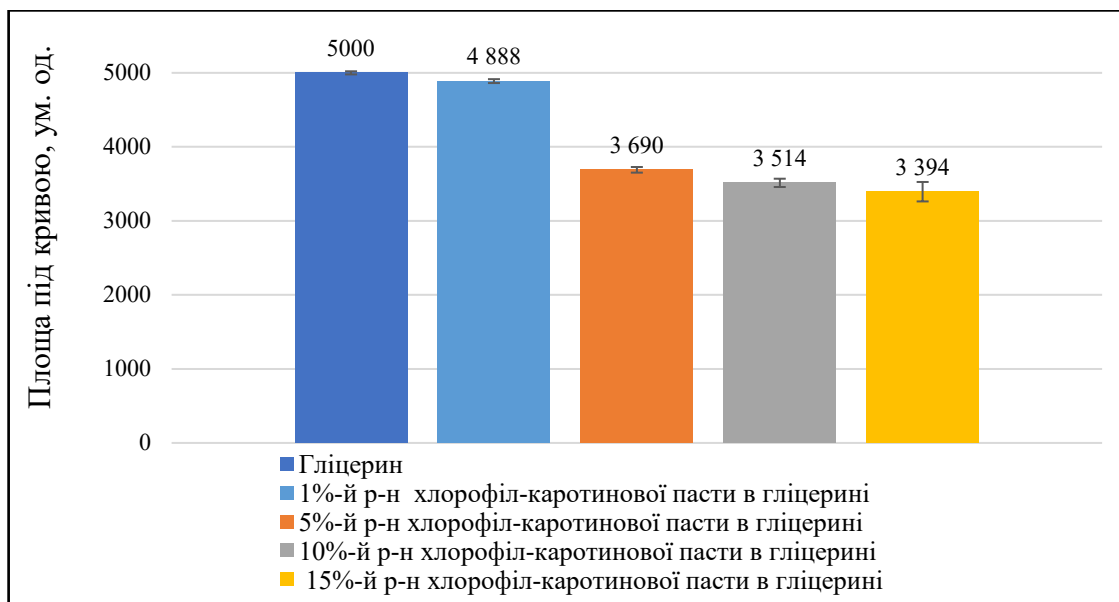


Рисунок 1 – Результати визначених площ пропускання в діапазоні синього світла 400-450 нм для розчинів хлорофіл-каротинової пасти у гліцерині різної концентрації

Встановлено дозозалежний характер фотозахисної дії хлорофіл-каротинової пасти у діапазоні 400-450 нм. При цьому площа під кривою спектру для 1%-вого розчину хлорофіл-каротинової пасти змінювалася незначною мірою відносно розчину гліцерину. Натомість при використанні 5%-вого розчину хлорофіл-каротинової пасти, відзначено різке посилення фотопротекторних властивостей: значення площі зменшилося до 3690 ум. од., що свідчить про підвищення ефективності захисту в 11,7 раза відносно 1%-вого розчину. При концентраціях 10% та 15% спостерігалось подальше збільшення фотозахисного ефекту, проте його темпи зростання

сповільнилися, вказуючи на поступове досягнення функціонального насичення системи.

У таблиці 1 наведено розраховані значення фактора захисту від синього світла для розчинів хлорофіл-каротинової пасти різних концентрацій.

Таблиця 1 – Значення фактора захисту від синього світла (BLPF, %) для розчинів хлорофіл-каротинової пасти різних концентрацій

BLPF, %	1%-й розчин хлорофіл-каротинової пасти у гліцерині	5%-й розчин хлорофіл-каротинової пасти у гліцерині	10%-й розчин хлорофіл-каротинової пасти у гліцерині	15%-й розчин хлорофіл-каротинової пасти у гліцерині
	2,24	26,20	29,72	32,12

Результати, наведені в таблиці 1, підтверджують дозозалежний характер фотопротекторної активності хлорофіл-каротинової пасти в діапазоні синього світла.

На основі отриманих даних щодо фотозахисних властивостей хлорофіл-каротинової пасти у діапазоні синього світла було розроблено косметичний продукт у формі крему з її вмістом (5% у складі засобу). Крем обрано як оптимальну форму сонцезахисного засобу через його технологічні та споживчі властивості. Емульсійна структура забезпечує ефективний баланс між водною та олійною фазами, що дозволяє рівномірно розподіляти як ліпофільні УФ-фільтри, так і гідрофільні активні компоненти. Засіб легко наноситься, швидко абсорбується та не залишає надмірно жирної плівки, що важливо для користувачів.

Розроблений крем має легкий оливковий відтінок через хлорофіл-каротинову пасту у складі. Значення рН косметичного продукту становить $4,8 \pm 0,2$ при 32°C . Консистенція крему щільна, кремоподібна та добре емульгована. При нанесенні крем легко розподіляється по шкірі та характеризується приємним легким трав'яним ароматом.

Було досліджено сонцезахисні властивості розробленого косметичного продукту. Графік абсорбції сонцезахисного косметичного продукту у формі крему із вмістом хлорофіл-каротинової пасти наведено на рисунку 2, а результати вимірювань та розрахунків для досліджуваного зразка сонцезахисного продукту за стандартом ISO 24443:2022 – у таблиці 2.

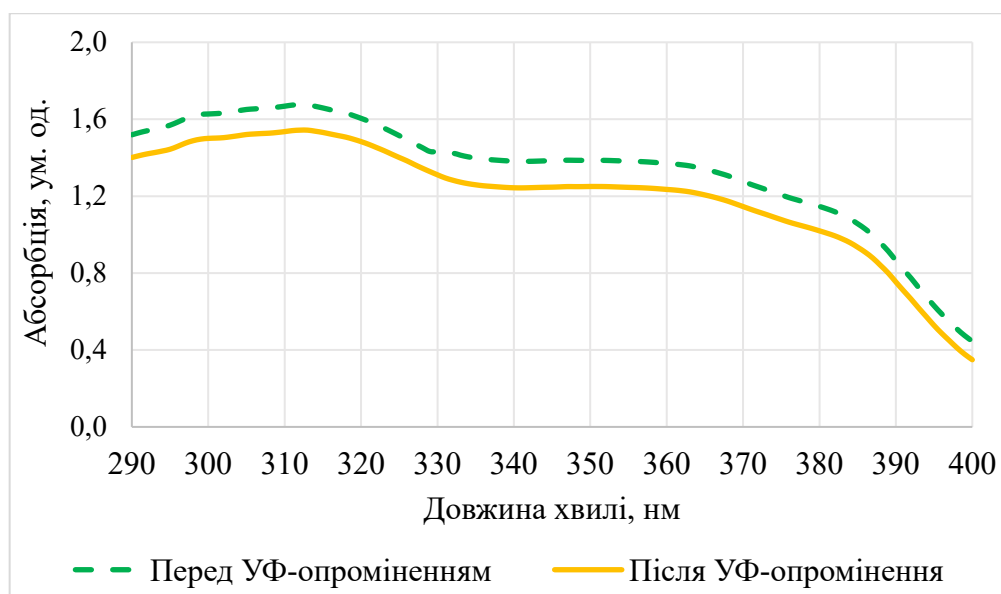


Рисунок 2 – Графік абсорбції досліджуваного зразка сонцезахисного продукту до та після УФ-опромінення (*in vitro*)

Таблиця 2 – Узагальнені результати вимірювань та розрахунків для досліджуваного зразка сонцезахисного продукту

Параметр	Значення
SPF <i>in vitro</i>	33,85±2,27
Critical Wavelength, nm	379
UVA/UVB Ratio	0,75
UVA-PF ₀	15,00±0,64
UVA-PF	12,09±1,30
UVA-PF / SPF ratio	0,36
BLPF, % (blue light protection factor)	44,20±2,40

Встановлено, що визначений *in vitro* показник SPF для розробленого крему становить 33,85±2,27, що дозволяє класифікувати його як сонцезахисний косметичний засіб із SPF 30. Критична довжина хвилі розробленого косметичного продукту перевищує мінімально допустиме значення 370 нм, а співвідношення UVA-PF/SPF більше за встановлений пороговий рівень $\geq 1/3$. Виконання цих обох критеріїв свідчить про здатність продукту забезпечувати широкий спектр UV-захисту, включно з довгохвильовою областю UVA, що вказує на можливість маркування засобу символом UVA у колі. Незначне зниження показника UVA-PF після УФ-опромінення свідчить про достатню фотостабільність рецептури. Показник BLPF для досліджуваного зразка становить 44,20±2,40 %, що підтверджує ефективність захисту від синього світла у діапазоні 400–450 нм. Отримані результати вказують на можливість позиціонування засобу як

фотопротекторного продукту з розширеним спектром дії, що охоплює діапазони захисту від впливу УФ- та HEV-випромінювання.

Висновки.

1. Встановлено, що хлорофіл-каротинова паста виявляє фотозахисні властивості в діапазоні синього світла 400–450 нм та має дозозалежний ефект. При використанні 15 %-го розчину хлорофіл-каротинової пасти у гліцерині показник захисту від синього світла становить 32,12 %.

2. Розроблено сонцезахисний продукт у формі крему із органічними УФ-фільтрами та хлорофіл-каротиновою пастою у складі. Встановлено, що значення SPF для розробленого продукту становить $33,85 \pm 2,27$, а рівень захисту від синього світла досягає $44,20 \pm 2,40\%$. Доведено, що розроблений косметичний продукт забезпечує широкий спектр УФ-захисту, зокрема в довгохвильовій ділянці UVA, що свідчить про можливість маркування продукту символом UVA у колі.

Список літератури

1. McNish, H., Mathapathi, M. S., Figlak, K., Damodaran, A., & Birch-Machin, M. A. (2025). The effect of blue light on mitochondria in human dermal fibroblasts and the potential aging implications. *The FASEB Journal*, 39(1), Article e202500746R. <https://doi.org/10.1096/fj.202500746R>

2. Montero, P., Roger, I., Milara, J., & Cortijo, J. (2023). Damaging effects of UVA, blue light, and infrared radiation: *in vitro* assessment on a reconstructed full-thickness human skin. *Frontiers in medicine*, 10, 1267409. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1267409>

3. Chamayou-Robert, C., DiGiorgio, C., Brack, O., & Doucet, O. (2022). Blue light induces DNA damage in normal human skin keratinocytes. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 38(1), 69–75. <https://doi.org/10.1111/phpp.12718>

4. Calzari, P., Vaienti, S., & Nazzaro, G. (2023). Uses of Polypodium leucotomos extract in oncodermatology. *Journal of Clinical Medicine*, 12(2), 673.

5. Avola, R., Graziano, A. C. E., Pannuzzo, G., Bonina, F., & Cardile, V. (2019). Hydroxytyrosol from olive fruits prevents blue-light-induced damage in human keratinocytes and fibroblasts. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 9065–9076. <https://doi.org/10.1002/jcp.27584>

6. Roberts, R. L., Green, J., & Lewis, B. (2009). Lutein and zeaxanthin in eye and skin health. *Clinical Dermatology*, 27(2), 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.01.011>

7. Yang, H., Yu, S., Kim, J., Baek, K., Lee, Y. R., Lee, H. S., Choi, W. I., Sung, D. (2022). Facile solvent-free preparation of antioxidant idebenone-loaded nanoparticles for efficient wound healing. *Pharmaceutics*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030521>

8. Coats, J. G., Maktabi, B., Abou-Dahech, M. S., & Baki, G. (2021). Blue light protection, part II-Ingredients and performance testing methods.

Journal of Cosmetic Dermatology, 20(2), 335–347.

<https://doi.org/10.1111/jocd.13803>

9. Davinelli, S., Nielsen, M. E., & Scapagnini, G. (2018). Astaxanthin in skin health, repair, and disease: A comprehensive review. *Nutrients*, 10(4), 522.

<https://doi.org/10.3390/nu10040522>

10. Godic, A., Poljšak, B., Adamic, M., & Dahmane, R. (2014). The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 860479. <https://doi.org/10.1155/2014/860479>

11. Grether-Beck, S., Marini, A., Jaenicke, T., & Krutmann, J. (2014). Photoprotection of human skin beyond ultraviolet radiation. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 30(2–3), 167–174.

<https://doi.org/10.1111/phpp.12111>

12. Stahl, W., & Sies, H. (2012). Photoprotection by dietary carotenoids: Concept, mechanisms, evidence and future development. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(2), 287–295. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100232>

13. Arnault, E., Barrau, C., Nanteau, C., Gondouin, P., Bigot, K., Viénot, F., Gutman, E., Fontaine, V., Villette, T., Cohen-Tannoudji, D., Sahel, J. A., & Picaud, S. (2013). Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *PloS one*, 8(8), e71398.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071398>

Section 3 Science in ensuring defense capability and post-war reconstruction of the state

УДК 613.98:615.03

НАНОСТРУКТУРОВАНІ НЕТКАНІ МАТЕРІАЛИ ДЛЯ НАДАННЯ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ВІЙСЬКОВИМ ТА ЦИВІЛЬНИМ

Ищенко О.В.¹, Єганян М.В.¹, Кудрявцев Г.Р.¹, Колосніченко О.В.¹, Олексішен В.О.²

¹ Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна, e-mail: ishhenko.ov@knutd.edu.ua

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», кафедра хімічного, полімерного та силікатного машинобудування, м. Київ, Україна

У статті наведено результати розробки полімерних композиційних матеріалів фармакотерапевтичного призначення для екстреної та військової медицини. Описані тверді дисперсні системи та ультратонкі неткані матеріали, які отримано методом електроформування, що забезпечують локальне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Як модельну субстанцію використано німесулід для перев'язувальних засобів з протизапальною дією та потенційного лікування запальних процесів опорно-рухового апарату. Додатково розглянуто антисептичні серветки з декасаном для первинної обробки ран. Запропоновані матеріали поєднують бар'єрні, сорбційні та терапевтичні властивості, що підтверджує їх перспективність для практичного застосування.

Ключові слова: наноструктуровані матеріали, тверді дисперсні системи, німесулід, декасан, перев'язувальні засоби, електроформування.

NANOSTRUCTURED NONWOVEN MATERIALS FOR PROVIDING PRIMARY MEDICAL CARE TO MILITARY PERSONNEL AND CIVILIANS

Ishchenko O.V.¹, Yeganyan M.V.¹, Kudriavtsev H.R.¹, Kolosnichenko O.V.¹, Oleksyshen V.O.²

¹ Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine, e-mail: ishhenko.ov@knutd.edu.ua

² National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", department of chemical, polymer and silicate engineering, Kyiv, Ukraine; e-mail: vitaliy.oleksishen@gmail.com

The article presents the results of developing polymer composite materials for pharmacotherapeutic use in emergency and military medicine. Solid dispersion systems and ultrafine nonwoven materials produced by electrospinning are described, which ensure local release of active pharmaceutical ingredients. Nimesulide was used as a model substance for wound dressings with anti-inflammatory properties and potential treatment of inflammatory conditions of the musculoskeletal system. Additionally, the use of antiseptic wipes with Decasan for primary wound care is considered. The proposed materials combine barrier, sorption, and therapeutic properties, confirming their potential for practical application.

