



Chemical and **B**iopharmaceutical **T**echnologies

collection of scientific
papers

by general edition
V. Bessarabov, V. Lubenets

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2023

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. Lytvynenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry

CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES

Collection of scientific papers

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2023

International Editorial Council: Ivan GRYSHCENKO – Doctor of Economic Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Rector of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Anatolii POPOV – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Director of L.M. Lytvynenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Nataliya CHUKHRAI – Doctor of Economic Sciences, Professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work and International Relations, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Liudmyla HANUSHCHAK–YEFIMENKO – Doctor of Economic Sciences, Professor, Vice-Rector for Scientific and Innovation of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Volodymyr STATSENKO – Doctor of Technical Sciences, Professor, Vice-Rector for Digital Transformation of Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Volodymyr SKOROKHODA – Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Institute of Chemistry and Chemical Technologies, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Vladyslav STRASHNYI – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Piotr WIECZOREK – Professor, Director of the Institute of Chemistry, Opole University, Poland; Vytautas MICKEVICIUS – Professor of the Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology, Lithuania; Izabela JASICKA–MISIAK – Professor 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 Department of Physical Chemistry and Molecular Modeling, Opole University, Poland; Michel BALTAS – Research Director University of Paul Sabatier Toulouse, France; Volodymyr BESSARABOV – Doctor of Technical Sciences, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Vira LUBENETS – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Tetyana DERKACH – Doctor of Pedagogical Sciences, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Svitlana GUREYEVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Head of the R&D laboratory at Farmak JSC, Kyiv, Ukraine; Liubov VAKHITOVA – Candidate of Chemical Sciences, Leading Researcher of the Department Research of Nucleophilic Reactions, L.M. Lytvynenko Institute of Physical–Organic Chemistry and Coal Chemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; Galyna KUZMINA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Andriy GOY – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Roman KACHAN – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Viacheslav KULYK – Candidate of Biological Sciences, Associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Olena SALII – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine; Roman LESYK – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine; Oleksandr KUKHTENKO – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; Svitlana BILOUS – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Drug Technology and Biopharmaceutics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine; Volodymyr ATAMANYUK – Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Department of Chemical Engineering, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Volodymyr DONCHAK – Doctor of Chemical Sciences, Head of the Department of Organic Chemistry, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Maryna STASEVYCH – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Svyatoslav POLOVKOVYCH – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Viktoriia HAVRYLIAK – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Sofiya VASYLYUK – Doctor of Economic Sciences, Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, 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, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Lilia BOLIBRUKH – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Nataliya STADNYTSKA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Iryna HUBYTSKA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Ukraine; Nataliia MARINTSOVA – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, 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. № 9 of December 28, 2023).

C10 CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES: collection of scientific papers / by general ed. V. Bessarabov, V. Lubenets. Tallinn: Nordic Sci Publisher, 2023. 392 p.
ISBN 978-9916-4-2232-8 (pdf)

The collection of scientific works 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. The collection contains abstracts of reports and research articles that were presented as part of the VI International Scientific and Practical Conference "KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity" (November 16-18, 2023, Kyiv, Lviv). This collection of scientific works is the direct successor of the collection of scientific works "PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, PHARMACOLOGY AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES", which was published annually from 2017 to 2021.

UDC 577.24:612.68:615.03:615.1

CONTENTS

KYIVLVIVPHARMA-2023: PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN ENSURING ACTIVE LONGEVITY

Bessarabov V.I., Lubenets V.I., Lyzhniuk V.V., Lisovyi V.M. 18

Section 1 Development, study of properties and production of active pharmaceutical ingredients, drugs and cosmetics. 25

SYNTHESIS OF 5-ACETYL-4-METHYL-1,3-THIAZOLE DERIVATIVES AS ARACHIDONIC ACID METABOLIC PATHWAY INHIBITORS

Gruodis S., Anusevičius K., Grybaitė B., Jonuškienė I., Sapijanskaitė-

Banevič B., Vaickelionienė R., Mickevičius V. 25

SYNTHESIS OF 4-AMINO-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONES BEARING 2-AMINOPYRIDINE MOIETY

Šermukšnytė A., Kantminienė K., Beresnevičius Z. J., Tumosienė I. 26

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES BEARING DIPYRROLIDINONECARBOXYLIC ACID HYDRAZIDES

Rimas V., Kantminienė K., Jonuškienė I., Tumosienė I. 27

GREEN CHEMISTRY. MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF HYDRAZONES, SPECTROSCOPIC STUDIES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

Kapusterynska A., Bizani C., Paliwoda D., Verdier L., Cojean S., Loiseau P. M., Rosalia Pasca Deborah Recchia M., Camilla Scoffone V., Degiacomi G., Chopra S., Lubenets V., Baltas M. 28

CYTOTOXIC ACTIVITY OF TRIAZOLOISOINDOLE DERIVATIVES

Voitenko Z.V., Kysil A.I., Yegorova T.V., Baltas M. 29

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 1-(2-HYDROXY 5-SULFAMOYLPHENYL)-5-OXOPYRROLIDINE-3-CARBOXYLIC ACID

Vainauskas V., Mickevičius V. 30

EVALUATION OF ANTIOXIDANT PHYTOCHEMICALS IN CALLUS CULTURES OF *ASTERACEAE* FAMILY PLANTS

Valvonytė A., Stankevičienė R., Tumosienė I., Kantminienė K., Jonuškienė I. 31

SYNTHESIS OF NOVEL N-(4-ACETYLPHENYL)IMIDAZOLE DERIVATIVES

Golcienė B., Mickevičius V. 32

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF N-[3-(HYDRAZINECARBONYL)-4-HYDROXYPHENYL]ACETAMIDE DERIVATIVES

Špiliauskas V., Anusevičius K., Grybaitė B., Jonuškienė I., Sapijanskaitė-Banevič B., Vaickelionienė R., Mickevičius V.	33
SYNTHESIS OF NOVEL N-(2-HYDROXYPHENYL)-N-CARBOXYETHYL- β -ALANINE DERIVATIVES AS PROMISING ANTICANCER AND ANTIMICROBIAL CANDIDATES TARGETING MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIAL PATHOGENS	
Povilas Kavaliauskas, Birutė Grybaitė, Birutė Sapijanskaitė-Banevič, Vidmantas Petraitis, Ruta Petraitiene, Andrew Garcia, Ethan Naing, Vytautas Mickevičius	34
SENSITIVITY OF METHICILLIN-RESISTANT <i>S. AUREUS</i> BIOFILMS TO CLINDAMYCIN	
Mykhailiuk O.....	35
ANTIMICROBIAL EFFECT OF 4-AAETS POLYETHYLENE GLYCOL SOLUTIONS	
Fizer L.V., Komarovska-Porokhnyavets O. Z., Monka N.Ya., Lubenets V.I. ...	36
STUDY OF BIOSURFACTANT IN THE EXTRACTION OF HERBAL <i>THYMUS SERPYLLUM</i> L.	
Borshchov V.V., Stadnytska N.Ye., Kinash N.I., Ihnatsevych S.O.	38
IN SILICO PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-ARYLYDENE-2-(2,3,5,6,7,8-HEXAHYDROACRIDINE-4(1H)-YLYDENE)-1,3THIAZOLIDINE-4-ONES	
Varenichenko S.A., Farat O.K.	39
EFFECTS OF EXTRACT <i>GALEGA OFFICINALIS</i> ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE PANCREAS SYSTEM AND LEUKOCYTES UNDER EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS	
Hachkova H.Ya., Sybirna N.O.....	40
TECHNOLOGICAL INDICATORS AS DETERMINING FACTORS OF INFLUENCE ON THE QUALITY OF PHARMACEUTICAL PRODUCT IN THE PROCESS OF PRODUCTION OF SOLID PHARMACEUTICAL FORMS	
Bohuslavskyi Ye.P., Goy A.M.	41
METHODS OF OBTAINING AN EXTRACT FROM THE ROOTS OF THE MEDICINAL PLANT (<i>SYMPHYTUM OFFICINALE</i>) FOR THE TREATMENT OF ECZEMA	
Behmetiuk S. I., Buchkevych I.R., Kurka M.S.	42
SMART NANOCAGED CARRIER DELIVERY OF MULTIFUNCTIONAL PEG-CHITOSAN STABILIZED SILYBIN NANOCRYSTALS DRUG DELIVERY	
Xiang Liu, Lingling Tang, Zimin Song, Yangyang Liu, Shuaijie Ding, Yancai Wang, Kuzmina Galyna	43

SBSTANTIATION OF DESIGN OF EXPERIMENTAL RESEARCH OF
LABORATORY STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF
SOLID AND SOFT DRUG FORMS

Dorka O., Lukyanova V., Ryabovol M., Sakovsky M., Svynchenko V.,
Goy A. M., Gureyeva S.M., Nikitina O.O..... 44

THE NANOMICROGEL FOR ANTICANCER THERAPY

Li Cheng, Roman Kachan 45

DETERMINATION OF THE CONTENT AND COMPOSITION OF
SAPONINS IN *GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM* (THUNB.) MAKINO

Li Yuxiu, Olha Nikitina..... 46

FUNGAL BIOMOLECULES TO COMBAT ALZHEIMER'S DISEASE:
DEGREE OF STUDY, POTENTIAL BENEFITS

Vorobiova K.V., Nikitina O.O. 47

A NOVEL LIPID DROPLETS-SPECIFIC FLUORESCENCE BIO-PROBE
WITH EXCELLENT PHOTOSTABILITY AND LARGE STOKES SHIFT FOR
IMAGING IN LIVING CELLS AND ZEBRAFISH

Xiao-Qian Chen, Halstian Andrii..... 52

THIOSULFOESTER WITH QUINAZOLINE FRAGMENT: PROSPECTS FOR
THE DEVELOPMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETESY

Mykytiuk S., Shakh Yu., Monka N., Vasylyuk S., Lubenets V. 53

METHODS OF TREATMENT OF ACNE DISEASE

Koznyuk A.I., Lysenko T.A. 55

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND COMPOSITION OF
MOUTHWASH WITH CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE

Purii Kh.A, Hrynovets I.S. 57

BIOTECHNOLOGY OF BLOOD AND PLASMA SUBSTITUTES: A META-
ANALYSIS AND REVIEWI

Shapovalova A.A., Halytska I. Ye..... 58

DEVELOPMENT OF A LIP BALM COMPOSITION FOR THE TREATMENT
OF HERPES INFECTION

Krasnobaeva M.V., Kostyrko O.O.. 61

CHARACTERISATION OF THE BIOAVAILABILITY OF SILVER-
CONTAINING DRUGS

Yaroshynskyi K.V., Kostyrko O.O..... 63

USE OF THE BIOTESTING METHOD IN THE DEVELOPMENT OF DRUG
COMPOSITION AND TECHNOLOGY

Niiazova A.Yu., Strilets O.P., Strelnikov L.S., Kutsenko S.A., Olkhovska A.B.,
Hrubnyk I.M. 65

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW SELENIUM(MERCURY)
HALOGENATED BENZOTHAZOLE DERIVATIVES

Haleha O.V., Povidaichyk M.V., Komarovska-Porokhnyavets O.Z.,
Onysko M.Yu. 67

SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION AND PRODUCTION
TECHNOLOGY OF A COMBINED PHYTOPREPARATION FOR THE
TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Kryshchik O.V., Shevchenko O.D..... 68

PREVENTION AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES OF
VIRAL ETIOLOGY USING BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS

Zhuromskyi Ye.O., Holovach V.V..... 70

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF FIR OIL

Hnativ I.Ya., Konechna R.T., Hubytska I.I. 73

ACTIVE SUBSTANCES OF PLANT ORIGIN FOR THE CORRECTION OF
ALOPECIA OF VARIOUS GENESIS

Chemodurova N.Ye., Hudz N.I. 74

THE RELEVANCE OF DEVELOPING A NEW COSMETIC PRODUCT FOR
PROBLEM SKIN CARE

Pelts A.I, Shostak T.A 76

SUBSTANTIATION OF EXCIPIENTS IN THE CREATION OF HARD
GELATIN CAPSULES WITH GINGER EXTRACT

Razumeeva O.Ye., Slipchenko H.D. 77

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF *GENISTELLA SAGITTALIS* (L.) GAMS
EXTRACT

Stadnytska N.Ye., Vasylyk Yu.R., Monka N.Ya., Lubenets V.I..... 78

DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS BASED ON PLANT
MATERIALS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF
THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

Byndas M.M., Bilous S.B..... 80

SELECTION OF ENOXAPARIN SODIUM PURIFICATION
METHODOLOGY TO OBTAIN A SUBSTANCE AS CLOSE AS POSSIBLE
TO CLEXANE® AND LOVENOX®

Bovsunovska Yu.V., Rudiuk V.V., Heorhiiants V.A..... 82

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF PLANTS OF THE GENUS
LIQUIDAMBAR L.