Key words: nanostructured materials, solid dispersion systems, nimesulide, decasan, wound dressings, electrospinning.

Через тривалу війну в Україні зросла потреба в швидкому та доступному наданні первинної медичної допомоги військовим і цивільним. Лікування хронічних ран, опіків і трофічних виразок залишається актуальним викликом медицини в сучасному стані, що зумовлює потребу в розробці ефективних перев'язувальних матеріалів, здатних забезпечити не лише захист ушкоджених тканин, а й активну участь у процесах загоєння.

Такі матеріали повинні відповідати високим вимогам: створювати оптимальне середовище для регенерації, бути повітропроникними, еластичними, біосумісними, нетоксичними, зручними у використанні та здатними до локального вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Проте більшість сучасних ранових покриттів не повністю відповідають цим критеріям, що актуалізує пошук нових рішень.

Перспективним напрямом є використання поліфункціональних плівкових і наноструктурованих нетканих матеріалів, які поєднують бар'єрні, сорбційні та терапевтичні властивості. Зокрема, особливу увагу заслуговують наноструктуровані композиції, що містять фармацевтичні інгредієнти, оскільки вони демонструють значний потенціал у сфері екстреної медицини. Завдяки унікальним властивостям, таким як висока абсорбційна здатність, антимікробна активність, можливість доставки лікарських засобів та адаптація до різних типів ран, ці матеріали суттєво підвищують ефективність надання первинної допомоги в польових умовах, зменшують ризик інфекційних ускладнень і сприяють швидшому загоєнню.

У цьому контексті особливу наукову цінність мають біополімери природного походження, такі як целюлоза, крохмаль, хітозан та альгінат натрію [1, 2]. Вони містять функціональні групи, здатні утворювати фізико-хімічні зв'язки з АФІ. Модифікація таких полісахаридів дозволяє створювати матеріали з новими властивостями, зокрема регульованою гідрофільністю, механічною міцністю, біодеградабельністю та здатністю до пролонгованого вивільнення діючих речовин [3]. Це відкриває можливості для створення перев'язувальних засобів з прогнозованими терапевтичними характеристиками.

Актуальність дослідження також зумовлена необхідністю наукового обґрунтування впливу фізико-хімічних властивостей біополімерів,

міжфазної взаємодії та реологічних характеристик композицій на технологічні параметри їх формування. Саме ці чинники визначають експлуатаційні властивості матеріалів, зокрема їх здатність забезпечувати локальне, рівномірне та пролонговане вивільнення АФІ, що є ключовим для досягнення високої терапевтичної ефективності.

Крім того, дослідження відповідає сучасним тенденціям сталого розвитку, оскільки базується на використанні відновлюваних джерел сировини та екологічно безпечних технологій. Це узгоджується з глобальними викликами щодо зменшення екологічного навантаження та впровадження принципів зеленої хімії у фармацевтичне виробництво.

Таким чином, розробка полімерних композиційних матеріалів фармакотерапевтичного призначення, зокрема перев'язувальних засобів нового покоління, є надзвичайно актуальним завданням, що має фундаментальне та прикладне значення для медицини.

Наноструктуровані неткані матеріали, що містять відповідні фармацевтичні інгредієнти демонструють значний потенціал у сфері екстреної медицини завдяки своїм унікальним властивостям – високій абсорбційній здатності, антимікробній активності, можливості доставки лікарських засобів та адаптації до різних типів ран. Їх застосування може суттєво підвищити ефективність надання первинної допомоги в польових умовах, зменшити ризики інфекційних ускладнень та сприяти швидшому загоєнню.

Таким чином, дослідження та впровадження наноструктурованих нетканних матеріалів у практику військової та цивільної медицини є надзвичайно актуальним завданням, що відповідає сучасним викликам системи охорони здоров'я в умовах війни.

Мета дослідження: теоретичне обґрунтування та розробка технологій отримання функціональних наноструктурованих нетканних матеріалів фармакотерапевтичного призначення, які забезпечують локальне, рівномірне та пролонговане вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, відповідають вимогам до перев'язувальних засобів і мають високі експлуатаційні характеристики, зокрема для застосування в екстреній та військовій медицині.

Матеріали і методи дослідження. У роботі застосовано комплексний підхід, що поєднує систематичний літературний пошук, аналіз сучасних фармацевтичних розробок та експериментальні дослідження нових методів формування наноструктурованих нетканних матеріалів фармакотерапевтичного призначення.

Результати дослідження. Сучасний етап розвитку електроформування характеризується переходом до використання модифікованих біополімерів та «зелених» методів синтезу, що дозволяє цілеспрямовано регулювати морфологію волокон шляхом коригування параметрів конуса Тейлора та стабілізації струменя в електричному полі. Інтеграція модифікованих полісахаридних матриць та гібридних наноструктур у процес електроформування забезпечує створення

функціональних каркасів із покращеною біосумісністю та керованою архітектурою, долаючи обмеження традиційних методів, таких як недостатня масштабованість або складність контролю діаметра волокон. Такі еволюційні зміни у підходах до переробки полімерних розчинів відкривають нові горизонти для прецизійної доставки ліків та регенеративної медицини, мінімізуючи використання токсичних розчинників і підвищуючи екологічну безпеку фармацевтичного виробництва [3].

У межах наших досліджень розроблено тверді дисперсні системи (ТДС) на основі полівінілпіролідону (ПВП), полівінілового спирту (ПВС) та модифікованих полісахаридів, які продемонстрували високу біосумісність, здатність до формування стабільних нетканих матеріалів нановолокнистою структурою, а також ефективне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів [4].

Особливу увагу приділено створенню наноструктурованих нетканих матеріалів методом електроформування, що дозволило отримати ультратонкі волокна, з рівномірною морфологією та високою питомою поверхнею [5].

Оптимізація параметрів електроформування: напруга електричного поля, в'язкість розчину, концентрація полімерів, забезпечила стабільність струменя та контрольоване формування волокон. Композиції на основі полівінілпіролідону виявилися найбільш придатними для формування однорідних волокон з включенням фармакологічно активних речовин [6].

Зокрема, як модельну протизапальну субстанцію було використано німесулід, який інтегрували до складу полімерного розчину для електроформування. Встановлено, що ультратонкі волокна з німесулідом забезпечують рівномірне розподілення субстанції в структурі волокон.

Отримані ультратонкі волокна з німесулідом не лише забезпечують рівномірний розподіл субстанції в структурі, але й відкривають перспективу створення ТДС для локальної терапії. Такий підхід дозволяє інтегрувати протизапальний компонент безпосередньо у перев'язувальні матеріали, що поєднують механічний захист рани з фармакологічною дією. Використання німесулід у складі нановолокнистих нетканих матеріалів може забезпечити пролонговане вивільнення активної речовини, зменшення локального запалення та прискорення процесів загоєння. Це особливо актуально для екстреної медицини та військових умов, де важлива швидка та комплексна допомога [5].

Метод електроформування відкриває унікальні можливості для створення гемостатичних матеріалів нового покоління завдяки формуванню нановолоконних матриць, які структурно імітують позаклітинний матрикс та мають надвисоку питому площу поверхні. Такі нановолокнисті пов'язки забезпечують миттєву адсорбцію плазми крові, що призводить до локальної концентрації факторів згортання та прискореної агрегації тромбоцитів безпосередньо на волокнах [6].

Використання біосумісних полімерів (целюлози або хітозану) у процесі електроформування дозволяє отримувати пористі структури, які не лише фізично блокують кровотечу, але й слугують депо для активних гемостатичних агентів, забезпечуючи їх цільову доставку в зону пошкодження судин. Висока паропроникність та капілярний ефект електроформованих матеріалів сприяють формуванню міцного фібринового згустку навіть у складних умовах, мінімізуючи при цьому термічне або хімічне пошкодження тканин, характерне для традиційних порошкових гемостатиків [7].

Шкіра виконує ключові захисні та регуляторні функції організму, а її пошкодження значно підвищує ризик інфекцій і ускладнює процеси загоєння, що зумовлює потребу в ефективних сучасних ранових покриттях. У цьому контексті електроформовані нановолокнисті матеріали на основі ацетату целюлози привертають значну увагу завдяки здатності імітувати позаклітинний матрикс, високій пористості та можливості інкорпорації біологічно активних сполук. Особливо перспективним є поєднання таких полімерних матриць із природними, зокрема морськими, екстрактами, що забезпечує виражені антибактеріальні та ранозагоювальні властивості й відкриває нові можливості для створення інноваційних пов'язок для лікування мультирезистентних ранових інфекцій [8].

Використання електроформованих нановолокон на основі термопластичного поліуретану, завантажених рослинними екстрактами (*Anastatica hierochuntica*), дозволяє створювати біосумісні матриці з покращеною гідрофільністю та оптимальними механічними характеристиками для тривалої доставки ліків. Такі системи демонструють високу антимікробну та антибіоплівкову активність проти резистентних патогенів, забезпечуючи пролонговане вивільнення активних сполук (до 73,4% протягом 72 годин) та стимулюючи процеси регенерації тканин. Інтеграція нанотехнологій та фітохімічних агентів у структуру нановолокон забезпечує синергічний ефект, що є критично важливим для розробки інноваційних пов'язок для лікування хронічних і гострих ран у сучасній медицині [9].

Синергія нанотехнологій та фітотерапії дозволяє створювати біогібридні нановолокнисті каркаси, які імітують структуру позаклітинного матриксу та забезпечують пролонговане вивільнення терапевтичних молекул безпосередньо у зону ураження. Використання твердодисперсних систем та ультратонких волокон, отриманих методами електроформування або відцентрового формування, значно підвищує біодоступність активних інгредієнтів і забезпечує ефективну антисептичну та протизапальну дію при мінімальному системному навантаженні на організм вони здатні контролювати мікросередовище рани та прискорювати регенерацію тканин у складних клінічних умовах [10].

Також розглядається підхід використання ТДС на основі ультратонких волокон з німесулідом для місцевого лікування запальних процесів опорно-рухового апарату. Потенційні сфери застосування

включають терапію остеоартриту, періартриту, посттравматичного тендиніту, тендосиновітів, а також лікування ударів, розтягнень м'язів і больових проявів у суглобах, що виникають при фізичних навантаженнях. Локальне використання ТДС з німесулідом може знизити системне навантаження на організм, мінімізувати побічні ефекти та забезпечити цільову дію у зоні запалення [11].

Окрім перев'язувальних матеріалів, важливим напрямом є створення антисептичних серветок для первинної обробки ран. Такі засоби забезпечують швидке очищення та дезінфекцію пошкодженої ділянки, що критично важливо у польових умовах [12]. Одним із ефективних антисептиків є декасан (декаметоксин), який належить до катіонних поверхнево-активних речовин. Його механізм дії полягає у руйнуванні клітинних мембран мікроорганізмів шляхом взаємодії з фосфоліпідними компонентами, що призводить до загибелі бактерій, грибів та деяких вірусів. При цьому декасан не подразнює тканини та не всмоктується у системний кровотік, що робить його безпечним для місцевого застосування. Використання серветок з декасаном, дозволяє поєднати механічне очищення рани з пролонгованою антимікробною дією, знижуючи ризик інфекційних ускладнень та прискорюючи процеси загоєння.

Висновки. Розробка полімерних композиційних матеріалів фармакотерапевтичного призначення, зокрема наноструктурованих нетканих систем, є перспективним напрямом сучасної медицини, що відповідає нагальним потребам екстреної та військової допомоги в умовах війни. Отримані результати підтверджують можливість створення перев'язувальних засобів нового покоління, які поєднують механічний захист ушкоджених тканин із локальним та пролонгованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів. Використання німесуліду як протизапального компонента у складі твердодисперсних систем на основі ультратонких волокон відкриває перспективи для місцевого лікування запальних процесів опорно-рухового апарату, зменшення системного навантаження та мінімізації побічних ефектів. Додатково, впровадження антисептичних серветок із декасаном забезпечує комплексний підхід до первинної обробки ран, знижуючи ризик інфекційних ускладнень. Таким чином, запропоновані технології мають значний потенціал для практичного застосування у військовій та цивільній медицині, сприяючи підвищенню ефективності лікування та прискоренню процесів загоєння.

Список літератури

1. Xing, J., Zhang, M., Liu, X., Wang, C., Xu, N., & Xing, D. (2023). Multi-material electrospinning: from methods to biomedical applications. *Materials today. Bio*, 21, 100710. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100710>
2. Jiffrin, R., Razak, S. I. A., Jamaludin, M. I., Hamzah, A. S. A., Mazian, M. A., Jaya, M. A. T., Nasrullah, M. Z., Majrashi, M., Theyab, A., Aldarmahi, A. A., Awan, Z., Abdel-Daim, M. M., & Azad, A. K. (2022).