Svitylko I.M..... 84

CREATION OF A HYDROGEL COMPLEX WITH PLANT EXTRACTS

Holubovska Ya.I., Kurka M.S., Petrina R.O. 86

OPTIMISATION OF THE MATURATION OF GENERATED DENDRITIC CELLS USING BIOACTIVE MEDIATORS

Lutsii O.O., Shydlovska O.A., Horbach O.I., Skachkova O.V.,
Khranovska N.M. 88

CARDIOLIPIN EXTRACTION AND ITS ROLE IN AGE-RELATED CHANGES

Krvavych A.S., Yatskova Ye.A..... 91

DEVELOPMENT OF COMPOSITION, TECHNOLOGY AND STUDY OF SOLID DOSAGE FORM FOR THE PREVENTION OF HYPERHIDROSIS AND FUNGAL AND MICROBIAL LESIONS OF THE HUMAN FOOT

Hrynovets I.S., Lozhechnyk K.V. 94

DEVELOPMENT OF A CREAM COMPOSITION FOR THE PREVENTION OF ALLERGIC DERMATOSIS

Ordynovych V.V., Hrynovets I.S. 96

YEAST EXTRACTS - PRODUCTION TECHNOLOGY AND APPLICATION PROSPECTS

Yerokhin V.A., Lubenets V.I..... 97

HEMOSTATIC PROPERTIES OF POLYSACCHARIDES: PULLULAN AND CHITOSANE

Zimina L.Yu., Nikitina O.O. 100

SYNTHESIS AND FUNCTIONALISATION OF POLYCONDENSED THIOPYRANO[2,3-D]THIAZOLE DERIVATIVES

Mykhailo Hoidyk, Andrii Lozynskyi, Andrii Karkhut, Sviatoslav Polovkovych,
Roman Lesyk..... 103

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CHALCOGEN-FUNCTIONALISED THIAZOLOQUINAZOLINES

Kut D.Zh., Kut M.M., Onysko M.Yu., Komarovska-Porokhnyavets O.Z. 105

ANALYSIS OF CHEMICAL COMPONENTS IN EXTRACTS OF COMMON THYME AND CREEPING THYME, THEIR EFFECT ON THE HUMAN BODY

Kyrychuk A.O., Stadnytska N.Ye.. 106

OPTIMISATION OF THE PROCESS OF INDUSTRIAL SYNTHESIS OF LACTIC ACID BY THE HOMO FERMENTATIVE STRAIN OF *ENTEROCOCCUS FAECIUM* N-21

Kiiv D.I., Vasylyuk S.V. 108

EXTEMPORANEOUS MANUFACTURE OF MEDICINES IN DEPARTMENTAL HOSPITAL PHARMACIES: HISTORY AND PRESENT

Ushkalova O.M., Krychkovska A.M., Buchkevych I.R., Venhryn N.M.,
Lubenets V.I. 110

PLANTS OF THE GENUS ACTAEA SPICATA IN MEDICAL AND PHARMACEUTICAL PRACTICE

Ivanova D.I., Konechna R.T.....	113
COMBINED HERBAL PREPARATION "PROSTAFIL FORTE" WITH AMBER EXTRACT TO RESTORE MALE GENITOURINARY FUNCTIONO	
Dorovskykh A.V., Mironov O.L., Kachalova N.M., Likhanov A.F.....	114
PLANT RAW MATERIAL WITH WOUND-HEALING AND ANTI-SCARRING EFFECTS IN PHARMACOCOSMECEUTICALS	
Hutsko K.I., Petrina R.O.....	116
STUDY OF PHARMACEUTICAL AND TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF TABLETS WITH ANTIHYPERTENSIVE EFFECT	
Nadiia Malanchuk, Mariana Demchuk.....	118
DESIGN AND SEARCH FOR PROMISING DIURETICS IN THE SERIES OF 6-R ₁ -7-R ₂ -2-OXO-(IMINO-, THIOXO-, HYDRAZONE)-2,3-DIHYDROPTERIDINE-4(1H)-ONES AND THEIR FUNCTIONAL DERIVATIVES	
Sokolova K.V, Podpletnia O.A., Berest H.H., Voskoboinik O.Yu., Kovalenko S.I.	120
SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NEW POTENTIALLY BIOLOGICALLY ACTIVE DENDRIMERS WITH HETEROCYCLE FRAGMENTS	
Voitenko Z.V., Shulha Ya.I, Maraval V., Mazhoral Zh-P., Kaminad A.M.	124
RESEARCH OF NEW 1,4-NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTICANCER AGENTS	
Polish N.V., Marintsova N.H., Nakonechnyi V.I., Brankevych V., Seroki M.	125
STUDY OF ANTICONVULSANT AND ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLE AND 1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES OF 1,4-NAPHTHOQUINONE	
Polish N.V., Marintsova N.H., Zhurakhivska L.R., Kachmar-Kos N.Ya., Nesterkina M.V., Kravchenko I.A.....	126
SPIRULINA IN COSMETIC PRODUCTS	
Fedorova O.V., Mylyanych A.O, Levchuk R.S.....	127
THIAZOLE/THIAZOLIDINONE DERIVATIVES. 20 YEARS OF EXPERIENCE IN THE SEARCH FOR NEW BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES	
Lesyk R.B., Yushyn I.M., Holota S.M., Lozynskiy A.V., Fedusevych O-M.V., Hoidyk M.V., Horishnii V.Ya., Roman O.M., Horishnii V.Ya.	129
STUDY OF PHOTOPROTECTIVE PROPERTIES OF QUERCETIN	
Taran D.S., Kuzmina G.I., Bessarabov V.I., Lyzhniuk V.V., Lisovyi V.M., Povshedna I.O., Pashchenko I.O.	130

SELECTION OF OPTIMAL CONDITIONS FOR EXTRACTION OF BURDOCK LEAVES

Stoma N.I., Nikolaichuk N.O. 131

SOLID DISPERSED SYSTEM OF HESPERIDIN INHIBITS THE PROCESS OF PROTEIN PEROXIDATION

Kupriichuk I.V., Kharytonenko H.I., Bessarabov V.I., Kuzmina G.I., Taran D.S., Lisovyi V.M., Lyzhniuk V.V., Kostyuk V.G. 132

DEVELOPMENT OF A MODEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF COMBINED ACTION FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISORDERS

Sikharulidze A.S., Korniievskiy Ya.H., Kulyk V.B. 135

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF *FICARIA VERNA* EXTRACTS

Karpiuk V.R., Konechna R.T., Konechniy Yu.T., Poshyvak O.B., Piniashko O.R. 137

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF SOFT CAPSULES OF COMBINED ACTION BASED ON NATURAL RAW MATERIALS

Manskyi O.A., Sichkar A.A., Hanhan H.V. 138

PRODUCTIVITY OF MEDICINAL FUNGI IN THE BIOCONVERSION OF MEDICINAL PLANT MATERIAL

Moldozhonova Yu.M., Atamanchuk A.R., Bisko N.A., Nikitina O.O. 139

PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THIOSULFONATE/RHAMNOLIPID NANOPARTICLE SOLUTIONS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Shcheglova N.S., Prokopalo A.M., Lubenets V.I., Reshetniak O.V., Karpenko O.V. 140

DEVELOPMENT OF A COSMETIC PRODUCT BASED ON LILY OF THE VALLEY EXTRACT AND MUCIN OF THE SNAIL MUCUS *ACHATINA FULICA STANDART*

Fedorova O.V., Petrina R.O., Havryliak V.V. 143

RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF A COMBINED FILLER FOR USE IN DIRECT TABLET PRESSING TECHNOLOGY

Hroshovyi T.A., Demchuk M.B., Pavliuk B.V. 145

DEVELOPMENT OF A LIQUID EXTRACT COMPOSITION WITH ANTIMICROBIAL AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS

Manskyi O.A., Sichkar A.A., Liashenko V.V., Domarov A.P. 146

SELECTION OF MATHEMATICAL MODELS TO OPTIMISE THE PRODUCTION OF BIOSURFACTANTS IN BIOTECHNOLOGY

Yanvarov Ye.B., Havryliak V.V. 147

APPLICATION OF THE DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY METHOD TO ASSESS THE PURITY OF MEDICINAL SUBSTANCES

Pryvalko Ye.H., Pantiukha V.M. 148

Section 2 Nanotechnologies of increasing bioavailability and controlling the release of active pharmaceutical ingredients from drugs. 149

APPLICATION OF BIOSURFACTANTS IN NANOTECHNOLOGY-BASED DRUG DELIVERY SYSTEMS

Kozlovska A.V., Havryliak V.V. 149

PREPARATION OF SOLID DISPERSED SYSTEMS OF MEFENAMIC ACID BY WET GRANULATION METHODS

Yaremenko V.V., Gureyeva S.M., Ishchenko O.V., Goy A.M. 151

ISSUES RELATED TO THE EFFECTIVENESS OF THE DEVELOPMENT OF TRANSDERMAL SYSTEMS WITH MODIFIED RELEASE

Satunovskyi D.V., Mitina N.B. 153

LIPOSOMES AS A PROMISING DELIVERY SYSTEM FOR BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Dvinskykh N.V., Khokhlenkova N.V., Kashchenko O.V. 154

POLYELECTROLYTE COMPLEXES OF SODIUM ALGINATE WITH INCORPORATED DEXAMETHASONE

Riabov S.V., Kobrina L.V., Shtompel V.I., Synelnikov S.I. 156

BIOCOMPOSITES IN PHARMACY AND BIOTECHNOLOGY: PROSPECTS FOR USE AND WAYS OF SEARCHING

Sydoriak O.I., Zaiarniuk N.L. 161

DOCKING AS A METHOD OF ANALYSING THE INTERACTION BETWEEN PROTEINS AND LIGANDS FOR THE DEVELOPMENT OF SUSTAINED RELEASE DRUGS

Nakonechnyi V.I., Havryliak V.V. 162

TECHNOLOGY OF ELECTROFORMING FIBRE MATERIALS BASED ON BIOCOMPATIBLE POLYMERS

Ishchenko O. V., Plavan V.P., Liashok I.O., Kuchynska D.A. 163

POLYSACCHARIDES AS CARRIERS FOR NANODELIVERY OF DRUGS

Karabut I.O., Nikitina O.O. 165

DEVELOPMENT OF A PROLONGED FORM OF DRY GRAPE SEED EXTRACT

Bibchenko I.Yu., Nikolaichuk N.O. 168

Section 3 Fundamental and applied biogerontology and molecular pharmacology 170

STUDY OF *CALENDULA OFFICINALIS*, *PLANTAGO MAJOR*, *FICARIA VERNA* EXTRACTS WITH SILVER NANOPARTICLES

Zahorodnia D.S., Yuzkiv S.L., Petrina R.O.	170
COVALENT AND NON-COVALENT MODIFICATION OF SYNTHETIC AND NATURAL HETEROCYCLIC COMPOUNDS TO ENHANCE THEIR ANTICANCER EFFECT	
Stoika R.S.	172
QUANTITATIVE DETERMINATION OF BENZALKONIUM CHLORIDE IN EAR DROPS BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY	
Honchar Ya.O., Tymoshchuk O.B..	173
STUDY OF THE INHIBITORY PROPERTIES OF DESLORATADINE IN THE HYDROLYSIS OF NOVOCAINE BY BUTYRYLCHOLINESTERASE	
Smishko R.O., Udovytskyi V.V., Lisovyi V.M., Lyzhniuk V.V., Behdai A.O., Bessarabov V.I., Goy A.M.	175
SOLID DISPERSED HESPERIDIN SYSTEM INHIBITS LIPID PEROXIDATION	
Mykosianchyk V.M., Lisovyi V.M., Taran D.S., Kuzmina G.I., Bessarabov V.I., Goy A.M.	176
QUANTITATIVE DETERMINATION OF BORIC ACID IN EYE DROPS BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY	
Kuryliak A.Yu., Tymoshchuk O.B.	177
OPTIMISATION OF METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF ANTIDEPRESSANTS IN DOSAGE FORMS BY HPLC METHOD	
Halkevych I.Yo.	178
PREVENTION OF INHIBITION OF HUMAN SERUM BUTYRYLCHOLINESTERASE IN CASE OF ORGANOPHOSPHATE POISONING	
Iliushchenko A.O., Kharchenko A.Yu., Bessarabov V.I., Strashnyi V.V., Lyzhniuk V.V., Lisovyi V.M., Mardelo V.V.	179
DEVELOPMENT OF CONDITIONS FOR THE IDENTIFICATION AND QUANTIFICATION OF YOHIMBINE BY UV SPECTROPHOTOMETRY	
Osypchuk L.I.	180
OPTIMISATION OF METHODS FOR THE ISOLATION AND DETERMINATION OF VORTIOXETINE IN BIOLOGICAL MATERIAL	
Ihlitska S.I.	181
PLANT ALKALOIDS - LEADERS IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES	
Basovets V.D., Zghonnik T.O., Nikitina O.O..	183
INFLUENCE OF POTASSIUM <i>n</i> -AMINOBENZENE THIOSULFATE ON THE MEMBRANE POTENTIAL AND ATPase ACTIVITY OF THE PLASMATIC MEMBRANE OF THE LOACH EMBRYOS (<i>Misgurnus Fossilis</i> L.)	