Electrospun Nanofiber Composites for Drug Delivery: A Review on Current Progresses. *Polymers*, 14(18), 3725. <https://doi.org/10.3390/polym14183725>

3. Gavande, V., Nagappan, S., Seo, B., & Lee, W. K. (2024). A systematic review on green and natural polymeric nanofibers for biomedical applications. *International journal of biological macromolecules*, 262(Pt 2), 130135. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130135>

4. Бессарабов, В. І., Іщенко, О. В., Чорний, О. О., Хоменко, В. Г., & Андреева, О. А. (2025). Застосування технологій електроформування та відцентрового формування волокон для створення високорозчинних твердих дисперсних систем із вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів. *Вісник Херсонського національного технічного університету*, 1(1(92)), 15–25. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.1.1.2>

5. Ishchenko, O. V., Yeganyan, M. V. (2025). Application of electrospinning and centrifugal fibre formation technologies to create highly soluble solid dispersed systems containing active pharmaceutical ingredients. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 18(3), 350–355. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.338050>

6. Liu, Y., Chen, X., Liu, Y., Gao, Y., Liu, P. (2022). Electrospun Coaxial Fibers to Optimize the Release of Poorly Water-Soluble Drug. *Polymers*, 14(3), 469. <https://doi.org/10.3390/polym14030469>

7. Mohamed, E., Coupland, L. A., Crispin, P. J., Fitzgerald, A., Nisbet, D. R., Tsuzuki, T. (2021). Non-oxidized cellulose nanofibers as a topical hemostat: In vitro thromboelastometry studies of structure vs function. *Carbohydrate Polymers*, 265, 118043. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118043>

8. Said, N. S., Hemdan, B. A., Abdel-Sattar, R., El-Seedi, H. R., & El-Naggar, M. E. (2024). Development and characterization of antibacterial marine extract-infused cellulose acetate nanofibers as wound dressings for combatting multidrug-resistant wound infections. *International journal of biological macromolecules*, 282(Pt 4), 137142. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.137142>

9. Abdelhakeem, E., Attia, H., Hashem, M. M., Khalek, M. A. A., Badr-Eldin, S. M., & Adel, I. M. (2025). Innovative Antimicrobial Nanofibers: Natural Integrations for Enhanced Wound Healing and Biofilm Disruption. *AAPS PharmSciTech*, 26(6), 181. <https://doi.org/10.1208/s12249-025-03178-5>

10. Palani, N., Vijayakumar, P., Monisha, P., Ayyadurai, S., & Rajadesingu, S. (2024). Electrospun nanofibers synthesized from polymers incorporated with bioactive compounds for wound healing. *Journal of nanobiotechnology*, 22(1), 211. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02491-8>

11. Hsu, Y. H., Yu, Y. H., Chou, Y. C., Lu, C. J., Lin, Y. T., Ueng, S. W., & Liu, S. J. (2023). Sustained Release of Antifungal and Antibacterial Agents from Novel Hybrid Degradable Nanofibers for the Treatment of Polymicrobial Osteomyelitis. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3254. <https://doi.org/10.3390/ijms24043254>

12. Caporalini, S., Azimi, B., Zergat, S., Ansari Chaharsoughi, M., Maleki, H., Batoni, G., & Danti, S. (2025). Electrospinning Enables Opportunity for Green and Effective Antibacterial Coatings of Medical Devices. *Journal of Functional Biomaterials*, 16(7), 249. <https://doi.org/10.3390/jfb16070249>

УДК:615.322

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТІ СТВОРЕННЯ ФІТОКОМПОЗИЦІЙ ДЛЯ КОРИГУВАННЯ СТАНУ ПІСЛЯ КОНТУЗІЇ

Тодорова В.І.¹, Джуренко Н.І.², Паламарчук О.П.², Радченко А.П.¹,
Тернова О.М.³

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

² Національний ботанічний сад імені М.М. Гришка НАН України,

³ Волинський національний університет імені Лесі Українки,
e-mail:violatod@ukr.net

В статті розглядається можливість створення фітокомпозицій ноотропної, адаптогенної дії для коригування стану після контузій на основі стандартизованої лікарської рослинної сировини. Шляхом систематичного аналізу наукової літератури та сучасних фармакологічних даних доведено доцільність розробки таких композицій із екстрактами гінкго дволопатевого (*Ginkgo biloba*), гадючника в'язолистого (*Filipendula ulmaria* L.), меліси лікарської (*Melissa officinalis* L.) та звіробою звичайного (*Hypericum perforatum* L.).

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, когнітивні розлади, ноотропна, адаптогенна дія, контузія.

RESEARCH ON THE POSSIBILITY OF CREATING PHYTOCOMPOSITIONS FOR CORRECTION OF THE CONDITION AFTER CONTUSIS

Todorova V.I.¹, Dzhurenko N.I.², Palamarchuk O.P.², Radchenko A.P.¹,
Ternova O.M.³

¹ P. L. Shupyk National University of Healthcare of Ukraine

² M. M. Hryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine

³ Lesia Ukrainka Volyn National University, e-mail: violatod@ukr.net

The article discusses the possibility of creating phytocompositions with nootropic and adaptogenic effects for correcting the condition after concussions based on standardized medicinal plant raw materials. Through systematic analysis of scientific literature and modern pharmacological data, the feasibility of developing such compositions with extracts of *Ginkgo biloba*, *Filipendula ulmaria* L., *Melissa officinalis* L., and *Hypericum perforatum* L.

Keywords: medicinal plant raw materials, cognitive disorders, nootropic, adaptogenic action, concussion.

Враховуючи реалії сьогодення, працівники практичної медицини стикаються з проблемами лікування та превентивними методами коригування станів, що виникають внаслідок війни, яка продовжується. Серед проблем, які залишаються поза увагою екстреної медичної допомоги, є стани бійців, що перенесли контузію. Як відомо, контузія — це забій головного мозку, після якого пораненого евакуюють з поля бою (Contusio) з латини – забій). Тобто, ми маємо справу з легкою черепно - мозковою травмою, внаслідок якої виникає не лише струс мозку, а й травма слуху, зору і вестибулярного апарату. У поранених також погіршуються когнітивні навички – увага, пам'ять, координація мовлення. Цю ситуацію нерідко ускладнює те, що травмовані військові залишаються на лінії фронту і отримують нові черепно - мозкові травми. Це значно погіршує їхній стан.

Загалом, правильне харчування (вживання продуктів, багатих на амінокислоти), спорт, відпочинок та якісний сон, техніки для релаксації та різні когнітивні вправи, які покращують нейропластичність мозку, значно покращують стан постраждалого. Але в умовах війни такі умови забезпечити практично неможливо. Тому виникає потреба в пошуку продуктів з підвищеною біологічною і харчовою цінністю, які могли б коригувати стан людини з перенесеною контузією в період ремісії.

Мета дослідження: аналіз стандартизованої лікарської рослинної сировини для створення фітокомпозиції, яка могла б покращити когнітивні розлади, виявляла б ноотропну, адаптогенну дію для коригування стану після контузій.

Матеріали і методи дослідження. Аналіз літературних джерел щодо стандартизованої лікарської рослинної сировини для створення фітокомпозиції для покращення когнітивних розладів, яка виявляла б ноотропну, адаптогенну дію для коригування стану після контузій. Статистичні методи аналізу.

Результати дослідження. Аналіз літературних джерел показав, що цікавим в випадку покращення когнітивних навичок, а саме поліпшення пам'яті, прискорення кровообігу у периферичних і мозкових судинах, що сприяє насиченню киснем судин, і, як наслідок, зменшення шуму в вухах, покращення зору, слуху і вестибулярного апарату загалом, є препарати зі свіжого листа Гінкго дволопатевого (*Ginkgo biloba*). Когнітивні порушення також часто супроводжуються нейропсихіатричними симптомами, в тому числі депресією, апатією, дратівливістю, порушеннями сну та тривожністю. Водні витяжки з листа Гінкго дволопатевого (*Ginkgo biloba*) чинять спазмолітичну, судинорозширювальну і бактеріостатичну дію, а також прискорюють кровообіг у периферичних і мозкових судинах і сприяють постачанню кисню до них.

Відомі препарати, до складу яких входить екстракт зі свіжого листа Гінкго дволопатевого, такі, як Тебонін, Гінкор, Білобіл, Танакан, Мемоплант. Листя гінкго дволопатевого містить монотерпени, сексвітерпени флавонолові глікозиди; антоціанідини; органічні кислоти такі, як - шикімова, ліноленова, хінна та гідрогінкголова кислоти; лактони,

терпени, які забезпечують корекцію таких когнітивних навичок, як увага, пам'ять, координація мовлення [1].

Лікарські форми з листя *Ginkgo biloba* можуть поліпшити стан хворого при порушенні перфузії крові в мозку, погіршенні розумових здібностей, пам'яті, замкнутості та неспокої, шумі у вухах, порушенні сну завдяки своїй здатності розширювати судини і покращувати кровообіг. Літературні джерела свідчать, що гінкго дволопатеве може бути корисним для людей, які страждають серцевою недостатністю, підвищеним артеріальним тиском, атеросклерозом та іншими захворюваннями, пов'язаними з серцем і судинами. Вживання водного витягу із листя гінкго дволопатевого дозволяє знизити ризик серцевих захворювань, інфаркту, інсульту та інших серйозних захворювань. Тому листя гінкго дволопатевого може бути компонентом фітокомпозиції для коригування стану після контузії.

Наступним компонентом фітокомпозиції ноотропної дії можуть бути квіти та трава гадючника в'язолистого (*Filipendula ulmaria* (L.)), які виявляють седативну дію. Їх вживають при гіпертонічній хворобі, епілепсії, неврастенії, депресії, неврозах і як снодійний засіб. Флавоноїди гадючника в'язолистого чинять ноотропну дію, проявляючи протиамнестичну, антигіпоксичну, антиоксидантну та адаптогенну активність [4-6].

Багатий склад біологічно активних речовин трави гадючника в'язолистого, а саме вміст фенолів (салігенін, саліцин), флавоноїдів (кверцетин, кемпферол, апігенін, лютеолін, дигідрокверцетин, ізокверцитрин, авікулярин, спіреозид, рутин), кумаринів (умбеліферон, ескулетин, фраксетин), фенолкарбонових кислот (ванілінова, галлова, *n*-кумарова), тритерпенових кислот (урсолова та олеанолова) та тритерпенових сапонінів забезпечує антиоксидантну активність по відношенню до процесу електровідновлення кисню водних вилучень трави та квіток, що сприяє зменшенню кисневого голоду, а також покращенню нейропластичності мозку [5-6].

Таким чином, рослина *Filipendula ulmaria*, яка виявляє ноотропну дію та підвищує розумову діяльність, покращує працездатність може бути запропонована до складу фітокомпозиції.

Меліса лікарська (*Melissa officinalis* L.) відома своїми вираженими седативними властивостями здебільшого за рахунок вмісту досить великої кількості ефірної олії, яка в свою чергу багата на цитраль, альдегіди, мірцен, цинеол, гераніол, та ін.

Листя меліси містить дубильні речовини, органічні кислоти такі, як олеанолова, янтарна та інші кислоти; гіркоти, слиз, цукри, мінеральні солі, мікро- та макроелементи (магній, цинк, залізо, мідь, калій та ін.). За рахунок багатого вмісту біологічно активних речовин водні витяжки листя меліси лікарської здатні заспокоювати нервову систему, захищати від стресу та його наслідків, знижувати тривожність та підвищену збудливість, покращувати настрої, позитивно впливати на когнітивні функції. Також

лікарські форми меліси різного технологічного опрацювання допомагають подолати безсоння за рахунок вмісту ефірних олій [2].

Антиоксидантні властивості, здатність лікарських форм меліси зменшувати головний біль та зубний біль, знижувати підвищений артеріальний тиск та виявляти м'який сечогінний ефект, особливо при набряках різної етіології, вплинули на вибір трави меліси лікарської як ще одного компонента фітокомпозиції для коригування стану після перенесених контузій.

Відомо, що біологічно активні сполуки звіробою звичайного (*Hypericum perforatum* L.) виявляють різнопланову дію на організм. Вміст фітонцидів забезпечує протимікробну дію, а дубильних речовин – в'язучу, протизапальну дію; вітаміни С, Е, Р сприяють правильній роботі внутрішніх органів і систем; провітамін А (каротин) покращує роботу органів зору, захищає від вірусів. Вміст гіперіцину благотворно впливає на центральну нервову систему. Нікотинова кислота (вітамін РР) корисна для серця, а ізовалеріанова кислота забезпечує седативну дію; флавоноїди мають спазмолітичну властивість [1].

Комплекс біологічно активних сполук, зокрема гіперіцин, гіперфорин і адгіперфорин, здатні полегшувати симптоми депресії, так як вони впливають на рівень нейромедіаторів, як-от серотонін, дофамін та норадреналін, збільшуючи їх концентрацію в мозку, що покращує настрій. Звіробій допомагає регулювати рівень гормону стресу та сприяє зниженню рівня тривожності та заспокоює нервову систему [7, 8].

Висновки. Аналіз літературних джерел щодо стандартизованої лікарської рослинної сировини для створення фітокомпозиції для покращення когнітивних розладів, яка виявляла б ноотропну, адаптогенну дію для коригування стану після контузій показав можливість включення до складу лікарську рослинну сировину таких лікарських рослин, як гінкго дволопатевого (*Ginkgo biloba*), гадючника в'язолистого (*Filipendula ulmaria* L.), меліси лікарської (*Melissa officinalis* L.) та звіробою звичайного (*Hypericum perforatum* L.) для подальшого вивчення з метою впровадження в медичну практику.

Список літератури

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науконоекспертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

3. ДФУ 2.8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 8. — Харків: Державне

підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2025. 452 с.

4. Lima, M.J. Flower extracts of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim inhibit the proliferation of the NCI-H460 tumour cell line // M.J. Lima, M.H. Vasconcelos, D. Sousa, R.T. Lima, A.M. Carvalho, I.C.F.R. Ferreira // *Industrial Crops and Products*. – 2014. – Vol.59. – С. 149-153.

5. Pukalskiene, M. Phytochemical composition and antioxidant properties of *Filipendula vulgaris* as a source of healthy functional ingredients / M. Pukalskiene, P.R. Venskutonis, A. Pukalskas // *Journal of Functional Foods*. – 2015. – Vol.15. – С. 233-242.

6. Samardžić, S. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation / S. Samardžić, Z. Maksimović, M. Tomić, U. Pecikoza, R. Stepanović-Petrović // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2016. – Vol.193. – С. 652-656.

7. Рапапорт М.Х., Ніренберг А.А., Хауленд Р. та ін. Лікування легкої депресії за допомогою звіробою або циталопраму: відсутність переваги порівняно з плацебо. *Журнал психіатричних досліджень*. 2011;45(7):931-941.

8. Сарріс Дж., Фава М., Швейцер І. та ін. Звіробій (*Hypericum perforatum*) проти сертраліну та плацебо при великому депресивному розладі: дані продовження 26-тижневого РКД. *Фармакопсихіатрія*. 2012;45(7):275-278.

УДК 339.13:615.1

ОСОБЛИВОСТІ СПРЯМУВАННЯ МАРКЕТИНГОВИХ СТРАТЕГІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ У ВІЙСЬКОВИЙ ПЕРІОД

Чоудрі Саван, Нікітіна О.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м Київ, Україна, e-mail: nikitinap1046@gmail.com

У статті розглядаються маркетингові стратегії у фармації під час воєнного та повоєнного періодів. Розглянуто специфіку маркетингу у фармацевтичній галузі. Запропоновано заходи щодо мінімізації ризиків, з якими стикаються у кризовій ситуації вітчизняні виробники. Розроблено багаторівневу маркетингову стратегію виведення на ринок нового лікарського засобу рослинного походження.

Ключові слова: маркетингові стратегії, фармацевтичний ринок, лікарські засоби рослинного походження.

FEATURES OF THE DIRECTION OF MARKETING STRATEGIES OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES DURING THE WAR PERIOD

Chaudhry Sawan, Nikitina O.O.

Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: nikitinap1046@gmail.com

The article discusses marketing strategies in pharmacy in the war and post-war period. The specifics of marketing in the pharmaceutical industry are considered. Measures to minimize the risks faced by domestic producers in a crisis situation are proposed. A multi-level marketing strategy for bringing a new medicinal product of plant origin to the market was developed.

Key words: marketing strategies, pharmaceutical market, herbal medicines.

З початком повномасштабної війни звичайні підходи до маркетингу втратили актуальність, орієнтири змістилися з виробництва на максимальне задоволення попиту на товар або послугу, а маркетинг став сполучною ланкою між виробником та споживачем [7].

Сучасні виклики та загрози, що постали перед українською фармацевтичною галуззю, актуалізують питання формування нових маркетингові стратегії для стимулювання ринку з опорою на вітчизняне виробництво та інноваційні розробки. Оскільки в структурі споживання лікарськи засобів (ЛЗ) за останній рік значно зменшився відсоток зарубіжних і зросла частка вітчизняних ліків [10], а під час пандемії відстежувалась тенденція в зацікавленості препаратами на основі лікарської рослинної сировини, перед фармацевтичними підприємствами постає завдання у задоволенні попиту на лікарські засоби рослинного походження українського виробництва, що може стати вагомим стимулом для розвитку в найближчій перспективі.

Мета дослідження: розробити маркетингові стратегії для вітчизняної фармацевтичної галузі у воєнний на повоєнний стан.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктами досліджень були український фармацевтичний ринок; статистичні дані виробництва й реалізації ЛЗ. Були використані методи системного підходу, бібліографічний, інформаційного пошуку, статистичний, а також аналізу й синтезу.

Результати дослідження. Серед основних завдань стратегічного маркетингу головними є постійний аналіз потреб і вимог ключових груп споживачів, а також розроблення концепцій ефективних товарів, які дозволяють підприємству обслуговувати обрані групи споживачів краще, ніж конкуренти, і тим самим забезпечують виробникові стійку конкурентну перевагу.

Стратегічний маркетинг як складова маркетингового менеджменту та стратегічного менеджменту підприємства, визначається тим, що охоплює стадію планування в аспекті постановки маркетингових цілей і розробки

маркетингових стратегій. Отже, основним завданням стратегічного маркетингу постає формулювання адекватної стратегії, яка має бути побудована в умовах і з урахуванням непередбачуваності розвитку подій; має бути пов'язана з майбутніми перспективами; враховуватиме поетапне розгортання діяльності, наявність проміжних цілей за кожним з етапів та пов'язуватиме ці етапи й цілі єдиними підставами для прийняття рішень; включатиме реальну наявність ресурсів і потенційні можливості їх одержання.

Серед елементів стратегії вирізняють: корпоративну місію; конкурентні переваги; організацію бізнесу; продукцію (ЛЗ та медичні послуги); ринки збуту; ресурси; структурні зміни (придбання та продаж підприємств); програму розвитку.

У процесі формування маркетингової стратегії обов'язково аналізують вхідні елементи (маркетингові цілі, зовнішні фактори, внутрішні можливості) та формулюють вихідні елементи (стратегічні рішення щодо маркетингу «мікс»).

Фармацевтичний маркетинг можна охарактеризувати як процес, за допомогою якого надається фармацевтична допомога, а не лише відбуваються продажі лікарських препаратів. Тому кінцевою метою є задоволення потреб пацієнта, а не виробника чи фармацевта.

Аналогічно маркетингу товарів широкого вжитку, будь-яка фармацевтична компанія прагне направити свої зусилля на продаж потрібного товару в потрібних кількостях у зручному для цього місці та у зручний час за ціною, яку може і хоче заплатити споживач. Але продаж ліків має низку особливостей. Це пов'язано з тим, що лікарські препарати є специфічним товаром, оскільки вони впливають на найцінніше, що має людина: її здоров'я, а від здоров'я нації залежить процвітання будь-якої держави. Таким чином, фармацевтична промисловість, одним із основних завдань якої є виробництво та розподіл безпечних, ефективних та якісних лікарських препаратів, має відігравати одну з ключових ролей в економіці.

Маркетингова стратегія фармацевтичних підприємств України до початку війни визначалася загальною стратегією розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, де серед іншого передбачено розширення асортименту продукції з особливим акцентом на високоліквідну, підвищення якості лікарських препаратів тощо. Провідні підприємства вітчизняної фармгалузі нарощували обсяги виробництва та продажу як за рахунок традиційно сформованого асортименту ліків, так і завдяки впровадженню нових видів продукції. При цьому стратегія маркетингу обиралася з урахуванням загальної стратегії та головної мети підприємства, зокрема її економічних і соціальних аспектів.

Стратегії недиференційованого маркетингу характерні для фірм-виробників товарів медичного призначення, предметів санітарії та гігієни, галенових препаратів тощо. Серед них лідерами як за обсягами виробництва, так і за асортиментом продукції є Фармацевтична фірма

«Дарниця», Борщагівський ХФЗ, «Фармак», Фармацевтична компанія «Здоров'я» та інші.

Ринковій стратегії диференційованого маркетингу відповідають такі відомі вітчизняні фармовиробники, як Київський вітамінний завод, «Вітаміни» (Умань), підприємство з виробництва бактерійних препаратів «Біофарма» (Київ), Харківське підприємство з виробництва імунологічних та інших ЛП «Біоліка», Корпорація «Артеріум» — провідний виробник антибіотиків в Україні [8].

Сьогодні, під час значних потрясінь, варто пам'ятати, про необхідність застосовувати у своїй практиці змістовну, агресивну та ефективну корпоративну маркетингову політику. Для подолання проблем потрібно вміло будувати маркетингові плани на стратегічну перспективу, враховуючи можливі ризики [7]. На практиці системне використання стратегічного аналізу може бути життєво необхідним у ситуаціях:

- змін на ринку, які зумовлені появою нових гравців-конкурентів, інноваційних лікарських засобів, технологій виробництва;
- зменшення обсягу прибутку, збільшення виробничих витрат;
- планування виходу на нові ринки, випуску нових товарів та лікарських засобів;
- планування застосування нових бізнес-процесів, структурної перебудови системи управління [2].

Важливим фактором розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку є конкурентна боротьба. Наявність великої кількості фармацевтичних компаній спонукає найбільш амбітних шукати та впроваджувати інноваційні продукти, щоб не втратити конкурентоспроможність.

Специфікою конкуренції у фармацевтичній галузі є те, що вона виявляється не у формі зниження ціни, а переважно у розробці й випуску нових ЛЗ, які мають вищу ефективність і безпеку для здоров'я [4].

Після завершення військових дій основні зусилля фармацевтичних підприємств повинні бути направлені на відновлення економічних зв'язків, логістичну оптимізацію та розробку й налагодження виробництва оригінальних ліків, а також імпортозаміщення [9].

З метою мінімізації ризиків фармацевтичним підприємствам України необхідно: розробляти стратегії кризового управління, диверсифікувати бізнес-портфель, розвивати партнерські відносини, розширяти географію присутності, збільшувати ефективність виробництва, виробляти високоякісні продукти у відповідності до стандартів [5].

При формуванні політики розвитку та розробці стратегічних документів необхідно враховувати нові пріоритети, заходи та нормативні положення Європейського Союзу [3].

Фармацевтичний ринок має низку особливостей, які переважно зумовлені соціальною складовою цього бізнесу та пов'язаними з цим етичними обмеженнями. Кожен виробник фармацевтичної продукції, який виготовляє товар, подібний тому, що вже є на ринку, розуміє, як важливо

надати йому унікальних характеристик, реальних конкурентних переваг або якісного образу продукції за допомогою маркетингових заходів.

Специфіка фармацевтичного маркетингу визначена особливостями лікарських препаратів як товару і фармацевтичного ринку в цілому. Особливість лікарських препаратів визначається їхніми споживчими властивостями, а саме: ефективністю; відповідністю якості окремим вимогам; безпекою; силою дії; вартістю лікування за добу або вартістю курсу лікування; швидкістю настання ефекту; тривалістю фармакологічної дії; режимом дозування; можливістю застосування особливими групами хворих [6].

Досягнення високого рівня рентабельності у виробництві лікарських засобів рослинного походження потребує комплексного розвитку виробництва: вирощування лікарської рослинної сировини (ЛРС); переробка; виробництво лікарських засобів; маркетинг; реклама; кінцева реалізація. Але сьогодні на ринку ЛРС наявна пропозиція українських виробників не дає можливості повністю задовільнити попит на рослинну сировину. Ринок насичений не повною мірою, а його розвиток стримується незначною чисельністю виробників, нестачею сировини для експорту, відсутністю устаткування для технологічних процесів, відсутністю сертифікатів HACCP, USDA NOP, EU Organic Standard тощо [1].

Виробництво лікарських засобів рослинного походження з вітчизняної сировини на місцевому рівні з метою мінімізації операційних витрат є однією з ключових бізнес-тактик, які повинні впроваджувати українські виробники ЛЗ, щоб принести користь клієнтам і збільшити власну часту у ринковому секторі.

Моделювання ефективної маркетингової стратегії та її застосування дозволяє оптимізувати вибір та реалізацію маркетингових досліджень на стадії розробки та використовувати найефективніші методи просування на стадії впровадження лікарського препарату. Прийняття науково-обґрунтованих рішень, у свою чергу, дозволить знизити витрати на виведення нового препарату на ринок та мінімізувати його вартість для кінцевого споживача.

Маркетингова стратегія виведення на ринок нового ЛЗ рослинного походження має бути багаторівневим комплексом прийнятих рішень щодо розміщення ресурсів підприємства для виведення на ринок нового препарату з метою задоволення потреб населення в ефективних та безпечних ліках даної фармакологічної групи та отримання фінансового прибутку від реалізації препарату.

Етап I - Аналіз фармацевтичного ринку і поширеності захворювань досліджуваної групи передбачає визначення: обсягів та темпів зростання фармацевтичного ринку; темпів зростання платоспроможності населення; співвідношення кількості інноваційних (оригінальних) препаратів, дженериків та традиційних синтетичних препаратів; співвідношення кількості безрецептурних та рецептурних препаратів; основних каналів розповсюдження ЛЗ. За результатами досліджень, проведених на I етапі

маркетингової стратегії, необхідно ухвалити рішення 1-го рівня про готовність фармацевтичного ринку до виведення нового препарату.

Етап II. Проведення комплексу маркетингових досліджень для нового ЛЗ рослинного походження. Одним із найважливіших аспектів виведення нового ЛЗ на ринок є всебічне вивчення характеристик препарату та факторів довкілля, релевантних щодо нього. З метою ухвалення рішення 2-го рівня про доцільність виведення нового ЛЗ рослинного походження на фармацевтичний ринок, необхідно проведення наступного комплексу маркетингових досліджень: клієнтський аналіз; сегментування ринку споживачів препарату, що вивчається; позиціонування препарату; аналіз внутрішньої та зовнішньої конкурентного середовища препарату; визначення оптимальної роздрібною ціни нового ЛЗ; визначення потенційної ємності ринку для нового ЛЗ.

Етап III. Виявлення оптимальних способів просування та складання плану і бюджету просування нового ЛЗ рослинного походження. На наступному етапі складається оптимальний маркетинговий план просування нового ЛЗ. З цією метою необхідно оцінити ефективність всіх відомих способів просування стосовно препарату, що виводиться на ринок. До них відносяться: реклама; стимулювання збуту (конкурси, лотереї, знижки, преміальний продаж); зв'язки з громадськістю (спонсорство, благодійність тощо); поєднання різних методів просування - виставки, навчальні тренінги, екскурсії на виробництво. Для оцінки ефективності перерахованих видів просування рекомендується комплексний підхід, що поєднує методи соціологічного дослідження з методом експертних оцінок.

Етап IV. Оцінка ефективності виведення на ринок нового ЛЗ рослинного походження. З метою оцінки дієвості розробленої маркетингової стратегії використовують критерії комунікативної та фінансової ефективності, що дозволяють визначити ефективність виведення нового ЛЗ на фармацевтичний ринок.

Маркетингові стратегії щодо просування нової продукції допоможуть вітчизняним фармацевтичним підприємствам не тільки збільшити прибуток, а й в перспективі залучити нових інвесторів для забезпечення інноваційного розвитку [4].

Заходи стратегічного маркетингу в фармацевтичній галузі під час воєнного стану та в повоєнний період виходять за межі звичайної конкуренції; правильно обрані орієнтири спрямовані на збереження бізнесу. Формулювання конкурентоспроможних маркетингових стратегій, які ставлять в пріоритет найважливіші фармацевтичні продукти, оптимізація ресурсів і забезпечення стабільного постачання критично важливих лікарських засобів є ключовими як для короткострокового виживання, так і для перспективного зростання. Це не тільки захищає бізнес, але й служить важливою системою підтримки інфраструктури громадського здоров'я, забезпечуючи безперервність надання медичних послуг у неспокійні часи.

Висновки.

1. Основним завданням стратегічного маркетингу у фармацевтичній галузі є формування адекватної стратегії, яка має бути побудована в умовах і з урахуванням непередбачуваності розвитку подій; має бути пов'язана з майбутніми перспективами; враховуватиме поетапне розгортання діяльності, наявність проміжних цілей за кожним з етапів, з урахуванням реальних ресурсів і потенційних можливостей їх одержання.

2. Після завершення воєнного стану основні зусилля фармацевтичних підприємств повинні бути направлені на відновлення економічних зв'язків; логістичну оптимізацію; розробку й налагодження виробництва оригінальних ліків; імпортозаміщення.

3. Виробництво лікарських засобів рослинного походження з вітчизняної сировини на місцевому рівні з метою мінімізації операційних витрат має стати однією з ключових бізнес-тактик, які повинні впроваджувати українські виробники ЛЗ, щоб принести користь клієнтам, задовольнити попит та збільшити власну часту у ринковому секторі.

Список літератури

1. Бойко, Л. О. (2021). Економічна ефективність виробництва лікарських рослин та перспективи трав'яного бізнесу. *Таврійський науковий вісник*, 9, 17-25. DOI: 10.32851/2708-0366/2021.9.2.

2. Вавулін, О. І. (2016). Управління підприємствами фармацевтичної галузі на основі логістичних підходів. *Економіка і суспільство*, 3, 152-158.

3. Гончаренко, Д. О. (2021). Теоретичні підходи та методологічні засади розвитку фармацевтики України в умовах європейської інтеграції. *Бізнес Інформ*, 5, 194-201.

4. Задорожнюк, Н. О., Малиш, І. О., & Мінеєва, Я. Д. (2022). Специфіка маркетингу фармацевтичної галузі. *Науковий вісник Мукачівського державного університету*, 1(31), 86-91.

5. Лихолат, С. М. & Левицька, М. Є. (2022). Дослідження впливу війни на ринок лікарських засобів України. *Наукові записки Львівського університету бізнесу та права*, 35, 203-209.

6. Мельник, Ю. М., & Голишева, Ю. О. (2017). Особливості комплексу маркетингу в системі інноваційного розвитку фармацевтичних підприємств. *Маркетинг і менеджмент інновацій*, 4, 27-39.

7. Пачева, Н. О. & Лутай, Л. А. (2023). Стратегічний маркетинг у воєнний та післявоєнний час. *Економіка та суспільство*, 52. DOI: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2023-52-24>.

8. Пенькова, О. Г., Корман, І. І., & Семенда, О. В. (2022). Маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України. *Інвестиції: практика та досвід*, 9-10, 16-23. DOI: 10.32702/2306-6814.2022.9-10.16.

9. Світовий, О. М. (2023). Деякі аспекти функціонування фармацевтичного ринку України. *Економіка та суспільство*, 47. DOI: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2023-47-80>

10. Хуторна, К. (2023). Нові тренди у фармі: галузь вистояла і відновлюється, а українці обирають вітчизняні ліки. URL: <https://mind.ua/publications/20254791>

**Specialised XIII scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists of Farmak JSC
"Science, innovation and quality in modern pharmaceutical manufacture"**

МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ

Калачов І.О., Козіко Н.О.

Інститут імені О.О. Богомольця, кафедра аптечної та промислової технології ліків, м. Київ, Україна, e-mail: ivan.kalachov.2003@gmail.com, nata.koziko77@gmail.com

У статті представлено результати комплексного маркетингового дослідження ринку лікарських засобів для лікування себорейного дерматиту в Україні. Метою роботи було визначення ключових тенденцій, структури ринку, рівня конкуренції та факторів, що впливають на вибір споживачів і призначення лікарів. Проаналізовано асортимент протигрибкових, протизапальних, кератолітичних препаратів та комбінованих засобів.

Ключові слова: себорейний дерматит, фармацевтичний ринок, антисеборейний, протигрибкові, маркетинг.

MARKETING RESEARCH OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF SEBORRHOIC DERMATITIS

Kalachov I.O., Koziko N.O.

O.O. Bogomolets Institute, Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Kyiv, Ukraine, e-mail: ivan.kalachov.2003@gmail.com, nata.koziko77@gmail.com

The article presents the results of a comprehensive marketing research of the market of medicines for the treatment of seborrheic dermatitis in Ukraine. The aim of the work was to identify key trends, market structure, level of competition and factors influencing consumer choice and prescribing by doctors. The range of antifungal, anti-inflammatory, keratolytic drugs and combined agents.

Key words: seborrheic dermatitis, pharmaceutical market, antiseborrheic, antifungal, marketing.

Себорейний дерматит являє собою хронічне рецидивуюче запальне захворювання шкіри, що локалізується переважно на ділянках тіла з підвищеною концентрацією сальних залоз. Дана патологія характеризується еритемою, лущенням епідермісу та інтенсивним свербінням, що суттєво знижує якість життя пацієнтів. Етіопатогенез захворювання пов'язаний із

надмірною колонізацією шкіри ліпофільним дріжджоподібним грибом *Malassezia furfur* на тлі дисфункції сальних залоз та порушення імунної відповіді [1]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність себорейного дерматиту у світовій популяції становить від 3% до 11,3% серед дорослого населення та досягає 70% у немовлят віком до трьох місяців, що обумовлює актуальність розробки ефективних терапевтичних стратегій. Зростання захворюваності, особливо в умовах урбанізації, стресових навантажень та екологічного забруднення, формує сталий попит на фармацевтичному ринку антисеборейних засобів [4].

Мета дослідження: полягає у комплексному аналізі сучасного стану глобального та регіонального ринків лікарських засобів для терапії себорейного дерматиту, ідентифікації провідних фармакотерапевтичних груп препаратів, оцінці конкурентного середовища та визначенні перспективних напрямків розвитку даного сегменту фармацевтичної індустрії. Проведене маркетингове дослідження базується на систематизації актуальних наукових публікацій, аналізі даних міжнародних аналітичних агентств та вивченні асортименту лікарських засобів, представлених на вітчизняному та світовому фармацевтичних ринках. Результати дослідження свідчать про динамічний розвиток світового ринку препаратів для лікування себорейного дерматиту. Згідно з аналітичними оцінками провідних маркетингових компаній, у 2024 році обсяг глобального ринку становив від 2,52 до 3,10 мільярдів доларів США, демонструючи стійку тенденцію до зростання [2, 10].

Матеріали і методи дослідження. В прогностичній моделі вказують на збільшення ринкової вартості до 5,2–7,0 мільярдів доларів до 2031–2033 років при середньорічному темпі приросту від 6,0% до 12,3%. [3]. Ключовими драйверами експансії ринку виступають підвищення обізнаності населення щодо дерматологічних захворювань, розширення діагностичних можливостей первинної ланки охорони здоров'я, зростання витрат на фармацевтичну допомогу та активізація науково-дослідницької діяльності у сфері дерматології. Географічна структура ринку характеризується домінуванням Північноамериканського регіону, частка якого досягає 40% світового обсягу, що пояснюється розвинутою інфраструктурою охорони здоров'я, високою купівельною спроможністю населення та сприятливим регуляторним середовищем для впровадження інноваційних препаратів [2]. Дані також свідчать про зростаючий внесок країн Азійсько-Тихоокеанського регіону, де темпи приросту ринку випереджають середньосвітові показники. Це пов'язано зі збільшенням кількості спеціалізованих клінік, урбанізацією та зміною стилю життя населення. У Європейському регіоні ключову роль відіграють стандартизовані протоколи лікування та високий рівень інвестицій у дослідження нових діючих речовин. Прогноз моделі розвитку ринкової вартості до 2031-2033 років при середньорічному темпі приросту від 6,0% до 12,3% наведено на рисунку 1.

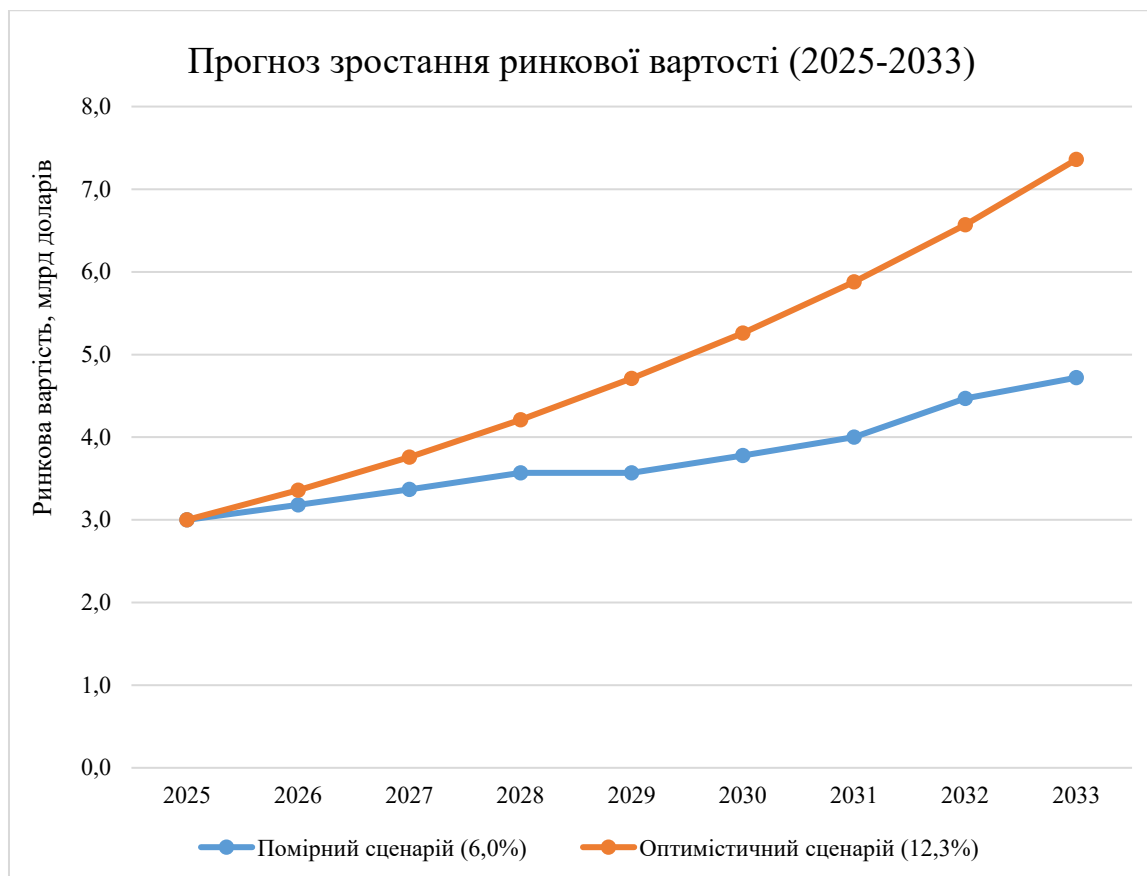


Рисунок 1 – Прогноз моделі розвитку ринкової вартості до 2031-2033 років при середньорічному темпі приросту від 6,0% до 12,3%.

Фармакотерапевтична структура ринку антисеборейних засобів представлена декількома основними групами лікарських препаратів (Таблиця). Провідну позицію займають протигрибкові агенти, серед яких найбільш широко застосовуються похідні імідазолу та триазолу, зокрема кетоконазол, клотримазол та циклопірокс. Механізм дії даних сполук полягає у пригніченні синтезу ергостеролу, що призводить до деструкції клітинної мембрани грибів. Препарати на основі кетоконазолу займають найбільший сегмент ринку завдяки доведеній клінічній ефективності та безпеці застосування. Друга за значимістю категорія представлена кортикостероїдними засобами місцевої дії, що забезпечують швидке купірування запальної симптоматики. До цієї групи належать гідрокортизон, бетаметазон та мометазон, які призначаються короткими курсами для зменшення ризику розвитку атрофічних змін шкіри. Кератолітичні агенти, до складу яких входять саліцилова кислота, сечовина та сульфід селену, застосовуються для нормалізації процесів кератинізації та ефективного видалення лусочок [4].

Таблиця 1 – Структура фармакотерапевтичних груп препаратів для лікування себорейного дерматиту

Фармакотерапевтична група	Діючі речовини	Частка ринку (%)	Лікарські форми
Протигрибкові засоби	Кетоконазол, циклопірокс, клотримазол	42–45	Шампуні, креми, мазі
Кортикостероїди	Гідрокортизон, бетаметазон, мометазон	28–30	Креми, лосьйони, мазі
Кератолітики	Саліцилова кислота, сульфід селену	15–18	Шампуні, пасти, розчини
Інгібітори кальциневрину	Такролімус, пімекролімус	8–10	Мазі, креми
Інші засоби	Піритіон цинку, деготь	5–7	Шампуні, мазі

Конкурентне середовище ринку характеризується присутністю як глобальних фармацевтичних корпорацій, так і спеціалізованих дерматологічних компаній. Серед провідних гравців виділяються Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Bausch Health Companies, Sun Pharmaceutical Industries та Aurobindo Pharma. Стратегії розвитку компаній включають інвестування у науково-дослідні проекти, розширення продуктових портфелів через злиття та поглинання, а також активне просування препаратів на ринках країн, що розвиваються. Особливої уваги заслуговує схвалення Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США у 2023 році інноваційного препарату рофлуміласт у формі піни, що став першим новим засобом для лікування себорейного дерматиту за останні два десятиліття [6, 8]. На вітчизняному фармацевтичному ринку асортимент антисеборейних препаратів представлений як оригінальними препаратами провідних виробників, так і генеричними засобами вітчизняного виробництва, серед яких медикаменти компаній «Дарниця», «Фармак» та «Здоров'я». Структура лікарських форм демонструє переважання топічних препаратів, зокрема шампунів лікувального призначення, кремів та мазей, що становлять близько 85% від загального обсягу ринку [7].

Результати дослідження. Проведене маркетингове дослідження підтверджує значний потенціал розвитку ринку лікарських засобів для лікування себорейного дерматиту, обумовлений зростанням поширеності захворювання та розширенням терапевтичного арсеналу. Перспективними напрямками подальших досліджень є вивчення можливостей

персоналізованої медицини у терапії себорейного дерматиту, розробка комбінованих препаратів з синергічним механізмом дії, а також оптимізація маркетингових стратегій просування антисеборейних засобів на регіональних ринках з урахуванням локальних епідеміологічних особливостей та купівельної спроможності населення. Отримані результати також свідчать про необхідність комплексного підходу до формування асортиментної політики виробників та аптечних мереж. Важливо враховувати не лише клінічну ефективність препаратів, а й фактори зручності використання, цінової доступності та рівень довіри пацієнтів до бренду. Особливої уваги потребує аналіз конкурентного середовища, оскільки поява нових формул і технологій у лікуванні себорейного дерматиту стимулює посилення конкуренції між виробниками [8, 9].

Висновки.

1. Встановлено, що попит на протисеборейні препарати залишається стабільно високим через значну поширеність захворювання серед представників різних вікових категорій і потребу у тривалому догляді за шкірою та волосистою частиною голови.

2. Основну частину ринку становлять протигрибкові засоби з активними компонентами, такими як кетоконазол, циклопірокс, клотримазол та інші. Ці препарати переважно представлені у формі шампунів, кремів, мазей і лосьйонів. Значну роль у лікуванні відіграють також комбіновані засоби, які поєднують протизапальну, кератолітичну та антисеборейну дії.

3. Під час аналізу ринку встановлено, що зростає інтерес споживачів до більш м'яких та натуральних формул, які не викликають подразнення і підходять для тривалого використання. Виробники активно реагують на цю тенденцію, розширюючи асортимент засобів, що містять рослинні екстракти та інноваційні дерматологічні компоненти. Водночас зберігається потреба у високоефективних медикаментозних препаратах, що здатні швидко усувати гострі прояви себорейного дерматиту.