Yaremkevych O.S., Lubenets V.I.	186
EFFECT OF DOXORUBICIN ON THE CONTENT OF GLYCOSAMINOGLYCANS IN THE LIVER OF RATS WITH CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS	
Mykytenko A.O.	188
PLANT POLYSACCHARIDES IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF COGNITIVE DISEASES OF THE ELDERLY	
Bezuhla V.A., Nikitina O.O.	190
IRIDOID COMPOUNDS OF PLANTS OF THE GENUS <i>PLANTAGO</i> L. IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE	
Nastoiashcha A.I., Nikitina O.O.	192
QUANTITATIVE DETERMINATION OF BENZOIC ACID IN ORAL SOLUTIONS BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD	
Kolesnyk I.V., Tymoshchuk O.B.	194
QUANTITATIVE DETERMINATION OF INDIGOCARMINE IN TABLET FORMS BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD	
Korotchenko Yu.A., Tymoshchuk O.B.	196
QUANTITATIVE DETERMINATION OF QUINOLINE YELLOW IN TABLET FORMS BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD	
Khmelevska K.R., Tymoshchuk O.B.	197
POTENTIAL AND LIMITATIONS OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE	
Mustafaieva K.I., Nikitina O.O.	199
MODULATORS OF THE ACTIVITY OF VOLTAGE-GATED Na^+ CHANNELS AS POTENTIAL ANALGESIC AGENTS	
Kulyk V.B., Yehorova O.V., Tkachenko Yu.M., Volkova T.M., Venhreniuk A.V., Maksymiuk O.P.	201
EFFECT OF THE SUSPENSION OF POWDERED MYCELIUM OF THE FUNGUS <i>GANODERMA LUCIDUM</i> ON THE LIPID PROFILE IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME	
Petryn T.S., Nahalievskaya M.R., Sybirna N.O.	202
EFFECT OF BENZOFURAN DERIVATIVES ON SEIZURES IN RATS	
Ostrenko V.O., Kulyk V.B.	203
Section 4 Active anti-aging ingredients for the food and cosmetic industry	
EXTRACT OF <i>MALVA SYLVESTRIS</i> L. AS AN ANTI-AGING AGENT	
Kulakivska A., Konechna R.	205

RATIONALE FOR THE CHOICE OF PLANT COMPONENTS FOR THE DEVELOPMENT OF A DIETARY SUPPLEMENT WITH NEUROPROTECTIVE AND HYPOTENSIVE EFFECTS

Maloshtan L.M., Hrubnyk I.M., Yakovleva L.V., Chorna O.V., Yudina Yu.V., Velykyi D.L., Demchenko I.I. 207

BIOTECHNOLOGY OF ANTI-AGING NUTRIENTS

Korocheva A.O., Lytvynov H.S. 209

APPLICATION OF YEAST IN COSMETOLOGY

Chorny V.V., Khomiak S.V. 212

SURFACTIN AS AN ACTIVE INGREDIENT IN ANTI-AGE COSMETICS

Boiarskyi R.V., Zaiarniuk N.L. 213

ANTI-SKIN-AGING EFFECT OF PROBIOTIC PREPARATIONS AND THEIR POTENTIAL AS EFFECTIVE COSMECEUTICAL COMPONENTS

Oshytok D. V. , Krvavych A.S. 214

Section 5 Ecological, marketing and economic aspects of the industrial production of drugs and cosmetics, functionalized foods for the elderly .. 216

MARKETING ASPECTS OF PROVIDING FUNCTIONALIZED FOOD PRODUCTS FOR ELDERLY PEOPLE

Dmytriv A.Z., Chervetsova V.H., Hubrii Z.V., Shved O.V. 216

PROSPECTIVE DIRECTIONS OF DOMESTIC CANNABIS-BASED MEDICINES DEVELOPMENT

Pokotylo O.O. 217

MARKETING STRATEGY OF "OPEN PRODUCTION" OF MICROMANUFACTURERS FOR THE PRODUCTION OF COSMETICS PRODUCTS

Kotovych O.V., Stasevych M.V. 219

RESEARCH OF THE MARKET OF ANTIVIRAL DRUGS IN UKRAINE: MARKETING ASPECT

Kopak N.A., Vasylyuk S.V. 221

ANALYSIS OF THE RANGE OF ANTIFUNGAL AGENTS FOR SYSTEMIC USE IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Semenchuk Yu.M., Stadnytska N.Ye. 224

ANALYSIS OF THE RANGE OF MEDICINAL PRODUCTS ACTIVE AGAINST MYCOBACTERIA REGISTERED ON THE UKRAINIAN MARKET

Stanhrit A., Izmerli E., Monka N., Vasylyuk S. 225

ANALYSIS OF TRENDS IN THE USE OF MATERIALS FOR PROSTHETIC LOWER LIMB LINERS

Iungin I.B., Mokrousova O.R. 227

STRATEGY OF ECONOMIC SUCCESS OF MODERN PHARMACEUTICAL COMPANIES

Khomenko O.I., Kovpak L.Yu., Krychkovska A.M., Monka N.Ya.,
Khomenko A.I. 228

A MODEL OF SEARCHING FOR A LIST OF MEDICINES FOR IMPORT SUBSTITUTION ON THE EXAMPLE OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Venhryn N.M., Krychkovska A.M., Zaiarniuk N.L. 230

ANALYSIS OF REGULATORY ACTS ON THE PREVENTION OF THE OCCURRENCE, SPREAD, SPECIFIC PREVENTION AND TREATMENT OF CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

Pankratov I.O., Trokhymchuk V.V. 232

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RANGE OF MEDICINAL PRODUCTS IN M02A GROUP "TOPICAL AGENTS FOR JOINT AND MUSCLE PAIN" IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE

Roik O.M., Tarasenko H.V., Minska A.A. 235

APPROACHES TO FORENSIC EXAMINATION OF MEDICINAL PRODUCTS SUSPECTED OF BEING FALSIFIED

Bevz O.V., Sych I.V., Sych I.A., Kryvanych O.V., Perekhoda L.O. 237

APPLICATIONS TO IMPROVE THE QUALITY OF LIFE

Kliuchyuk S.A., Lobur I.P., Parashchyn Zh.D. 239

MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF THE NASAL CAVITY OF PERSONS TEMPORARILY STAYING ABROAD

Lobur I.P., Parashchyn Zh.D. 241

THE ROLE AND TRENDS OF DIGITAL MARKETING IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Stasevych M.V., Zvarych V.I., Alekseeva O.A. 243

NOMENCLATURE OF EXTEMPORANEOUS DRUGS FOR THE TREATMENT OF GUM AND PERIODONTAL DISEASES AND PROSPECTS FOR ITS EXPANSION

Bohutska O.Ye., Marchenko M.V. 247

FEASIBILITY OF REUSING PLANT WASTE FROM PHARMACEUTICAL PRODUCTION

Stadnytska N.Ye., Vasylyk Yu.R., Lubenets V.I. 250

Section 6 Prospects for the creation of antibiotics and their use in medical practice..... 252

INSIGHTS INTO BACTERIAL INTERACTIONS: COMPARING FLUORINE-CONTAINING 1,2,4-TRIAZOLES TO ANTIBIOTICS

Korol N.I., Holovko-Kamoshenkova O.M., Slivka M.V., Mariychuk R.T. 252

BIS(THIAZOL-5-YL)PHENYLMETHANE COMPOUNDS: A NEW FRONTIER IN COMBATTING GENETICALLY DEFINED MULTIDRUGRESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND BIOFILMS Grybaitė B., Kavaliauskas P., Sapijanskaitė-Banevič B., Vaickelionienė R., Anusevičius K., Petraitis V., Petraitienė R., Grigalevičiūtė R., Mickevičius V.....	253
EVALUATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN <i>LIMOSILACTOBACILLUS REUTERI</i> AND <i>LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS</i> FOR PROBIOTIC DIETARY SUPPLEMENT DEVELOPMENT Chervetsova V.H., Dmytriv A.Z., Sydoriak T.I.	254
ANTIBIOTICS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES: ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES Holubchuk D.S., Lytvynov H.S.....	255
METHODS FOR THE ANALYSIS OF β -LACTAM ANTIBIOTICS Paramonova V.M., Lysenko T.A.....	258
PECULIARITIES OF GERIATRIC PATIENTS' CARE IN PHARMACIES Kyrychuk A.O., Krychkovska A.M., Monka N.Ya., Lubenets V.I.....	260
NATURAL ISOLATES OF ACTINOMYCETES AS A POTENTIAL SOURCE OF NEW ANTIBIOTICS Tistechok S.I., Fedorenko V.O., Luzhetskyi A.M., Gromyko O.M.	263
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL POTENTIAL OF S-ALKYL-4- R-SUBSTITUTED-ARYLTHIOSULFONATES Fizer L.V., Nykolyn Ya.V., Bobalo I.Yu., Charka R.V., Liubas N.M., Iskra R.Ya., Monka N.Ya., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Lubenets V.I.....	265
THE PROSPECT OF USING COMMON HAZEL (<i>CORYLUS AVELLANA L.</i>) AS AN ANTIMICROBIAL AGENT Zaretska A.O., Krvavych A.S.....	266
PRODUCTION OF ANTIBACTERIAL FILMS WITH NATURAL SILICATE NANOTUBES Turchyn O.S., Halstian A.H., Brychka S.Ya.	267
THE PROBLEM OF ONYCHOMYCOSIS AND METHODS OF ITS TREATMENT Kachan R.V.	269
VARNISHES FOR THE TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS Kachan R.V..	270
FUNGICIDAL AGENTS OF ANTIFUNGAL VARNISHES Kachan R.V..	271
BACTERICIDAL AGENTS FOR WOUND TREATMENT	

Kachan R.V., Zakomoldina A.I., Sobolieva K.Ye., Prokharenko M.V.....	272
ZINC PYRITHIONE AND BENZALKONIUM CHLORIDE AS ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS OF A TOPICAL ANTIFUNGAL AGENT	
Silenko O.S., Sudakevych A.A., Kachan R.V., Kurinna L.I.	273
STUDY OF ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF SILVER NANOPARTICLES	
Buhaichuk R.Yu., Brychka S.Ya.	274
Section 7 Pharmaceutical science in ensuring the defense capability of the state	275
NANOCLAYS AS RHEOLOGY MODIFIERS FOR REACTIVE FIRE PROTECTION SYSTEMS	
Vakhitov R.A., Kalafat K.V., Bessarabov V.I., Vakhitova L.M.....	275
EFFECTIVE SYSTEMS FOR DECONTAMINATION OF CHEMICAL WARFARE AGENTS	
Vakhitov R.A., Bessarabov V.I., Vakhitova L.M., Raienko H.F.	276
A MEDICINAL PRODUCT FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF MYCOSES IN MILITARY PERSONNEL	
Kachan R.V., Petrova L.Yu., Yatsuta I.V.....	278

RESEARCH ARTICLES

ENHANCEMENT OF ENVIRONMENTAL CHARACTERISTICS OF FIREPROOF COATINGS FOR PHARMACEUTICAL ENTERPRISES	
Vakhitov R. A., Kalafat K.V., Shologon V.I., Vakhitova L.M., Taran N.A., Bessarabov V.I.....	280
REGIOSELECTIVE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF CARBOXYDERIVATIVES 7-TRIFLUOROMETHYLPYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINES AND 7-PENTAFLUOROETHYLPYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINES	
Tolkunov V.S., Tolkunov A.S., Smirnova O.V., Tolkunov S.V.....	290
HYDROGEL SUBSTRATE WITH BIOLOGICALLY ACTIVE AMBER COMPOUNDS FOR MICROCLONAL PROPAGATION OF PLANTS	
Kernosenko L.O., Siryk L.O., Samchenko K.Yu., Poltoratskaya T.P., Pasmurtseva N.O., Samchenko Yu.M., Mironov O.L., Kachalova N.M., Belaeva Y.V., Dzyuba O.I., Lyubinskaya A.V.....	300
ON THE MECHANISMS OF REACTIONS OF SATURATED HYDROCARBONS IN SULFURIC ACID SOLUTIONS OF MANGANESE(III)/MANGANESE(II) AND PALADIUM(II) COMPLEXES	
Volkova L. K., Opeida I. A.	313

ENVIRONMENTAL AND COMMERCIAL APPEAL OF PAINT AND VARNISH COATINGS IN THE PROTECTION OF METAL PRODUCTS FROM CORROSION

Doroshenko T., Sokolovskyi V. 326

JUSTIFICATION OF THE CONDITIONS OF OBTAINING THE OIL EXTRACT OF LESPEDEZA BICOLOR

Kiselyova K.E., Bevz N.Y., Mykhailenko O.O., Vyshnevskya L.I. 336

BIOLOGICAL MODELS IN MEDICAL BIOTECHNOLOGY FOR TESTING ANTI-CANCER DRUGS

Domashovets A. O., Kurka M. S., Buchkevych I. R. 343

NETWORK-CENTRIC SYSTEMS: SUCCESS STRATEGY OF MODERN PHARMACEUTICAL COMPANIES IN UKRAINE AND WORLDWIDE

Khomenko O.I., Krychkovska A. M., Monka N.Ya., Khomenko A.I. 350

HUMANITARIAN REVERSE LOGISTICS AND THE MODEL IMPORT SUBSTITUTIONS FOR THE EXAMPLE OF ANTI-TUBERCULOSIS MEDICINES

Venhryn N. M., Krychkovska A. M., Zaiarniuk N. L. 361

PROSPECTS OF THE LOCAL APPLICATION OF GENTAMICIN FOR THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS

Saliy O.O., Kostiuk O.O., Popova M.E. 367

ANALYSIS OF MODERN LINERS MATERIALS FOR THE LOWER LIMB PROSTHESIS

Iungin I.B., Mokrousova O.R. 375

TREATMENT OF HEMOLYTIC ANEMIA IN DOGS CAUSED BY BABEZIOSIS WITH IMIDOPYRAN AND PREDNISOLON

Nevidnyk-Pravda A.Y., Ushakova G.O. 381

KYIVLVIVPHARMA-2023: PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES IN ENSURING ACTIVE LONGEVITY

Bessarabov V.I.¹, Lubenets V.I.², Lyzhniuk V.V.¹, Lisovyi V.M.¹

¹Kyiv National University of Technology and Design, department of industrial pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu

²Lviv Polytechnic National University, Department of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine, e-mail: vira.i.lubenets@lpnu.ua

The pharmaceutical industry plays an important role in improving public health and makes a significant contribution to the economy. On November 16-18, 2023, the VI International Scientific and Practical Conference «KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity» was held at the premises of the National University of Technologies and Design and the National University of Lviv Polytechnic with the support of the Chamber of Commerce and Industry of Ukraine.



Figure 1 – Participants of the Conference «KyivLvivPharma-2023» in the Lviv Polytechnic National University

The event was held under the auspices of the Ministry of Education and Science of Ukraine and co-organized by the L.M. Lytvynenko Institute of Physical and Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine. Farmak JSC, the leader of the Ukrainian pharmaceutical industry, was the main partner of the conference. Norla-Ukraine LLC is also a partner of the conference. The main media partner is Apteka Weekly.

ГОЛОВНИЙ ПАРТНЕР КОНФЕРЕНЦІЇ



ПАРТНЕРИ КОНФЕРЕНЦІЇ

Norla

ЩОТИЖНЕВИЙ
АПТЕКА
www.apteka.ua

СПІВОРГАНІЗАТОРИ КОНФЕРЕНЦІЇ



ТОРГОВО-ПРОМИСЛОВА
ПАЛАТА УКРАЇНИ



www.kyivlvivpharma.com

Figure 2 – Partners of Conference «KyivLvivPharma-2023»

The Conference «KyivLvivPharma-2023» was held in a mixed format and was attended by more than 250 participants from different countries, including Ukraine, Poland, Lithuania, France, Switzerland, the USA, Israel and Estonia. The Conference has become a powerful platform for sharing scientific and practical experience of achievements in the field of drug development and manufacturing, discussing the prospects for the development of the pharmaceutical industry and its European integration, as well as the problems of training specialists for the pharmaceutical industry of Ukraine. Some of the presented research was carried out as part of the international educational project Erasmus+ Jean Monnet 101085257 - GoodPharma.



Figure 3 – The work of the Conference at the Kyiv National University of Technologies and Design



Figure 4 – The work of the Conference at Lviv Polytechnic National University

Vladyslav STRASHNYI, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD, spoke about the trends in the development of the pharmaceutical industry and the importance of quality education for the training of highly qualified specialists. He noted that the quality of human life directly depends on the level of development of the health care system, disease prevention and healthy lifestyle. Healthcare is an industry based on the successes of pharmaceutical science and production, which, in turn, are impossible without proper education. The constant progress of the pharmaceutical potential of our country is based on the interaction of pharmaceutical education, science and industry. Vladyslav STRASHNYI emphasized that the permanent interactive platform for healthcare is functioning to effectively ensure the unity of all these components.



Figure 5 – Speech by Vladyslav STRASHNYI, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD

Achievements in synthesizing active pharmaceutical ingredients (APIs) and developing new drugs

Today, thiazole/thiazolidinone derivatives are being intensively studied. The results of 20 years of experience in the search for new biologically active compounds in this group of drugs were presented by Roman LESYK, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

The main problems associated with the study of anti-tumor (and other) drugs are caused by non-targeted action, which can lead to negative effects on normal tissues and organs, rapid development of drug resistance, which can reduce the effectiveness of chemotherapy; poor solubility and stability of some synthetic drugs in water. Rostyslav STOIKA, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Cell Proliferation and Apoptosis Regulation at the Institute of Cell Biology of the National

Academy of Sciences of Ukraine, explained how researchers are trying to cope with these problems.

Vira LUBENETS, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of Lviv Polytechnic National University, presented a meaningful and relevant report on the use of thiosulfonates as reagents, biologically active compounds and APIs.

Implementation of «Green Chemistry» principles for the sustainable development of API drug technologies

The principles of "green chemistry" include, in particular, waste avoidance wherever possible, minimization of hazardous substances that may be toxic to the environment, use of "nuclear economy" (i.e. maximizing production efficiency to produce less harmful substances in the final product), use of safe solvents and auxiliary substances in chemical processes, development of energy-saving chemical and technological processes, use of renewable raw materials. Volodymyr BESSARABOV, Doctor of Technical Sciences, Professor, Professor of the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD, outlined the implementation of green chemistry principles for the sustainable development of technologies for active pharmaceutical ingredients in geriatric medicines.



Figure 6 – Speech by Volodymyr BESSARABOV, Doctor of Technical Sciences, Professor, Professor of the Department of Industrial Pharmacy, KNUTD

He reported on the results of research by scientists of the Laboratory of Molecular Pharmacology, Chemogenomics and Biogerontology of KNUTD in the field of "green chemistry", in particular the use of solid decontamination systems based on hydrogen peroxide for cleaning pharmaceutical production equipment from residues of organophosphorus active pharmaceutical ingredients within the framework of the lean manufacturing concept.

Cosmetics technology and pharmaceutical biotechnology

Liudmyla PETROVSKA, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of Department of Cosmetology and Aromology of National University of Pharmacy (NUPh), shared her thoughts on training specialists in the development of cosmetic products technology. She believes that the components of training specialists in the program «Technologies of perfumery and cosmetics» are the formation of students' theoretical knowledge and practical skills in developing the composition of domestic cosmetic and perfumery products, manufacturing and quality control of the main groups of products in the perfumery and cosmetics industry, providing future masters with the qualification of a cosmetic pharmacist with the ability to perform their duties

efficiently, produce cosmetics of different directions of action, and provide multifaceted advisory services.

Inna BARANOVA, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Department of Organization and Economics of Pharmacy of the National University of Pharmacy the National University of Pharmacy, spoke about the peculiarities of modern labeling of cosmetics (labeling elements, information signs, graphic symbols, labels, etc.).

Olena FEDOROVA, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology of Lviv Polytechnic National University, addressed the issue of creating modern medicinal and cosmetic products based on natural raw materials in her report. The speaker presented the results of the department's work in finding alternative solutions for the production of biologically active compounds from natural raw materials. In particular, the development of a new cosmetic product based on the biomass extract of *Arnica montana*, obtained by cultivating plants *in vitro*.



Figure 7 – Speech by Olena FEDOROVA, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of TBSFB of Lviv Polytechnic National University

Pharmaceutical Science in Ensuring the State's Defense Capability

On November 17, during the second day of the VI International Scientific and Practical Conference «KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity», the reports presented in the section «Pharmaceutical Science in Ensuring the State's Defense Capability» aroused great interest among a wide range of participants.

Liubov VAKHITOVA, Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher at the Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine and pedagogical staff of the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD, namely Galina KUZMINA, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD and Olena ROIK, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD presented reports on the creation of decontamination systems for chemical warfare agents, means for treating wounds and rehabilitation of soldiers, who bring our Victory closer.

Also in this section, Viktoriia LYZHNIUK, a postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy of KNUTD, a Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Chemogenomics and Biogerontology, presented the results of joint work with Norla-Ukraine LLC, which is dedicated to the development of compositions to ensure antibacterial, anti-decubitus and anti-burn properties of a series of medical

devices - medical coatings produced by Norla-Ukraine LLC. This development is used in the surgical departments of military hospitals, hospital wards, ambulances, as well as in social welfare institutions and at home to care for bedridden patients. During the presentation of the report at Lviv Polytechnic National University and KNUTD, the conference organizers provided the participants with materials from Norla-Ukraine LLC, a partner of the conference, which included the company's product catalog, samples of medical devices and instructions for their use.

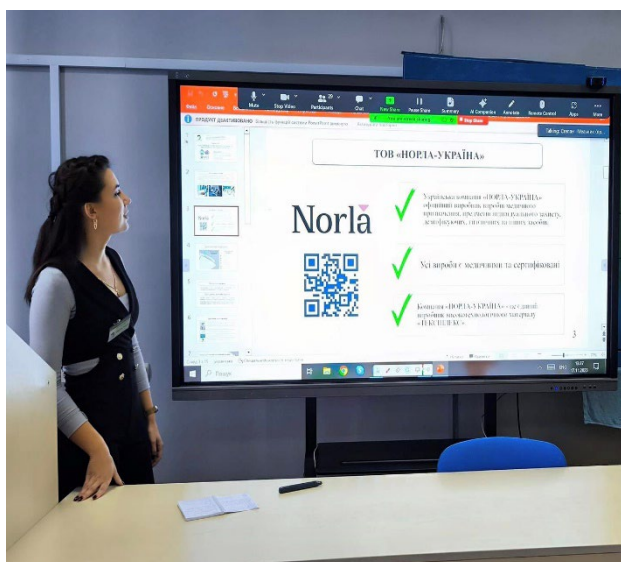


Figure 8 – Report by Viktoriia LYZHNIUK on joint development with Norla-Ukraine LLC



Figure 9 – Familiarization with the materials provided by the conference partner Norla-Ukraine LLC

Panel discussions

The conference included panel discussions on various topics that were of interest to all representatives of the pharmaceutical industry. Each panel discussion brought unique views and insights.

On the first day, November 16, the scientific and pedagogical staff of the leading national higher education institutions, as well as representatives of the Ukrainian Chamber of Commerce and Industry, discussed the most recent and relevant issues regarding the design of training specialists in the specialty 226 Pharmacy, Industrial Pharmacy and whether a specialist with a master's degree in the specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy», specialization 226.02 «Industrial Pharmacy» can work effectively in a pharmacy chain, and a specialist in the specialty 226.01 «Pharmacy» can work effectively at an enterprise.