Список літератури

1. Author, Anushka Gore, 2025 Cognitive Market Research. Seborrheic Dermatitis Treatment Market Report 2024-2031, para 10. Retrieved from URL: <https://www.cognitivemarketresearch.com/seborrheic-dermatitis-treatment-market-report>

2. Data Bridge Market Research, 2024. Global Seborrheic Dermatitis Market Analysis 2023-2031. Retrieved from URL: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-seborrheic-dermatitis-market>

3. Author, Linu Dash, Tanjeem Shaikh, Eswara Prasad, 2022, para 4. Allied Market Research. Seborrheic Dermatitis Treatment Market Forecast 2022-2031. Retrieved from URL: <https://www.alliedmarketresearch.com/seborrheic-dermatitis-treatment-market-A13414>

4. Seborrheic Dermatitis Market Outlook 2025-2034: Market Share, and Growth Analysis , October 2025 Retrieved from URL: <https://www.researchandmarkets.com/reports/6185150/seborrheic-dermatitis-market-outlook-market?srsItd=AfmBOorPSCItChCqV8AIFMIXBKgWxtDUXzWT0VqTODUOe1TdUjgaSmfV>
5. Seborrheic Dermatitis Market- A Global and Regional Analysis. Focus on Treatment, Dosage Form, End User, Country, and Region Analysis and Forecast, 2025-2035. Retrieved from URL: <https://bisresearch.com/industry-report/seborrheic-dermatitis-market.html>
6. Global Seborrheic Dermatitis Treatment Market - Industry Trends and Forecast to 2028, December 2021. Retrieved from URL: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-seborrheic-dermatitis-treatment-market/amp>
7. Seborrheic Dermatitis Global Market Report 2025. January 2025. Retrieved from URL: <https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/seborrheic-dermatitis-global-market-report>
8. Seborrheic Dermatitis Market Size, Share Global Analysis Report, 2022 – 2030. January 2024. Retrieved from URL: <https://www.fnfresearch.com/seborrheic-dermatitis-market/amp>
9. Author, Abhijeet Surwase, Seborrheic Dermatitis Treatment Market: Global Industry Trend Analysis 2012 to 2017 and Forecast 2017 – 2025. Retrieved from URL: <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/seborrheic-dermatitis-treatment-market.asp>
10. Author, Kinjoll Dey, Seborrheic Dermatitis Treatment Market, October 2025, Retrieved from URL: <https://www.marketresearchfuture.com/reports/seborrheic-dermatitis-treatment-market-8499>

УДК 614.2:615.03

МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ КОМПАНІЇ «ФАРМАК»

Курило З.О.

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачерського МОЗ України, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, м. Тернопіль, Україна, e-mail: kurylozoriana@gmail.com

У статті показано лідерську позицію компанії АТ «Фармак» на ринку. Метою дослідження було охарактеризувати асортимент продукції АТ «Фармак», проаналізувати сильні та слабкі сторони організації, вплив зовнішніх чинників та

визначити основні стратегії розвитку компанії в умовах війни. В роботі використано методи маркетингового аналізу (SWOT-аналіз), групування та узагальнення. Охарактеризовано асортимент продукції за способом призначення і за АТС-класифікацією. Виділено головні переваги продукції компанії АТ «Фармак». Проаналізувавши сильні та слабкі сторони компанії, можливості та загрози з боку фармацевтичного ринку, запропоновано основні стратегії подальшого розвитку компанії АТ «Фармак» в умовах війни.

Ключові слова: маркетинговий аналіз, компанія «Фармак», асортимент продукції, SWOT-аналіз, стратегії розвитку.

MARKETING ANALYSIS OF THE COMPANY FARMAK

Kurylo Z.O.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of of Pharmacy Management, Economics and Technology, Ternopil, Ukraine, e-mail: kurylozoriana@gmail.com

The article shows the leading position of JSC Farmak in the market. The purpose of the study was to characterize the product range of JSC Farmak, analyze the strengths and weaknesses of the organization, the influence of external factors, and determine the main strategies for the company's development in wartime. The work used marketing analysis methods (SWOT analysis), grouping, and generalization. The product range is characterized by the method of appointment and by ATS classification. The main advantages of JSC Farmak's products are highlighted. Having analyzed the company's strengths and weaknesses, opportunities, and threats from the pharmaceutical market, the main strategies for the further development of JSC Farmak in wartime are proposed.

Key words: marketing analysis, Farmak company, product range, SWOT analysis, development strategies.

Компанія АТ «Фармак» - лідер фармацевтичного ринку України. «Фармак» є найбільшим виробником лікарських засобів в Україні, виготовляє якісну, безпечну та ефективну продукцію, застосовуючи сучасні наукові досягнення. Протягом останніх 15 років підприємство зберігає першість за обсягами реалізації ліків. Така довготривала лідерська позиція викликає довіру споживачів, лікарів та високий авторитет бренду на ринку. Ліки компанії «Фармак» відомі своєю якістю, ефективністю та доступною ціною. Продукція компанії відповідає міжнародним стандартам якості GMP, активно експортується у понад 50 країн світу [1, 2].

Лідерство на ринку компанії «Фармак» підтверджено нагородами:

1) «Фармак» є лідером фармацевтичного ринку України за обсягами продажів за рейтингом видання «Бізнес Цензор» серед 200 найбільших компаній;

2) виготовляє стабільно якісну продукцію, має найвищий відсоток позитивних відгуків споживачів (98 %);

3) «Фармак» очолив рейтинг ТОП-15 фармацевтичних компаній України 2024 за Премією Ukrainian Business Award;

4) Farmak визнано найкращим роботодавцем у фармацевтичній галузі за версією видання Forbes та сайту пошуку роботи Robota.ua та компанією з найкращою репутацією за версією рейтингу «Репутаційні АКТИВісти»;

5) компанія є одним із ТОП-50 великих бізнесів України, у яких співробітники почувуються найкраще, за рейтингом бізнес-видання NV та міжнародної консалтингової компанії Odgers Ukraine у 2025р. компанія дбає про благополуччя та розвиток своїх працівників;

6) компанія Farmak увійшла до рейтингу «ТОП 100 приватних платників податків 2025 року»;

7) Farmak у ТОП-30 найкращих роботодавців для ветеранів, діє програма підтримки захисників;

8) Farmak у ТОП-10 компаній, які підтримують українців під час війни, надають допомогу медичним та освітнім закладам;

9) у щорічному рейтингу «Найкращі роботодавці 2025» від порталу Delo.ua та журналу «ТОП-100. Рейтинги найбільших» Farmak посів 9 місце серед 100 провідних роботодавців країни;

10) видання Forbes визначило найбільших експортерів 2024 року – 50 компаній, серед них – фармацевтична компанія Farmak [3].

Щоб зберегти лідерські позиції на ринку, компанії необхідно визначити основні стратегії розвитку.

Методологія SWOT передбачає спочатку з'ясування переліку сильних і слабких сторін (внутрішніх чинників фармацевтичної організації), загроз і можливостей (зовнішніх чинників), а потім встановлення зв'язків між ними, що у подальшому можуть бути використані для формування стратегії розвитку фармацевтичної організації [4, 5].

Сильні сторони підприємства - те, у чому воно досягло успіхів або якась особливість, що надає додаткові можливості.

Слабкі сторони підприємства - це відсутність чогось важливого для функціонування підприємства або те, що компанії поки не вдається в порівнянні з іншими і ставить підприємство в несприятливе становище.

Можливості - це сприятливі обставини, які підприємство може використовувати для отримання переваги.

Загрози - події, настання яких може несприятливо вплинути на підприємство [6, 7].

SWOT-аналіз дозволяє провести аналіз середовища фармацевтичної організації, поєднати сумісне вивчення зовнішнього та внутрішнього середовища [8, 9].

Мета дослідження: охарактеризувати асортимент продукції АТ «Фармак», проаналізувати сильні та слабкі сторони організації, вплив зовнішніх чинників та визначити основні стратегії розвитку компанії в умовах війни.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження була компанія АТ «Фармак» [10]. В роботі використано методи маркетингового аналізу (SWOT-аналіз), групування та узагальнення.

Результати дослідження. «Фармак» випускає широкий асортимент лікарських засобів. Продукція включає як рецептурні препарати (антибіотики, гормональні засоби, ін'єкційні розчини та ін.), так і безрецептурні ліки - наприклад, анальгетики, вітамінні комплекси, протизастудні сиропи, краплі та ін. Компанія виробляє препарати у різних формах, таких як таблетки, спреї, розчини та ін.

Лікарські засоби за способом призначення класифікуються на: рецептурні (відпускаються лише за призначенням лікаря), безрецептурні та дієтичні добавки (використовуються для підтримки функцій організму, а не лікування хвороб). Основні відмінності між цими категоріями полягають у ступені ризику для здоров'я та необхідності медичного контролю під час використання.

Асортимент «Фармак» охоплює 416 найменувань лікарських засобів, що включають 267 рецептурних та 109 безрецептурних препаратів, 13 медичних виробів і 27 дієтичних добавок.

Рецептурні препарати - це ліки, які відпускаються виключно за рецептом лікаря. Їх застосовують для лікування серйозних захворювань:

- Кардіологічні засоби: препарати для лікування серцево-судинних захворювань.

- Ендокринологічні засоби: препарати для контролю діабету, наприклад глюкометри та тест-смужки.

- Неврологічні засоби: препарати для лікування захворювань центральної та периферичної нервової системи.

- Антибактеріальні засоби: антибіотики широкого спектра дії.

Безрецептурні препарати - це ліки, які відпускаються без призначення лікаря, їх можна придбати самостійно для лікування легких симптомів. До них належать засоби для лікування поширених захворювань:

- Знеболювальні та жарознижувальні: Амізон, Парацетамол Фармак.

- Від застуди та грипу: Амізончик, Піносол.

- Засоби від кашлю: Бронхомакс, Пектолван Плющ.

- Гастроентерологічні препарати: Де-нол, Еспумізан.

- Заспокійливі засоби: Дорміплант, Кратал.

- Вітаміни та дієтичні добавки: Детрікал.

Дієтичні добавки використовуються для підтримки функцій організму, а не лікування хвороб. Вони допомагають заповнити дефіцит вітамінів, мінералів та інших речовин, підтримують імунітет, обмін речовин та загальний стан організму. «Фармак» пропонує дієтичні добавки до раціону харчування (Бронхалик, Гепаргін), для покращення процесів травлення (Лактіале, Панжест), для підтримки імунної та нервової систем (Лактіале Мульти)), сечовидільної системи (Лактіале Уро), при захворюваннях горла (Льодас).

Крім ліків, «Фармак» виробляє інші товари для здоров'я, які допомагають у щоденному догляді та лікуванні. Так, серед косметичних засобів компанії асортимент включає лікувальні креми та мазі (наприклад Афлубін), засоби для очей (наприклад, краплі для очей Візоптик), засоби для вух (наприклад, краплі для вух Ототінум).

Для відображення співвідношення представлених видів продукції у відсотках побудували кругову діаграму (Рис. 1).

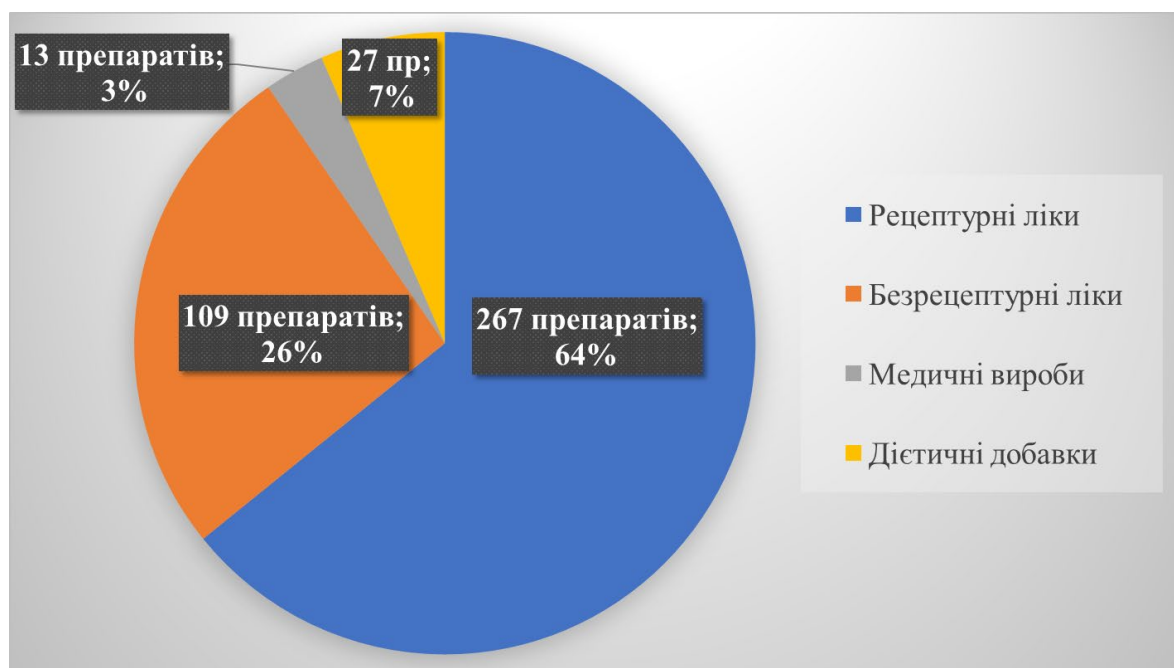


Рисунок 1 – Види лікарських препаратів АТ «Фармак».

Продукція компанії покриває широкий спектр захворювань і включає 14 терапевтичних напрямків за АТС-класифікацією. До основних категорій належать препарати для серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, неврології, ендокринології, офтальмології, ЛОР-захворювань, а також протизастудні та противірусні засоби. Компанія також виробляє антибактеріальні, протиалергічні, протизапальні засоби, вітаміни та мінерали, а також медичні вироби та дієтичні добавки. Найбільша увага компанії зосереджена на препаратах 7 терапевтичних груп, що представлено на гістаграмі (Рис. 2).