The panelists expressed the opinion that an industrial pharmacist can work effectively in a pharmacy. Just as a pharmacist can work effectively at a pharmaceutical company. Graduates of both specialties receive a sufficient level of knowledge for this. However, in terms of the legal framework and documentation, there are issues that need to be addressed in this context. For example, in practice, the main problems arise at the beginning of pre-certification cycles when the question of internships arises. The specialty 226.01 provides for an internship, while 226.02 does not. The discussion participants recommended amending the legislation to allow graduates of the specialty 226.02 «Industrial Pharmacy» to undergo postgraduate internships, if necessary, if they

decide to realize their potential in a pharmacy chain. Such graduates should have the opportunity to be certified and have an open path to professional growth.

On the second day, the panel discussion focused on the issue of lean pharmaceutical manufacturing and its compatibility with GMP. Experts from leading Ukrainian pharmaceutical companies joined the discussion. They discussed the similarities and differences between the concepts of lean manufacturing and GMP philosophy, as well as the practical experience of domestic companies in implementing the lean manufacturing methodology.

Competition for the best youth research work based on the results of reports and poster session among students of the second and third levels of higher education

As part of the Conference «KyivLvivPharma-2023», in the Department of Biologically Active Substances Technology, Pharmacy and Biotechnology of Lviv Polytechnic National University was held a competition for the best youth research paper based on the results of reports and poster session among students of the second and third levels of higher education. The competition committee selected three winners among the authors of the submitted papers, who were awarded valuable prizes at the closing ceremony of the conference:

🏆 1st place – Anastasia BEHDAI for the work «*In vitro* study of the effect of desloratadine and loratadine on 15-lipoxygenase» (Department of Industrial Pharmacy, KNUTD);

🥈 2nd place – Artem KHARCHENKO for the work «Functionalized vitaminized product with antioxidant properties» (Department of Industrial Pharmacy, KNUTD);

🥉 3rd place – Sofia KLIUCHYK for the work «Applications for Improving the Quality of Life» (Department of TBSFB, Lviv Polytechnic National University).



Figure 10 – Anastasia BEHDAI – winner of the competition for the best youth research paper based on the results of the poster session (1st place)

The Scientific (Program) and Organizing Committees of the VI International Scientific and Practical Conference «KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technologies and Pharmacology in Ensuring Active Longevity» express their gratitude to the co-organizers, all conference participants, the main partner of the conference, Farmak JSC, the conference partner Norla-Ukraine LLC and the information partner of the conference, APTEKA Weekly.

Section 1 Development, study of properties and production of active pharmaceutical ingredients, drugs and cosmetics.

SYNTHESIS OF 5-ACETYL-4-METHYL-1,3-THIAZOLE DERIVATIVES AS ARACHIDONIC ACID METABOLIC PATHWAY INHIBITORS

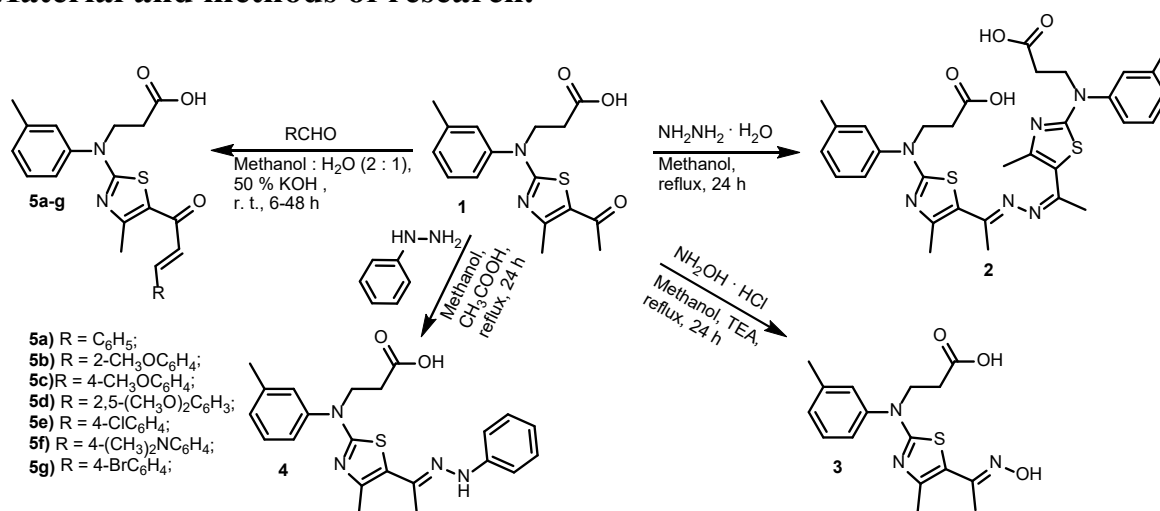
Gruodis S.¹, Anusevičius K.¹, Grybaitė B.¹, Jonuškienė I.¹, Sapijanskaitė-Banevič B.¹, Vaickelionienė R.¹, Mickevičius V.¹

¹Kaunas University of Technology, K. Donelaičio St. 73, 44249 Kaunas, Lithuania e-mail: kazimieras.anusevicius@ktu.lt

Novel thiazole moiety containing compounds are proven to be effective arachidonic acid metabolic pathway suppressors^{1–3}.

The aim of the study: To synthesize novel competitive inhibitors of 5-lipoxygenase.

Material and methods of research.



Scheme. Synthesis of novel 5-acetyl-4-methyl-1,3-thiazole derivatives

Results. New thiazole derivatives **2–4** were synthesized by condensation reaction with nitrogen content nucleophiles. Chalcones **5a–g** were obtained by reactions of corresponding benzaldehyde with thiazole **1** in mixture of methanol and water by present of potassium hydroxide. Synthesized novel 3-[(5-acetyl-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)(3-methylphenyl)amino]propanoic acids have shown competitive *in silico* metabolic pathway inhibition of arachidonic acid by competitively inhibiting 5-lipoxygenase.

Conclusions.

1. Synthesized novel compounds **2–5** has potential to be used as an arachidonic acid metabolic pathway inhibitor.
2. These novel compounds could be used for the treatment of chronic lung disease – asthma.

References.

1. Maghraby, M. T. E., et. al. *Bioorg Med Chem* **28**, 115403 (2020).
2. Sinha, S., et. al. *ACS Med Chem Lett* **10**, 1415–1422 (2019).
3. Steinhilber, D. et. al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **114**, 70–77 (2014).

SYNTHESIS OF 4-AMINO-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONES BEARING 2-AMINOPYRIDINE MOIETY

Šermukšnytė A.¹, Kantminienė K.², Beresnevičius Z. J.¹, Tumosienė I.¹

¹ Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology, Lithuania, aida.sermuksnyte@ktu.edu

² Department of Physical and Inorganic Chemistry, Kaunas University of Technology, Lithuania

Heterocyclic compounds, cyclic organic compounds containing at least one heteroatom, are one of the most significant classes of organic compounds that are used in many biological fields due to their diverse activity. The most prevalent heteroatoms in heterocyclic compounds are nitrogen, oxygen, and sulfur. A significant number of naturally occurring biological compounds, including hemoglobin, DNA, RNA, vitamins, hormones, etc., are mostly composed of these ring structures. Heterocyclic pharmacophores constitute the biologically active fragments of many drugs used to treat different diseases. Furthermore, a wide range of biological effects, including antifungal, antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, anticancer, and anticonvulsant, are demonstrated by *N*-heterocyclic compounds.

One of the most significant nitrogen-containing scaffolds in medicinal chemistry, the 1,2,4-triazole ring, is the structural core of drugs that possess multidirectional biological activity, including anticancer one.

In pharmaceutical targets, pyridine, and its precursor molecule dihydropyridine are among the most prevalent structural units. In plants, they are mostly found in alkaloids. Several noteworthy pharmacological properties, including antibacterial, antimalarial, antidiabetic, and anti-inflammatory ones, are displayed by pyridine derivatives.

The aim of the study: This work's objective was to synthesize biologically active hybrid compounds bearing 1,2,4-triazole-3-thione and substituted pyridine moieties.

Material and methods of research. Initially, the corresponding carboxylic acids were synthesized by the reaction of 2-aminopyridines bearing none, one or two halogen substituents with acrylic acid under reflux for 17-24 h. Then, the obtained carboxylic acids were melted with hydrazine hydrate at 185 °C for 5 h to form the target compounds.

Results. Target 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones were synthesized via a two-step synthesis procedure. The structures of the synthesized molecules were confirmed by the data of the ¹H, ¹³C NMR, and HRMS spectra.

Conclusions.

1. Several novel 1,2,4-triazole-3-thiones, bearing 2-aminopyridine moiety, were synthesized from differently substituted 2-aminopyridines.
2. ¹H, ¹³C NMR, and HRMS data were used to confirm the structures of newly synthesized compounds.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DIPHENYLMETHANE DERIVATIVES BEARING DIPYRROLIDINONECARBOXYLIC ACID HYDRAZIDES

Rimas V.¹, Kantminienė K.², Jonuškienė I.¹, Tumosienė I.¹

¹ Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology, Lithuania, aida.sermuksnyte@ktu.edu

² Department of Physical and Inorganic Chemistry, Kaunas University of Technology, Lithuania

The development of clinically active drugs relies increasingly on the use of heterocyclic scaffolds, many of which contain nitrogen. Pyrrolidine nucleus is among the most preferred scaffolds in pharmaceutical science and drug design. It ranks first among the top five most common five-membered non-aromatic nitrogen heterocycles, appearing in 37 drugs approved by the United States Food and Drug Administration. Piracetam (2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) is an anti-thrombotic agent that inhibits platelet aggregation and enhances blood-cell deformability; Doxapram (1-ethyl-4-(2-morpholin-4-ylethyl)-3,3-diphenylpyrrolidin-2-one) is used to treat patients with respiratory failure. Compounds, bearing pyrrolidin-2-one moiety also exhibit antioxidant, anti-inflammatory, anticonvulsant, and antimicrobial activities.

The aim of the study: Synthesis of 4,4'-methanediyl dianiline derivatives bearing double variously substituted dipyrrolidin-2-one – hydrazone moieties and evaluation of their biological activity.

Material and methods of research. 1-[4-({4-[4-(Methoxycarbonyl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]phenyl}methyl)phenyl]-5-oxopyrrolidin-3-carboxylate was synthesized from 4,4'-methanediyl dianiline and itaconic acid via dicarboxylic acid. Reaction of this diester with hydrazine hydrate provided corresponding dihydrazide, which reacted with several aldehydes to form corresponding dihydrazones. Its condensation reactions afforded respective derivatives of pyrrole, 1,3,4-oxadiazole and semicarbazide, respectively. The biological activity of synthesized compounds was evaluated by determining their impact on *Rhizobium radiobacter* and growth of rapeseed *Sponsor*. Their reducing power and antioxidant activity were screened as well.

Results. Target compounds were synthesized and their structures were confirmed by the data of the ¹H, ¹³C NMR, and HRMS spectra. 4-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)-1-[4-({4-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-oxopyrrolidin-1-yl]phenyl}methyl)phenyl]pyrrolidin-2-one has been identified as the most biologically active compound.

Conclusions.

1. Several novel dihydrazones, bearing diphenylmethane, pyrrolidine-2-one, and substituted benzene and heterocyclic moieties were synthesized.
2. Their antibacterial, antioxidant activity as well as effect on growth of rapeseed in vitro were evaluated.

GREEN CHEMISTRY. MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS OF HYDRAZONES, SPECTROSCOPIC STUDIES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

Kapusterynska A.^{1,5}, Bizani C.¹, Paliwoda D.¹, Verdier L.¹, Cojean S.², Loiseau P. M.², Rosalia Pasca Deborah Recchia M.³, Camilla Scoffone V.³, Degiacomi G.³, Chopra S.⁴, Lubenets V.⁵, Baltas M.¹

¹ CNRS, LCC (Laboratoire de Chimie de Coordination), Université de Toulouse, UPS, INPT, Inserm ERL 1289, 205 Route de Narbonne, BP 44099, CEDEX 4, F-31077 Toulouse, France axk1346@student.bham.ac.uk,

² Antiparasite chemotherapy, UMR 8076 CNRS BioCIS, Faculty of Pharmacy, University Paris-Saclay, 92290-Châtenay-Malabry, France

³ Department of Biology and Biotechnology “Lazzaro Spallanzani”, University of Pavia, Pavia 27100, Italy

⁴ Division of Microbiology, CSIR-Central Drug Research Institute, Sector 10, Janakipuram Extension, Sitapur Road, Lucknow - 226031, Uttar Pradesh, India

⁵ Lviv Polytechnic National University, Department of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology S. Bandery, 12, Lviv, 79013, Ukraine

Hydrazones are small organic molecules, representing an important area of research that includes synthetic approaches, theoretical, computational work, metal ion complexations and biological activities [1-2]. Several years ago, we launched a research program in mechanochemical synthesis of hydrazones [3], where the aldehyde partner has a phenol functionality and their interesting biological activities. More recently, we reported the synthesis of hydrazones obtained from hydralazine hydrochloride coupled with various aldehydes [4].

In continuation of our work, we wish to report our findings in the construction by mechanochemical means of a series of hydrazones constructed by coupling a variety of 12 hydrazines (or hydrazinamides) with vanillin and furanyl aldehydes. The choice concerning the furanyl aldehyde derivatives is dictated because many hydrazone derivatives of this type are active pharmaceutical ingredients. All compounds were obtained solvent free by using either a mixer mill MM400 or a planetary mill Pulverisette 7 (P7) and results compared. All compounds were obtained through total conversion of aldehydes reagents and in excellent yields (93-99%) on the P7 apparatus after a maximum grinding time of 6 x 30min. An “aging approach” on one compound was successfully conducted. A complete two-dimensional NMR spectra analysis showed that most compounds can be either in two forms (s-cis and s-trans) or two constrained rotamers. An X-Ray single crystal structure of one compound was obtained and analyzed. Finally, all compounds were tested as antituberculosis, antiinfective, and antimicrobial agents; many different products presenting important specific activities and low cytotoxicities.

1. Wahbeh, J.; Milkowski, S. *SLAS Technol.* 2019, 24, 161–168

2. Shah, S.K.; Goyal, A. *Clin. Med.* 2020, 07.

3. P.F.M. Oliveira & al. *RSC Adv.*, 2014, 4, 56736-56742

4. Gonnet, L.; & al. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2020, 8, 3114–3125

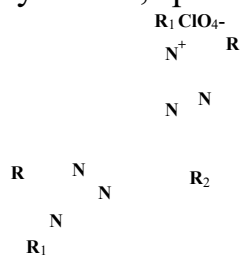
CYTOTOXIC ACTIVITY OF TRIAZOLOISOINDOLE DERIVATIVES

Voitenko Z.V.^{1,2}, Kysil A.I.², Yegorova T.V.², Baltas M.¹

¹ CNRS, LCC, (Laboratoire de Chimie de Coordination) UPR8241, University of Toulouse 205 Route de Narbonne, 31077 Toulouse, e-mail: z_voitenko@ukr.net

² Department of Organic Chemistry, Kyiv National Taras Shevchenko University, Volodymyrska str., 64, Kyiv, 01033, Ukraine

Research objective: The chemistry of isoindole¹ is more recent than that of its positional isomer indole. Despite of this, many compounds with high biological activity were found in this series¹⁻³. Several publications concerning the preparation, chemical properties as well as usefulness of condensed isoindoles were published recently^{1,4}. Among this class of original compounds, we recently developed a new series of the triazoloisoindole row^{2,5}. Owing to the known biological activity of the isoindoles derivatives, it seemed interesting to introduce this new class of compounds in anticancer testings^{3,4}. **Material and methods.** Synthesis, spectral studies and testing of anti-cancer activity.



Research results. The starting products 2-R₁-R₂-5H-[1,2,4]triazolo[5,1-a]isoindole perchlorate were obtained by known methods. To introduce a large range of R substituents, we used the more available acyl chlorides instead of carboxylic acids anhydrides. In most cases the new cyanine dyes were formed. *meso*-Substituted symmetrical monomethine cyanine dyes in the triazolo[2,1-a]isoindole series were obtained⁵.

R=Ar, Het; R¹=
Alk ;
R²= Alk, Ar, Het.
Het = furane,
thiophène,
pyridine, etc

Conclusion: Cytotoxic activity of 25 new compounds synthesized based on isoindole system was studied against 6 cell lines used in the experiments belonging at 4 histological types: (Hs683 and U-373MG: glioblastomas; HCT-15 and LoVo: colorectal cancers; A549: lung cancer; MCF-7: breast cancer). Most of the compounds have activities in the range of 5.10⁻⁶ M and 10⁻⁶M. Among all compounds three possess potent cytotoxicities by reducing the overall cell growth by 50% at concentrations [5.10⁻⁷].

References

1. Voitenko Z.V. Isoindoles dans les conditions de la réaction de Diels-Alder. - *Maison d'édition P. Lysenko M.M. - Nizhyn*, **2021**. - 232 p.
2. Voitenko, Z. V., Egorova, T. V., Kovtunencko, V. A. Triazolo- and tetrazoloisoindoles. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2002**, 38(9), 1019-1039.
3. Matviuk T. Mori G., Lherbet C., Rodriguez F., Pasca M. R.; Gorichko M., Guidetti B., Voitenko Z., Baltas M. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 71, 46-52.
4. Koumpoura, C.L.; Nguyen, M.; Bijani, C.; Vendier, L.; Salina, E.G.; Buroni, S.; Degiacomi, G.; Cojean, S.; Loiseau, P.M.; Benoit-Vical, F.; García-Sosa, A.T.; Robert, A. and Baltas, M. *ACS Omega* **2022** 7 (40), 35635-35655.

5. Voitenko Z. V., Kysil A. I., Wolf J. G. *Dyes and Pigments* (2007), 74(2), 477-482.

Acknowledgements: We are grateful to R.Kiss's team (Dewelle J., Ingrassia L., Kiss R.) at the Laboratoire de Toxicologie, Institut de Pharmacie, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 1-(2-HYDROXY-5-SULFAMOYLPHENYL)-5-OXOPYRROLIDINE-3-CARBOXYLIC ACID

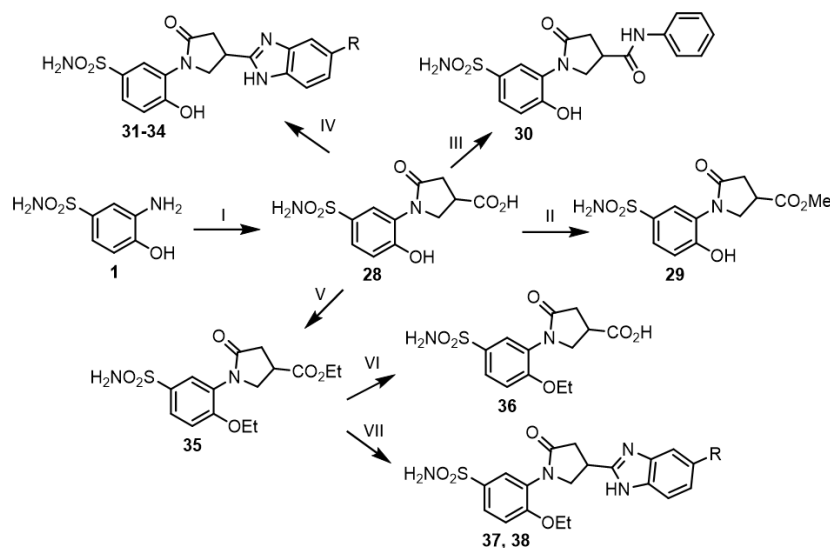
Vainauskas V., Mickevičius V.

Kaunas University of Technology, Department of Organic Chemistry, Kaunas, Lithuania, e-mail: valdas.vainauskas@ktu.edu

Compounds bearing sulfonamide moiety has a wide range of pharmaceutical properties, showing efficacy against various micro-organisms through inhibition of dihydropteroate synthase, also diseases like obesity, glaucoma and cancer through inhibition of carbonic anhydrase.

The aim of this study is to synthesize new biologically active heterocyclical compounds bearing N-substituted 3-amino-4-hydroxybenzenesulfonamide moiety and explore their chemical and biological properties.

1-(2-hydroxy-5-sulfamoylphenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid (**28**) was prepared by reacting amine (**1**) with itaconic acid in water at reflux. The product was then used in esterification, Phillips condensation, peptide coupling and alkylation reactions to obtain various functionalized compounds that are more likely to exhibit enhanced biological activity.



31, 37 R = H, **32** R = Me, **33** R = F, **34, 38** R = Cl

Reaction conditions: I) Itaconic acid, water, reflux, 10h; II) Methanol, conc. sulfuric acid, reflux, 5h;

III) Aniline, HBTU, TEA, DMF, r.t, 24h; IV, VII) corresponding aromatic diamine, water, HCl, reflux, 24h;

V) EtI, KOH, K₂CO₃, DMF, r.t, 14h; VI) Water, HCl, reflux, 2h.

Scheme 1. Synthesis and reaction conditions of pyrrolidine-3-carboxylic acid and its derivatives.

Conclusions. New, potentially biologically active compounds bearing sulfonamide moiety were synthesized and their biological activity is being tested.

EVALUATION OF ANTIOXIDANT PHYTOCHEMICALS IN CALLUS CULTURES OF *ASTERACEAE* FAMILY PLANTS

Valvonytė A.¹, Stankevičienė R.¹, Tumosiene I.¹, Kantminienė K.², Jonuškienė I.¹

¹Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology, Radvilėnų pl. 19, LT-50254 Kaunas, Lithuania, e-mail: ilona.jonuskiene@ktu.lt; ingrida.tumosiene@ktu.lt

²Department of Physical and Inorganic Chemistry, Kaunas University of Technology, Radvilėnų pl. 19, LT-50254 Kaunas, Lithuania, e-mail: kristina.kantminiene@ktu.lt

Medicinal plant cell culture technology is emerging as an alternative sustainable production system for bioactive phytochemicals with potential application in pharmaceutical products. *Asteraceae* family plants possess a wide variety of biological and pharmacological activities. They have therapeutic applications due to antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, and hepatoprotective activities. Plant cell cultures of *Asteraceae* family accumulate phytochemical components, including phenolic compounds (flavonoids, phenolic acids), essential oils, and polysaccharides.

The aim of the study: to explore whether the biological activity of *Asteraceae* family of *Calendula officinalis* L., *Artemisia dracunculus* L., *Echinacea purpurea* L. callus culture extracts could be enhanced by supplementing callus cultures with phytohormones compared to those of field-grown plants. The antioxidative activity of callus culture extracts was screened, and the quantities of bioactive phytochemicals in the analyzed extracts were also determined.

Material and methods of research. Antioxidant assays using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging, reducing power, and ferric ion reducing antioxidant power (FRAP) were performed, the concentrations of antioxidant phytochemicals, i.e. carotenoids, anthocyanins, total phenolics, phenolic acids, and flavonoids, were determined, the activity of antioxidant enzymes of the superoxide dismutase (SOD), ascorbate peroxidase, and catalase (CAT) were evaluated.

Results. The results of the investigation revealed that the highest antioxidative activity according DPPH, reducing power, FRAP assays was in callus cultures of *Artemisia dracunculus* L. induced on Murashige and Skoog (MS) medium containing auxin NAA (0.5 mg/L) and cytokinin BAP (2.5 mg/L) phytohormones. Our studies demonstrated that the highest concentration of total phenolics, phenolic acids and the highest activity of ascorbate peroxidase were obtained in callus cultures of *Artemisia dracunculus* L. in comparison with other analyzed plant cell cultures.

Conclusions.

Phytochemical tests have confirmed the presence of bioactive secondary metabolites in callus cultures of *Asteraceae* family plants. The results obtained could be helpful to reveal new sources of antioxidant phytochemicals and can be

an attractive approach for the potential large scale application of suspension cultures of *Asteraceae* family callus cultures.

SYNTHESIS OF NOVEL N-(4-ACETYLPHENYL)IMIDAZOLE DERIVATIVES

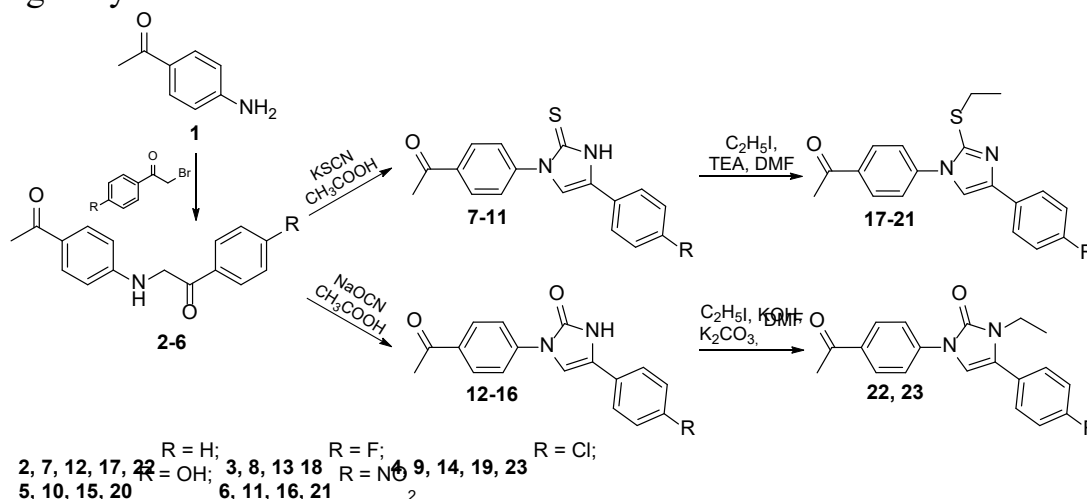
Golcienė B., Mickevičius V.