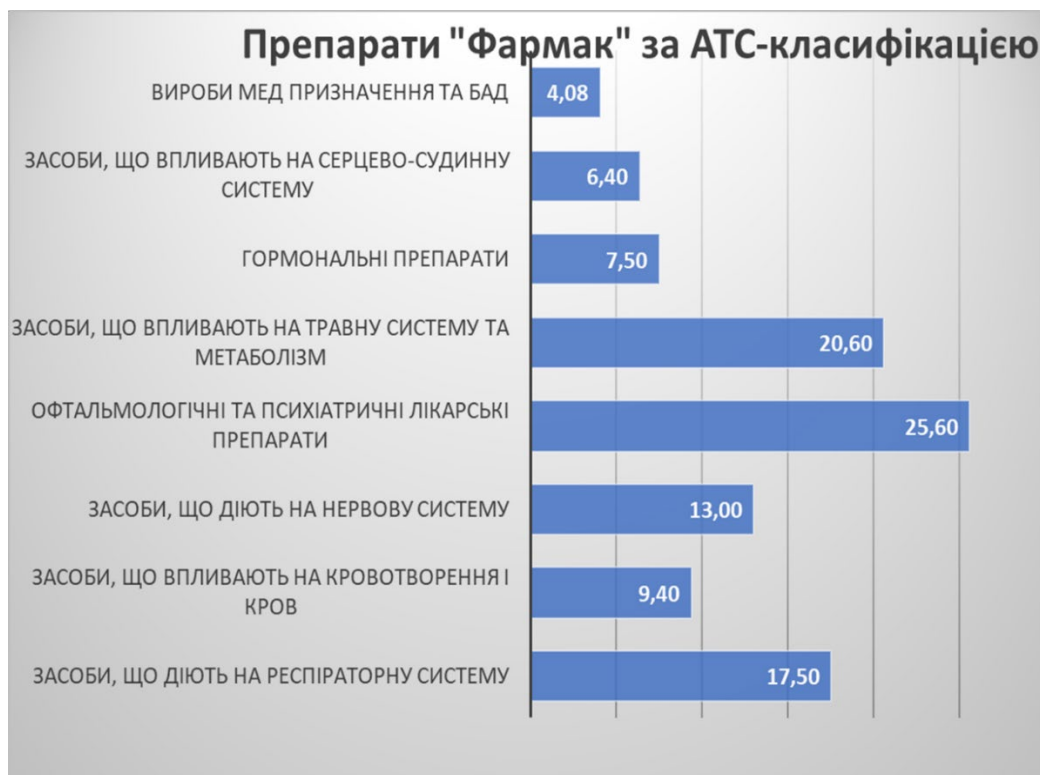


Рисунок 2 – Відсоток від загальних продажів продукції «Фармак» за АТС-класифікацією.

Така різноманітність дозволяє задовольнити потреби більшості пацієнтів у якісних медикаментах українського виробництва.

Головні переваги продукції «Фармак»:

1. Якісні та безпечні ліки. Усі ліки Фармак проходять суворий контроль якості на кожній стадії виробництва. Компанія сертифікована за міжнародними стандартами GMP, що гарантує безпеку та ефективність продукції. Безліч національних та європейських сертифікатів підтверджують відповідність продукції «Фармак» найвищим вимогам.

2. Розробка власних активних фармацевтичних інгредієнтів – діючих речовин ліків.

3. Наукові дослідження та розробки нових препаратів, впровадження нових технологій у виробництво. Виробник «Фармак» постійно впроваджує нові технології та інвестує значні кошти у наукові дослідження та розробки. Щороку компанія виводить на ринок десятки нових препаратів. Тільки за 2024 рік було випущено 22 нові лікарські засоби, призначені для лікування широкого спектру захворювань. Інноваційний підхід підтримується власним R&D-центром та співпрацею зі світовими лідерами галузі.

4. Контроль якості на усіх етапах виробництва за міжнародними стандартами.

5. Доступна ціна. Будучи українським виробником, «Фармак» пропонує медикаменти за цінами, нижчими за імпортні, без компромісу в якості. Компанія активно підтримує ініціативи щодо підвищення доступності ліків для населення України. Локальне фармацевтичне виробництво та застосування принципів імпортозаміщення дозволяють

знизити витрати та утримувати ціни на прийнятному рівні, що особливо важливо для соціально значущих препаратів. «Фармак» успішно поєднує створення власних оригінальних ліків із випуском дженеричних препаратів. Це означає, що споживачі отримують доступ як до унікальних українських розробок, так і доступніших еквівалентів зарубіжних ліків. Наприклад, один з нових кардіологічних препаратів компанії для лікування серцевої недостатності коштує втричі дешевше за імпортні аналоги при порівнянні, що робить сучасні терапії більш економічно доступними для пацієнтів.

6. Міжнародне визнання. Висока якість та відповідальність «Фармак» відзначені не лише в Україні, а й за кордоном. Компанія першою серед українських фармвиробників приєдналася до Глобального договору ООН, підтверджуючи відданість найкращим світовим практикам у бізнесі. Європейські партнери довіряють «Фармак» — продукція експортується у понад 50 країн, а міжнародні організації (наприклад, ЄБРР) підтримують проекти розвитку компанії, високо оцінюючи її потенціал.

З метою визначення маркетингових цілей, стратегій та конкретних заходів, що дають можливість пристосувати потенціал підприємства до тенденцій та умов ринку проведено SWOT-аналіз АТ «Фармак». При цьому виділено сильні та слабкі сторони компанії, можливості та загрози з боку фармацевтичного ринку (Табл.1).

Таблиця 1 – Матриця SWOT-аналізу компанії АТ «Фармак»

Сильні сторони	Слабкі сторони
<ul style="list-style-type: none"> • Лідер фармацевтичної галузі • Лідер з експорту ліків • Впровадження інноваційних технологій у виробництво • Висока якість продукції • Ефективна система управління якістю продукції • Налагоджена мережа збуту, ефективний маркетинг • Екологічність • Найбільше позитивних відгуків споживачів • Інноваційні дослідження та розробки ліків • Виготовлення унікальних препаратів • Висококваліфіковані працівники 	<ul style="list-style-type: none"> • Залежність від постачальників сировини та комплектуючих • Проблеми з логістикою через військові дії • Обмежені капіталовкладення на розвиток компанії у зв'язку з волонтерською діяльністю та благодійними ініціативами • Високі витрати на розробку ліків • Тривалі та дорогі клінічні випробування, що є обов'язковими • Залежність від схвалення регуляторними органами • Витрати на програми з розвитку навичок працівників

Можливості	Загрози
<ul style="list-style-type: none"> • Розширення експорту, відкриття нових філій та виробництв за кордоном • Розширення збуту продукції за кордоном на територіях міграції українців у період війни • Підтримання стійкого попиту на продукцію • Скорочення чисельності безробітних • Проведення семінарів, конференцій із залученням науковців, міжнародних експертів, як для своїх працівників, так і для лікарів з України та світу • Соціальні проекти у військовий час • Підтримка ветеранів та військових 	<ul style="list-style-type: none"> • Пошкодження виробничих потужностей внаслідок влучань • Зменшення кількості працівників через міграцію та участь в бойових діях • Відключення електроенергії • Повітряні тривоги, які зупиняють процес виробництва • Ріст цін на сировину та проблеми логістики • Обмежений обсяг державного фінансування системи охорони здоров'я • Нестабільність економіки країни у зв'язку з військовим станом • Інфляційні ризики • Вплив змін законодавства на планування діяльності • Зростання цін на виробниче обладнання • Низька платоспроможність покупців у військовий стан

На основі проведених досліджень запропоновано стратегії подальшого розвитку компанії АТ «Фармак»:

- Закріпити за собою лідерські позиції на українському ринку
- Розширити міжнародні ринки у зв'язку з вимушеним виїздом українців за кордон під час війни
- Участь у державних програмах для зменшення фінансового навантаження на пацієнтів (наприклад, державна програма «Доступні ліки»)
- Вивчення росту захворюваності, попиту на ринку та планування відповідного товарного асортименту
- Облаштування додаткових джерел енергії для забезпечення безперебійного виробництва
- Підтримувати виготовлення якісної продукції з дотриманням усіх вимог
- Випуск власних активних фармацевтичних інгредієнтів
- Розширювати номенклатуру ліків у рамках державно-приватного партнерства
- Базувати свою екологічну діяльність на принципах безперервного вдосконалення та системного підходу

- Створення платформ для обміну знаннями між науковцями й студентами та підтримка наукових досліджень
- Програми з розвитку навичок працівників (тренінги, конференції із залученням науковців, міжнародних експертів, лікарів)
- Соціальні ініціативи, допомога та благодійність.

Висновки.

1. Лікарські засоби посідають друге місце після продуктів харчування в рейтингу покупок під час війни. Тому якісне та швидке забезпечення споживачів необхідними товарами є значним пріоритетом компанії АТ«Фармак».

2. У період воєнного стану існують певні обмеження щодо функціонування та розвитку фармацевтичної галузі. Проведені дослідження дозволили оцінити позицію АТ «Фармак» на ринку. Проаналізувавши сильні та слабкі сторони компанії, вплив зовнішніх чинників, визначили основні стратегії розвитку компанії в умовах війни.

Список літератури

1. Krychkovska, A. M., Varvaych, T. B., & Monka, N. Y. (2025). Analysis of image formation of domestic pharmaceutical enterprises on the example of joint-stock companies “Farmak” and “Galychpharm”. *Publishing House “Baltija Publishing”*.
2. Hess, L., & Slíva, J. (2021). *Mozek a farmaka*. Grada Publishing.
3. Фармак. (2025). *Сталий розвиток*. Retrieved from <https://farmak.ua/sustainability/>
4. Siddiqui, A. (2021). SWOT analysis (or SWOT matrix) tool as a strategic planning and management technique in the health care industry and its advantages. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 40(2), 32035-32042.
5. Dereziuk, A. V., Yaremyna, I. V., Holovchanska-Pushkar, S. E., & Baidiuk, I. A. (2023). Efficiency improvement of health care institutions activities using SWOT-analysis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 27(1), 160-165.
6. Benzaghta, M. A., Elwalda, A., Mousa, M. M., Erkan, I., & Rahman, M. (2021). SWOT analysis applications: An integrative literature review. *Journal of Global Business Insights*, 6(1), 54-72.
7. Siddiqui, M. B., Devi, A., Raza, A., Shah, G. F., & Khokhar, M. (2023). A conceptual underpinnings on appraising SWOT analysis as the conciliator strategic marketing planning through marketing intelligence. *Journal of Social Sciences Review*, 3(2), 523-531.
8. Neolaka, A. M. Y., Faulina, M., Akromah, P., Novilasari, T. A., & Napitupulu, R. H. M. (2023). Marketing strategy using swot analysis (case study: stima IMMI). *Jurnal Ekonomi*, 12(02), 1650-1659.
9. Lestari, T. I., & Yunita, L. (2020). The application of SWOT analysis as a basis for determining marketing strategies. *Enrichment: Journal of Management*, 10(2, May), 25-29.
10. Фармак. (2025). *Продукція*. Retrieved from <https://farmak.ua/drugs/>

ІНДУКЦІЯ ПОВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ЕПІТЕЛІЮ ІННОВАЦІЙНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЧНИМИ МОЛЕКУЛАМИ ТА СИСТЕМАМИ

Парасотка С.Е.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», кафедра промислової біотехнології та біофармації, м. Київ, Україна, e-mail: sonya16122007@gmail.com

У статті проведено аналітичний огляд сучасних біотехнологічних підходів до стимуляції повної регенерації епітелію. Традиційні методи загоєння часто призводять до репарації (рубцювання), а не до регенерації. Метою дослідження був аналіз та систематизація даних про інноваційні біотехнологічні підходи, що здатні індукувати повне відновлення тканин. Методологія включала огляд наукових публікацій щодо ключових класів біоактивних молекул (пептиди, малі молекули), клітинних технологій (мезенхімальні стовбурові клітини, екзосоми) та біоінженерних рішень («розумні» гідрогелі, 3D-біодрук). Встановлено, що мультимодальний підхід є найбільш перспективним: пептиди модулюють запалення, малі молекули стимулюють ангіогенез, а екзосоми МСК забезпечують комплексну паракринну регуляцію. Ключовим викликом залишається фармацевтична розробка «розумних» систем доставки (напр., стимул-чутливих гідрогелів), здатних до контрольованого вивільнення цих молекул. Зроблено висновок, що майбутнє регенеративної медицини лежить у синергії біоактивних молекул та біоінженерних платформ.

Ключові слова: регенерація, епітелій, біотехнологічні молекули, пептиди, малі молекули, екзосоми, мезенхімальні стовбурові клітини, гідрогелі, 3D-біодрук.

INDUCTION OF COMPLETE EPITHELIAL REGENERATION BY NOVEL BIOTECHNOLOGICAL MOLECULES AND SYSTEMS

Parasotka S. E.

National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Department of Industrial Biotechnology and Biopharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: sonya16122007@gmail.com

The article provides an analytical review of modern biotechnological approaches to stimulating complete epithelial regeneration. Traditional healing methods often lead to repair (scarring) rather than regeneration. The study aimed to analyze and systematize data on innovative biotechnological approaches capable of inducing complete tissue restoration. The methodology included a review of scientific publications on key classes of bioactive molecules (peptides, small molecules), cellular technologies (mesenchymal stem cells, exosomes), and bioengineering solutions ("smart" hydrogels, 3D bioprinting). It was established that a multimodal approach is the most promising: peptides modulate inflammation, small molecules stimulate angiogenesis, and MSC-derived exosomes provide complex paracrine regulation. A key challenge remains the pharmaceutical

development of "smart" delivery systems (e.g., stimuli-responsive hydrogels) capable of controlled release of these molecules. It is concluded that the future of regenerative medicine lies in the synergy of bioactive molecules and bioengineering platforms.

Key words: *regeneration, epithelium, biotechnological molecules, peptides, small molecules, exosomes, mesenchymal stem cells, hydrogels, 3D bioprinting.*

Проблема відновлення тканин після ушкодження є однією з найактуальніших у сучасній медицині та фармації. Традиційні підходи до загоєння ран часто призводять до репарації — заміщення дефекту фіброзною (рубцевою) тканиною. Такий результат є функціонально неповноцінним, оскільки рубцева тканина позбавлена нормальної еластичності, волосяних фолікулів та потових залоз. На противагу цьому, повна регенерація передбачає відновлення початкової структури та функції тканини. Досягнення повної регенерації, особливо шкірного епітелію та дерми, є ключовим завданням для забезпечення активного довголіття, особливо при лікуванні хронічних уражень, таких як трофічні виразки.

Сучасна регенеративна медицина активно розвивається у напрямку пошуку біоактивних молекул, здатних керувати клітинними процесами та спрямовувати їх зі шляху репарації на шлях регенерації [14]. Ці інноваційні біотехнологічні молекули та системи є перспективними терапевтичними засобами, що відкриває нові можливості для фармацевтичного виробництва.

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз інноваційних біотехнологічних молекул та біоінженерних систем, здатних індукувати повну регенерацію епітелію. На основі аналізу їхніх механізмів дії визначити найбільш перспективні комбінації та підходи для удосконалення процесу відновлення тканин.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження є аналітичним оглядом 15 наукових публікацій за період 2010–2025 рр. з міжнародних наукометричних баз даних (PMC - NIH, MDPI, Semantic Scholar, Frontiers, Elsevier, Springer). Методологія включала контент-аналіз, порівняльний аналіз та синтез даних для виявлення механізмів дії, фармакологічних переваг та технологічних недоліків різних класів біоактивних молекул та систем доставки, що застосовуються для регенерації тканин.

Результати дослідження. Аналіз наукової літератури дозволив виділити декілька взаємодоповнюючих напрямків, які формують сучасну стратегію індукції повної регенерації. Вони включають як самі біоактивні молекули (регулятори), так і технології їхньої доставки та застосування (системи).

Аналіз наукової літератури дозволив виділити декілька взаємодоповнюючих напрямків, які формують сучасну стратегію індукції повної регенерації. Вони включають як самі біоактивні молекули, так і технології їхньої доставки та застосування. Сучасну стратегію можна структурувати у три ключові категорії, які детально розглянуті нижче.

1. БІОАКТИВНІ МОЛЕКУЛИ (Регулятори).

1.1. Пептидні біорегулятори (напр., GHK-Cu, KPV).

- 1.2. Малі молекули (Імітатори GFs, стимулятори шляхів).
- 1.3. Фактори росту (GFs) (напр., EGF, FGF, VEGF).
- 2. КЛІТИННІ ТА БЕЗКЛІТИННІ ТЕХНОЛОГІЇ (Джерела регуляторів).
 - 2.1. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК).
 - 2.2. Екзосоми (Продукт паракринної дії МСК).
- 3. БІОІНЖЕНЕРНІ СИСТЕМИ (Доставка та Структура).
 - 3.1. "Розумні" гідрогелі (Контрольоване вивільнення).
 - 3.2. 3D-Біодрук (Створення тканинних еквівалентів).
 - 3.3. Фармацевтичні носії (Ліофілізати, Ліпосоми).
- 1. Біоактивні регуляторні молекули.

1.1. Пептидні біорегулятори. Цей клас молекул є фундаментальним. Біоактивні пептиди (наприклад, GHK-Cu) продемонстрували здатність діяти як терапевтичні агенти, що модулюють запальну відповідь, стимулюють синтез колагену та прискорюють регенерацію [5]. Їхній унікальний механізм полягає у здатності до біорегуляції на генному рівні [1]. Вони не просто пригнічують запалення, а сприяють переходу макрофагів із прозапального M1-фенотипу в регенеративний M2-фенотип, що є критичним для запобігання фіброзу. Новітні дослідження також фокусуються на пептидах з комбінованою дією, зокрема на тих, що мають одночасно імуномодулюючі та антимикробні властивості, що необхідно для загоєння інфікованих уражень [3].

1.2. Фактори росту (GFs) та Малі молекули (Small Molecules). Класичні білкові фактори росту (EGF, FGF, VEGF) є доведеними стимуляторами проліферації та міграції клітин епітелію [15]. Однак їхня фармацевтична цінність обмежена високою нестабільністю (швидка ферментативна деградація у рані) та високою вартістю виробництва. Тому інноваційною альтернативою є малі молекули. Вони мають низку переваг: висока стабільність, здатність проникати крізь клітинні мембрани, низька імуногенність та нижча вартість синтезу. Вони можуть імітувати дію GFs [7] або активувати специфічні внутрішньоклітинні шляхи. Нові стратегії включають використання малих молекул, що цілеспрямовано стимулюють ангиогенез (утворення нових судин) та нейрогенез у рані, що є необхідним для повного відновлення глибоких ушкоджень [2].

2. Клітинні та безклітинні технології.

2.1. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). МСК є потужним інструментом регенерації. Тривалий час вважалося, що вони діють шляхом прямої диференціації у клітини пошкодженої тканини. Проте зараз доведено, що їхній основний внесок є паракринним — вони діють як "міні-фабрики", що секретують широкий спектр біоактивних факторів (цитокінів, хемокінів, факторів росту) [12]. Однак терапія живими клітинами несе ризики (імуноне відторгнення, туморогенність, складнощі стандартизації та логістики).

2.2. Екзосоми (Безклітинна терапія). Вищезазначені проблеми МСК призвели до розвитку безклітинної терапії з використанням екзосом —

нанорозмірних везикул (30-150 нм), які виділяють МСК. Екзосоми є природними носіями, що містять miRNA, mRNA та білки материнської клітини [11]. Вони транспортують цей регуляторний вантаж до клітин-мішеней, запускаючи в них комплексні програми регенерації. Переваги екзосом очевидні: вони стабільні при зберіганні, неімуногенні (не мають поверхневих антигенів МНС) і можуть бути стандартизовані та дозовані як класичний фармацевтичний препарат. Екзосоми, отримані з МСК, вважаються високоефективним методом лікування уражень шкіри [13].

3. Біоінженерні системи та фармацевтична технологія.

Успіх перелічених молекул напряму залежить від їхньої доставки. Просте нанесення пептиду чи фактору росту на рану є неефективним через їхню швидку деградацію.

3.1. Системи доставки ("Розумні" гідрогелі). Ключову роль відіграють інноваційні біоматеріали. Ін'єкційні гідрогелі розглядаються як ідеальні каркаси (скафолди). Вони створюють вологе середовище, захищають біоактивні молекули від ферментів та забезпечують їхнє контрольоване, пролонговане вивільнення безпосередньо у місці ураження [9]. Новий крок — це "розумні" (stimuli-responsive) гідрогелі. Вони здатні вивільняти ліки у відповідь на специфічні зміни у рані (наприклад, зміну рН при бактеріальній інфекції, підвищення температури або наявність специфічних ферментів, таких як MMP) [4].

3.2. Фармацевтичні рішення (Ліофілізати та Ліпосоми). Для вирішення проблем стабільності та проникності використовуються класичні фармацевтичні технології. Наприклад, створення ліофілізованих (висушених) комбінованих препаратів, що містять фактори росту (з PRP) та гіалуронову кислоту, перетворює нестабільну біологічну суміш у стандартний порошок з довгим терміном зберігання [10]. Водночас для покращення трансдермальної доставки пептидів, розробляються ліпосомальні та наносистеми, що дозволяють їм долати ліпідний бар'єр шкіри [8].

3.3. 3D-Біодрук. Це найбільш комплексний підхід, що поєднує всі попередні елементи. 3D-біодрук дозволяє створювати живі тканинні еквіваленти шкіри. Використовуючи "біочорнила" (суміш клітин, наприклад МСК, та гідрогелю з факторами росту), технологія дозволяє пошарово відтворити складну архітектоніку шкіри (епідерміс, дерму) та навіть інтегрувати судинну сітку, що є критичним для виживання трансплантату [6].

Підхід (Фактор)	Ключовий механізм дії	Основні переваги	Недоліки / Технологічні виклики
Пептидні біорегулятори	Модуляція генної експресії, запалення, мімікрія білків.	Висока специфічність, низька імуногенність, відомий механізм.	Низька стабільність (протеоліз), погане проникнення через шкіру.
Малі молекули	Імітація/посилення дії GFs, активація специфічних сигнальних шляхів (напр., ангиогенез).	Висока стабільність, проникність крізь мембрани, низька вартість синтезу, пероральна доступність.	Можлива менша специфічність порівняно з білками, ризик нецільових ефектів.
Екзосоми (від МСК)	Горизонтальне перенесення miRNA, mRNA та білків; комплексна паракринна регуляція.	"Безклітинні", низька імуногенність, висока стабільність, комплексний (мультицільовий) вплив.	Складність та висока вартість виділення та стандартизації, визначення точного дозування.
"Розумні" Гідрогелі	Система доставки: контрольоване вивільнення у відповідь на стимул (рН, T°, ферменти).	Захист молекул, пролонгована дія, доставка "за вимогою", створення вологого середовища.	Складність розробки, можлива біотоксичність мономерів, вартість.
3D-Біодрук	Створення 3D-структури тканини з клітинами, матриксом та факторами росту.	Повне відтворення архітекtonіки шкіри, потенціал для васкуляризації.	Надзвичайно висока складність, забезпечення життєздатності клітин, вартість обладнання.

Висновки.

1. Сучасна стратегія індукції повної регенерації епітелію є мультимодальною та базується на синергії різних біотехнологічних підходів. Найбільш перспективним є поєднання регуляторних молекул (напр., стабільних малих молекул або пептидів) з безклітинними технологіями (екзосомами), які забезпечують комплексну стимуляцію.

2. Фармацевтична розробка перейшла від створення простих топічних форм до біоінженерії "розумних" систем доставки (напр., стимул-чутливі гідрогелі) та технологій 3D-біодруку. Саме ці системи доставки є ключем до вирішення проблем стабільності та цільової дії біоактивних молекул, забезпечуючи не лише їх доставку, але й просторову організацію регенеративного процесу.

Список літератури

1. Anisimov, V. N., & Khavinson, V. K. (2010). Peptide bioregulation of aging: results and prospects. *Biogerontology*, *11*(2), 139–149. <https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8>
2. Chen, Q., Zhou, H., Liu, Y., Zhang, H., & Liu, J. (2023). Small-molecule drugs: new strategies for promoting angiogenesis and neurogenesis in skin wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *165*, 115160. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115160>
3. Ding, J., Song, H., Gong, X., Li, J., & Li, J. (2023). Antimicrobial and immunomodulatory bioactive peptides for infected skin wound healing. *Pharmaceutics*, *15*(11), 2608. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112608>
4. Li, X., Guo, Y., Wang, X., & Liu, G. (2024). Smart stimuli-responsive hydrogels for on-demand drug release in wound healing. *Materials Today Bio*, *25*, 100989. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.100989>
5. Luo, Y., Chen, J., & Li, W. (2024). Discovery of bioactive peptides as therapeutic agents for skin wound repair. *Frontiers in Pharmacology*, *15*, 1380905. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1380905>
6. Murphy, S. V., & Atala, A. (2023). 3D bioprinting of tissues and organs. *Advanced Healthcare Materials*, *12*(5), 2201908. <https://doi.org/10.1002/adhm.202201908>
7. Patel, M., Shah, K., & Singh, V. (2022). Mimicking growth factors: role of small molecule scaffold additives in promoting tissue regeneration and repair. *Biomaterials Science*, *10*(10), 2586–2607. <https://doi.org/10.1039/d2bm00249a>
8. Piquero-Casals, J., Morgado-Carrasco, D., & Granger, C. (2025). Peptides: Emerging Candidates for the Prevention and Treatment of Skin Senescence: A Review. *Biomolecules*, *15*(1), 88. <https://doi.org/10.3390/biom15010088>
9. Pires, A. L. R., Nunes, A., & Ferreira, P. (2024). Injectable hydrogels as advanced delivery systems for growth factors in skin regeneration. *Gels*, *10*(3), 196. <https://doi.org/10.3390/gels10030196>
10. Rossi, E., Fontana, F., & Bianchi, M. (2025). Novel platelet-rich plasma/ hyaluronic acid lyophilized formulations for wound healing applications.

Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 13, 1619633.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1619633>

11. Singh, A., Verma, S., & Kumar, R. (2023). Extracellular vesicles: Emerged as a promising strategy for regenerative medicine. *Journal of Controlled Release*, 358, 268–288. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.04.041>

12. Vizoso, F. J., Eiro, N., & Fernandez-Vigo, J. (2022). Mesenchymal stem cells (MSCs) and their paracrine signaling in tissue repair: therapeutic implications. *Stem Cells Translational Medicine*, 11(1), 48–59. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab008>

13. Xiong, M., Liu, G., & Luan, X. (2023). Mesenchymal stem cell-derived exosomes for cutaneous wound healing: A new era. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1189215. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1189215>

14. Zhang, Y., Huang, L., & Li, J. (2020). Bioactive Molecules for Skin Repair and Regeneration: Progress and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 891. <https://doi.org/10.3390/ijms21030891>

15. Zieske, J. D. (2010). Growth factors and corneal epithelial wound healing. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(11), 5362–5368. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5847>

AUTHOR'S INDEX

- Aleksandrovych D.O. 118
Bessarabov V.I. 153
Bondarchuk V.V. 153
Chaudhry Sawan 173
Danylenko S.G. 69
Dmytriv A.Z. 69
Drobner I.H. 17
Dykun O.M. 136
Dzhurenko N.I. 169
Fedorova O.V. 128, 146
Franchuk Y.R. 118
Hladkykh F.V. 17, 36
Hromovyk B.P. 96
Ishchenko O.V. 162
Kalachov I.O. 180
Khomenko O.I. 6
Kolosnichenko O.V. 162
Komarovska-
Porokhnyavets O.Z. 69
Korniienko O.M. 144
Korzhenevska N.G. 136
Kosyuta M.A. 6
Koziko N.O. 180
Krychkovska A.M. 6
Kudriavtsev H.R. 162
Kurylo Z.O. 185
Kuzmina G.I. 153
Liadova T.I. 17, 36
Lisovyi V.M. 153
Lobur I.P. 6
Lubenets V.I. 128
Luzhetskyi T.B. 128
Lyadenko A.V. 107
Lyzhniuk V.V. 153
Matvieienko M.S. 17, 36
Moisyshen D.V. 146
Moldozhonova Yu.M. 78
Dzhurenko N.I. 78
Nazarkina V.M. 107
Nemchenko A.S. 107
Nikitina O.O. 78, 173
Oleksyshen V.O. 162
Palamarchuk O.P. 169
Pankevych O.B. 144
Parasotka S.E. 194
Radchenko A.P. 169
Rybchak U.P. 144
Shumko H.I. 89
Shunkina S.Ye. 144
Shuper S.V. 27
Shuper V.O. 27
Shved O.V. 128
Stadnytska N.Ye. 48
Stasevych M.V. 96
Student V.O. 36
Svavolya O.I. 6
Syviuk O.O. 153
Ternova O.M. 169
Todorova V.I. 169
Trefanenکو I.V. 55
Varvarich T.B. 6
Vichko O.I. 128
Yarovyi M.D. 96
Yatsenko A. S. 48
Yeganyan M.V. 162
Zayarnuk N.L. 6, 146
Zbrotskyi A.O. 118
Zhuromskyi Y.O. 118
Zvarych V.I. 96

Scientific publication

**CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
TECHNOLOGIES IN 2025:
NEW APPROACHES**

Collective monograph

Edited by

V. Bessarabov, Doctor of Technical Sciences, Professor

Technical editors V. Lyzhniuk, V. Lisovyi

Signed for printing on February 15, 2026. Format 60x84 1/16.

Conditional printed sheets 16.9.

Nordic Sci Publisher™, Tallinn, Estonia.

NORDIC INSTITUTE OF TECHNOLOGY OÜ

Harju maakond, Tallinn, Kesklinna linnaosa, Narva mnt 7-652, 10117

CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN 2025: NEW APPROACHES

Collective monograph



9 789916 936719 >

Nordic Sci Publisher™
Tallinn