Kaunas University of Technology, Department of Organic Chemistry, Radvilėnų rd.19, LT-50254 Kaunas, Lithuania, e-mail: bozena.sovkovaja@ktu.edu

Imidazole fragment-bearing structures are important in medicinal chemistry due to their diverse biological activities. These compounds serve as key structural motifs in various pharmaceutical agents, exhibiting a wide range of therapeutic properties, including anti-inflammatory, anti-cancer, anti-microbial anti-fungal [1], and anti-viral activities [2,3].

The aim of this study is to synthesize new potentially biologically active oxo- and thioimidazole derivatives.

A widely used approach for producing imidazoles involves the conversion of α -amino ketones using cyanates or thiocyanates of alkali metals. The process entails reacting amino ketones **2-6** with sodium cyanate or potassium thiocyanate in acetic acid at reflux, resulting in the formation of imidazoles **7-16** (Scheme 1). Alkylation of imidazole derivatives **7-16** led to obtaining more soluble compounds **17-23**, which may have a higher chance of being efficiently biologically active.



Scheme 1

Conclusions.

New potentially biologically active oxo- and thioimidazole derivatives were synthesized, and their biological activity evaluation now is in progress.

References

- Balandis B., Mickevičius V., Petrikaitė V., *Pharmaceuticals* 2021, 15(4),1158.
- Buhler S., et al *J. Med. Chem.* 2011, 54(9), 3283.
- Joshi, M.V., et al. *Org. Process Res. Dev.* 2020, 24(8), 1508.

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF *N*-[3-(HYDRAZINECARBONYL)-4-HYDROXYPHENYL]ACETAMIDE DERIVATIVES

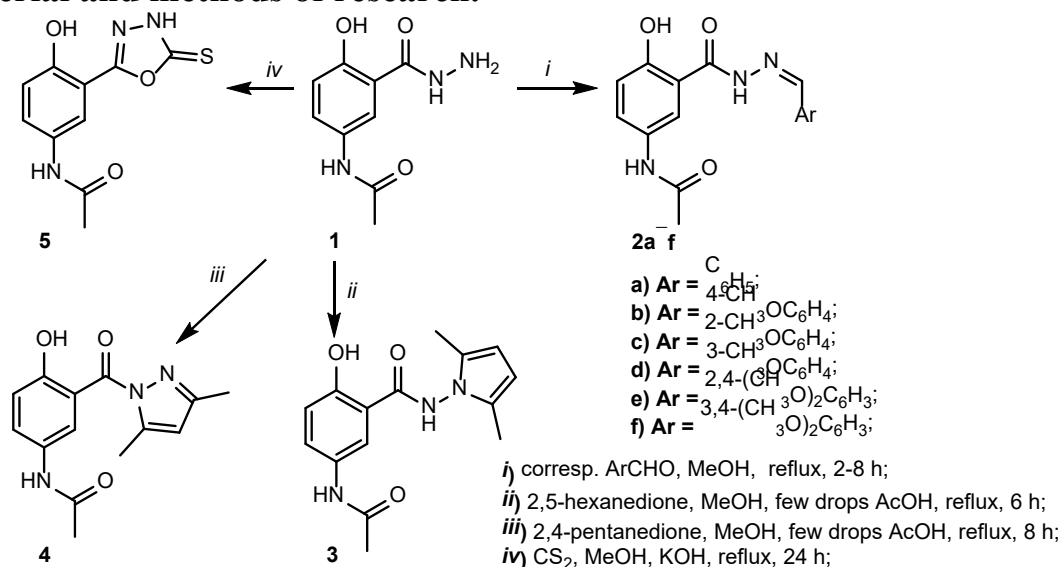
Špiliauskas V., Anusevičius K., Grybaitė B., Jonuškienė I., Sapijanskaitė-Banevič B., Vaickelionienė R., Mickevičius V.

Kaunas University of Technology, K. Donelaičio St. 73, 44249 Kaunas, Lithuania
e-mail: kazimieras.anusevičius@ktu.lt

The synthesis of new salicylic acid derivatives to improve their biological activity provides promising results for scientists working in this field.¹ Compounds containing hydrazone moieties in the molecule are synthesized to increase their antimicrobial properties.² Nitrogen-containing five-membered heterocyclic compounds are widely studied for their promising chemical and biological properties.³

The aim of the study: synthesis of new salicylic acid derivatives as potential antimicrobial agents.

Material and methods of research.



Scheme. *N*-[3-(Hydrazinecarbonyl)-4-hydroxyphenyl]acetamide derivatives

Results. In this work hydrazone-type compounds **2a-f** were synthesized by the condensation reaction of *N*-[3-(hydrazinecarbonyl)-4-hydroxyphenyl]acetamide **1** with corresponding aromatic aldehydes. The corresponding compounds with pyrrole **3** or pyrazole **4** ring in the molecule were obtained by condensation of hydrazide **1** with 2,5-hexanedione or 2,4-pentanedione in methanol in the presence of a catalytic amount of acetic acid. 1,3,4-Oxadiazole **5** was prepared from the reaction of hydrazide **1** and carbon disulfide in the presence of potassium hydroxide by refluxing the mixture 24 h, and acidified acetic acid to pH 6.

References.

1. Rosheen, Sharma, S., Utreja, D., *ChemistrySelect* **8**, e202204614 (2023).
2. Mickevičius, V. et. al. *Molecules* **18**, 15000-15018 (2013).
3. D. Mehta, Saini V. and Bajaj A. *RSC Med. Chem.*, **14**, 1603-1628 (2023).

SYNTHESIS OF NOVEL N-(2-HYDROXYPHENYL)-N-CARBOXYETHYL-β-ALANINE DERIVATIVES AS PROMISING ANTICANCER AND ANTIMICROBIAL CANDIDATES TARGETING MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIAL PATHOGENS

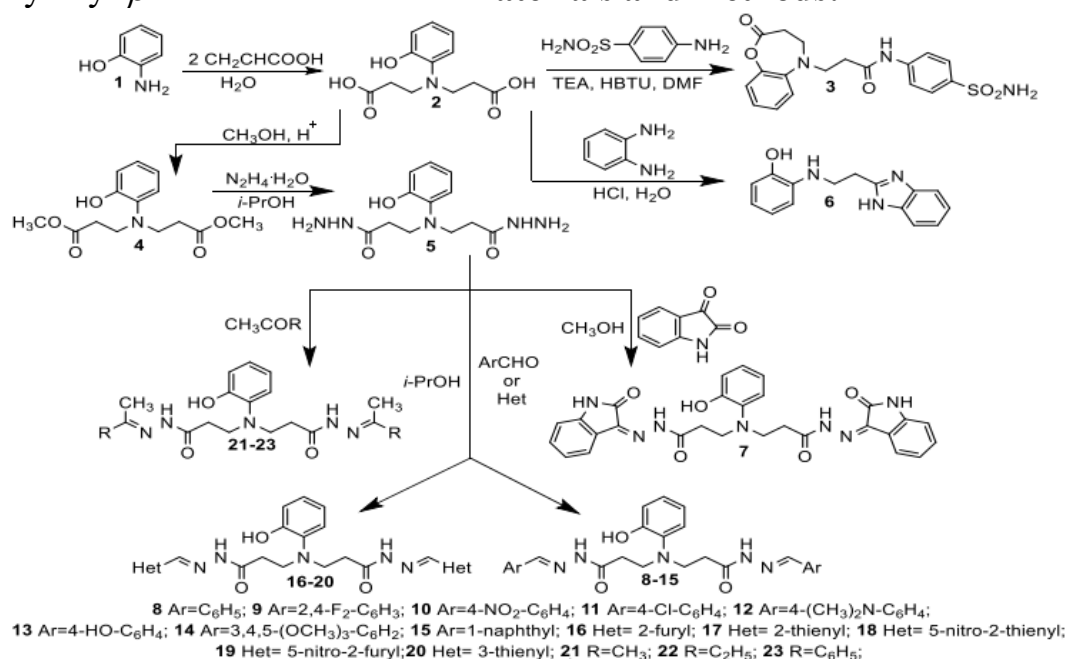
Povilas Kavaliauskas^{1,2,3}, Birutė Grybaitė¹, Birutė Sapijanskaitė-Banevič¹, Vidmantas Petraitis^{2,3}, Ruta Petraitiene^{2,3}, Andrew Garcia², Ethan Naing², Vytautas Mickevičius¹

¹Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology. Kaunas, Lithuania.

²Transplantation-Oncology Infectious Diseases Program, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Weill Cornell Medicine of Cornell University. New York, USA.

³Institute of Infectious Diseases and Pathogenic Microbiology, Prienai, Lithuania

The synthesis of *N*-(2-hydroxyphenyl)-*N*-carboxyethyl-β-alanine derivatives represents a compelling avenue in medicinal chemistry, exhibiting noteworthy potential as dual-purpose agents against cancer and multidrug-resistant bacterial pathogens. Given the escalating clinical urgency associated with drug resistance, these compounds offer a targeted and innovative approach. **The aim of the study** is to characterize the *in vitro* biological activity of *N*-(2-hydroxyphenyl)-*N*-carboxyethyl-β-alanine derivatives. **Materials and methods:**



Results The compounds **2-23** demonstrated structure-dependent anticancer activity against A549 and Caco-2 cell lines. In addition to that, compounds **2-23** showed promising activity against extensively drug-resistant *Staphylococcus aureus* strains.

Conclusions These results suggest that novel *N*-(2-hydroxyphenyl)-*N*-carboxyethyl-β-alanine derivatives **2-23** could be further explored for the development of anticancer and antimicrobial compounds.

References

Bertašiūtė M, Kavaliauskas P, Vaickelionienė R, Grybaitė B, Petraitis V, Petraitiene R, Naing E, Garcia A, Šiugždaitė J, Lelešius R, Mickevičius V. (2023). Synthesis of 1-(2-Hydroxyphenyl)- and (3,5-Dichloro-2-hydroxyphenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic Acid Derivatives as Promising Scaffolds for the Development of Novel Antimicrobial and Anticancer Agents. *Int J Mol Sci.*, 24(9), 7966. doi: 10.3390/ijms24097966.

SENSITIVITY OF METHICILLIN-RESISTANT *S. AUREUS* BIOFILMS TO CLINDAMYCIN

Mykhailiuk O.

National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine; e-mail: elininasasa088@gmail.com

Introduction. According to the World Health Organization (WHO), there are about

1 million cases of gynecological diseases in the world each year, including inflammatory processes caused by microorganisms. Their share in the overall structure reaches 70 %. These diseases are characterized by a decrease in the vaginal ecosystem of *Lactobacillus* and an increase in opportunistic pathogens *Staphylococcus aureus*, which causes biofilm-associated infections. One of the drugs used for staphylococcal infections is clindamycin.

The aim of the study was to determine the antibiofilm effect of clindamycin against *S. aureus*.

Materials and methods. The sensitivity of clinical isolate *S. aureus* 222 to the antimicrobial drugs was studied by disco-diffusion method, detection of *mec* gene by molecular methods. The clindamycin effect on *S. aureus* biofilms formation and on the formed 2-day biofilm was estimated by the O'Toole method (2011). The permeability of antimicrobial drug through the biofilm matrix was investigated according to Albayaty et al. (2018). The clindamycin concentration was 15 µg/ml (corresponds to C_{max} when administered intravenously).

Results. According to the results, *S. aureus* 222 is a methicillin-resistant strain resistant to oxacillin, ciprofloxacin, tetracycline, erythromycin, and ampicillin. It was found that clindamycin to prevent *S. aureus* biofilm formation, biofilm biomass decreases by (91.3-97.6) %. After 3 days of action, the biofilm is practically undetectable. Clindamycin destroys the formed *S. aureus* biofilm, biomass decreases by (26.0-88.4) % depending on the duration of exposure. Efficacy against the formed biofilm provides sufficient permeability of clindamycin through the matrix of the biofilm (100 % permeability).

Conclusions. Experiments have shown that clindamycin has an antibiofilm effect against methicillin-resistant strain of *S. aureus*. Despite the permeability of the drug through the matrix of the biofilm, the inhibitory effect on the formed biofilm is inferior to that at the stage of its formation, which may be due to resistance to its action of metabolically inactive cells.

ANTIMICROBIAL EFFECT OF 4-AAETS POLYETHYLENE GLYCOL SOLUTIONS

Fizer L.V., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Monka N.Ya., Lubenets V.I.

Lviv Polytechnic National University Lviv, Ukraine,
e-mail: liubov.v.fizer@lpnu.ua

Introduction. The emergence of antibiotic resistance, improvement in the effectiveness of the infectious diseases treatment, the search for drugs with less toxicity and side effects, the emergence of new diseases, the importance of the cost in production while maintaining the required level of therapeutic effectiveness are factors that definitely justify the relevance of the synthesis of new compounds with fungi/bactericidal activity as active pharmaceutical ingredients (APIs) and the design of dosage pharmaceutical forms based on them. Thiosulfonates of various structures are close analogues of allicin, an organosulfur compound obtained from garlic, a natural antibiotic.

The goal of the work. Study of the bactericidal and fungicidal activity of thiosulfonic acid ester as a potential API with antibacterial and antifungal effects.

Materials and methods. The minimum inhibitory concentrations and bactericidal and fungicidal concentrations on nutrient media of the synthesized compound were determined to evaluate the activity of various ester concentrations from 0.025% to 1% by the diffusion method in agar ("well" method) and by the serial dilution method. PEG-400 (also known as polyethylene glycol – 400) was used as a comparison sample. Museum strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* were used for a preliminary analysis of their sensitivity to the sulfur-containing compound 4-AAETS.

The results. When the concentration of the potential API is increased, a consistent unambiguous increase of the fungicidal and bactericidal activity of the polyethylene glycol solution (PEG - 400) of 4-AAETS was established.

Table 1. Antibacterial activity of 4-AAETS (method A)

Compound	Concentration, %	Diameter of microorganism growth inhibition zones, mm				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
4-AAETS (0,25%)	0,25	12,0	14,0	16,0	23,0	15,0
	0,125	11,0	12,0	14,0	20,0	12,0
	0,025	0	0	0	0	0
4-AAETS(0,5%)	0,5	17,0	15,0	20,0	29,0	15,0
	0,25	12,0	12,0	15,5	22,5	13,0
	0,05	0	0	8,0	12,0	0
4-AAETS (1%)	1,0	21,0	20,0	22,0	34,0	23,0
	0,5	14,5	16,7	19,0	28,0	17,0
	0,1	7,0	9,0	10,0	16,0	9,0
Solvent (PEG- 400)		0	0	0	0	0

Table 2. Indicators of the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of the compound by the method of serial dilutions (method B)

№	Compound	Bacterial culture					
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
		MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml	MIC, µg/ml	MBC, µg/ml
1.	4-AAETS (0,25%)	+	+	7,8	15,6	3,9	7,8
2.	4-AAETS (0,5%)	125,0	250,0	7,8	15,6	3,9	7,8
3.	4-AAETS (1%)	125,0	250,0	7,8	15,6	3,9	7,8
4.	Solvent (PEG -400)	+	+	+	+	+	+

Table 3. Indicators of the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicidal concentration (MFC) of compounds by the method of serial dilutions (method B)

№	Compound	Fungal culture			
		<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
		MIC, µg/ml	MFC, µg/ml	MIC, µg/ml	MFC, µg/ml
1.	4-AAETS (0,25%)	7,8	15,6	62,5	125,0
2.	4-AAETS (0,5%)	7,8	15,6	31,2	125,0
3.	4-AAETS(1%)	7,8	15,6	62,5	125,0
4.	Solvent (PEG -400)	+	+	+	+

Conclusions.

4-AAETS, ester of thiosulfonic acid, demonstrates antimicrobial (antibacterial and antifungal) effect on museum strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* and the fungi of *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. PEG-400, polyethylene glycol base, can be used as a solvent for the API of 4-AAETS in the composition of liquid dosage form.

The results showed that PEG-400 is an effective technological decision that allows 4-AAETS to be released from the solution. Thus, further studies of the synthetic active compound 4-AAETS in different concentrations on other types of microorganisms, including pathogens, are a promising area of research in the pharmaceutical industry.

STUDY OF BIOSURFACTANT IN THE EXTRACTION OF HERBAL *THYMUS SERPYLLUM* L.

Borshchov V.V.¹, Stadnytska N.Ye.¹, Kinash N.I.², Ihnatsevych S.O.²

¹Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology, e-mail: natalija.y.stadnytska@lpnu.ua

²Carpatol LLC

The utilization of biosurfactants in pharmaceutical extraction processes has emerged as a promising avenue for enhancing the efficiency of extracting medicinal raw materials. Biosurfactants, known for their surface-active properties, have shown potential in altering the interfacial properties of extraction systems, thus affecting the yield of bioactive compounds.

The purpose of the study: This study investigates the potential of a biosurfactant derived from *Bacillus subtilis* sp. in the extraction of medicinal compounds, using creeping *Thymus serpyllum* L. as a model plant.

Research materials and methods. The efficiency of the biosurfactant was assessed through a systematic investigation. Different concentrations of the biosurfactant were introduced into the extraction process of creeping thyme. The increase in extractive substances was measured and compared, and the antioxidant effect was evaluated to comprehend the impact of the biosurfactant on the extraction of medicinal compounds.

Research results. *Thymus serpyllum* L. was chosen as an experimental plant material due to its widespread use in Ukraine. It grows in many regions of the country in meadows, forest edges, on slopes, gullies, and is also cultivated in vegetable gardens and used in landscape design. The study revealed compelling results. A comparison of the amount of extractive substances showed a noticeable increase in the dry matter content in the extracts of plant, with an increase in the concentration of the biosurfactant. The addition of biosurfactant in concentrations from 0.001% to 0.01% increased the yield of extractive substances up to 12%. The observed increase in the yield of dry matter extracted from the thyme herb plant material is indicative of the substantial influence of the biosurfactant. This enhancement in the yield of extractive substances suggests a potential correlation between the biosurfactant concentration and the efficiency of extraction. Furthermore, the study's findings underscore the biosurfactant's ability to positively impact the pharmaceutical extraction process, potentially leading to increased productivity and efficacy in obtaining medicinal compounds.

Conclusions. The application of a biosurfactant derived from *Bacillus subtilis* sp. demonstrates a significant enhancement in the yield of extractive substances from medicinal raw materials, exemplified by *Thymus serpyllum*. The proportional relationship between biosurfactant concentration and the increase in extractive substances establishes a foundation for further research and application of biosurfactant in optimizing extraction processes for pharmaceutical purposes.

IN SILICO PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-ARYLYDENE-2-(2,3,5,6,7,8-HEXAHYDROACRIDINE-4(1H)-YLYDENE)-1,3THIAZOLIDINE-4-ONES

Varenichenko S.A., Farat O.K.

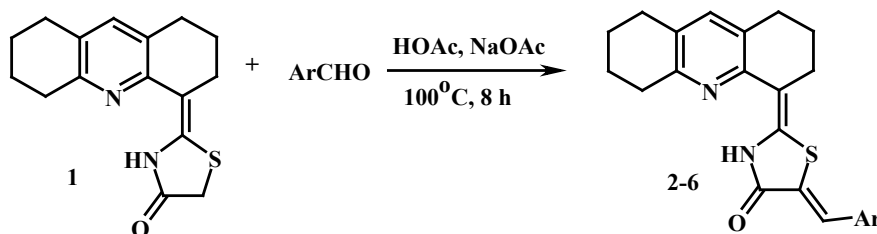
Ukrainian State University of Chemical Technology, Department of Pharmacy and Technology of Organic Substances, Dnipro, Ukraine, e-mail: svetlanavarenichenko@gmail.com

The wide range of biological activity of thiazolidone derivatives allows us to consider the thiazolidine fragment as a "privileged" scaffold for the search for new highly active compounds. For example, heteryl-substituted 4-thiazolidones have antimicrobial activity associated with affinity for known biotargets. Also, antidiabetic, antitumor, anti-inflammatory, antiviral and antioxidant activity is common among thiazolidone derivatives. Various possibilities of chemical modification of the basic heterocycle make it possible to obtain structural blocks for the construction of biologically active molecules.

The purpose of the study: Prediction of the biological activity of 5-arylidene-2-(2,3,5,6,7,8-hexahydroacridin-4(1H)-ylidene)-1,3-thiazolidin-4-ones.

Research material and methods. Chemical synthesis, in silico prediction, NMR spectroscopy.

Research results. Corresponding 5-arylidene-2-(2,3,5,6,7,8-hexahydroacridin-4(1H)-ylidene)-1,3-thiazolidin-4-ones 2-6 were obtained in good yields.



The physicochemical and pharmacokinetic properties of the obtained compounds were predicted, and a comparative analysis of the obtained indicators with active drugs, pioglitazone and rosiglitazone, was carried out using ADMETlab 2.0 software. All tested compounds comply with the Lipinski rule. Additionally, toxicity, half-life, clearance, intestinal absorption and blood-brain barrier penetration potentials were compared. In most respects, the synthesized compounds are comparable to active drugs.

Conclusions.

1. We found that the reaction of (2E)-2-(2,3,5,6,7,8-hexahydroacridin-4(1H)-ylidene)-1,3-thiazolidin-4-one with various aromatic aldehydes in acetic acid in the presence of sodium acetate at 100 °C for 8 h produces corresponding 5-arylidene-2-(2,3,5,6,7,8-hexahydroacridin-4(1H)-ylidene)-1,3-thiazolidin-4-ones in good yields.

2. The 1,3-thiazolidin-4-one derivatives are promising as building blocks for the organic synthesis and for further in vitro testing.

EFFECTS OF EXTRACT *GALEGA OFFICINALIS* ON THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE PANCREAS SYSTEM AND LEUKOCYTES UNDER EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Hachkova H.Ya., Sybirna N.O.

Ivan Franko National University of Lviv, Department of Biochemistry, Lviv, Ukraine, e-mail: halyna.hachkova@lnu.edu.ua

Hyperglycemia, which disturbs the prooxidant-antioxidant balance, is a major molecular mechanism for diabetic complications. At present the issue of diabetic treatment remains unresolved and creates a need for the search and development of effective and, at the same time, low toxic a naturally balanced antidiabetic preparations. *Galega officinalis* L. belongs to medicinal plants with marked sugar reducing effects.

The aim of the study: to investigate the effects of alkaloid-free fraction from *Galega officinalis* extract (AFFGE) under experimental diabetes mellitus (EDM) by determining the hypoglycemic and antioxidant actions, having studied the impact on the structural and functional state of the pancreas, determining the content of advanced glycation end-products (AGEs) and receptors to them exposed on the membrane.

Materials and Methods. Histological examination of the pancreas were performed by light microscopy. The contents of insulin and C-peptide in plasma was carried out by immuno-enzymatic analysis. Biomarkers of oxidative stress were determined spectrophotometrically. To evaluate the content of AGE and receptors of glycation end products (RAGE) cytochemical studies were performed.

Results. Pronounced hypoglycemic effects of AFFGE and its cell protective effects on Langerhans islet cells of the pancreas system (at a dose of 0.6 and 1.2 g/kg) under EDM were proved. A statistically significant increase in the density index of the Langerhans islets, their individual parameters and the number of incretory cells are as evidence of these effects. AFFGE protective effect on pancreas' β -cells in case of diabetes mellitus is confirmed by the increase of C-peptide and insulin concentrations in the blood plasma of rats that was found in the study. A decrease in the content of AGEs in leukocytes under conditions of experimental EDM was found. The obtained data indicate a possible contravention of glucose uptake by leukocytes in the studied pathology. At the same time, an increase in exposure to RAGE leukocyte membranes in response to chronic hyperglycemia has been demonstrated. The AFFGE has the ability to reduce the content of RAGE on the membranes of immunocompetent cells in animals with diabetes has been confirmed. Also it was revealed, that AFFGE prevents the development of oxidative stress in pancreas system and leukocytes under EDM due to the ability of its components scavenging free radicals and to prevent inhibition of main antioxidant enzymes.

Conclusions. The obtained data on the biological effects of *Galega officinalis* extract on the structural and functional state of β -cells of the pancreas,

antioxidant and hypoglycemic properties of *Galega officinalis* the prospects of using this plant to create antidiabetic medicines and functional foods based on it.

TECHNOLOGICAL INDICATORS AS DETERMINING FACTORS OF INFLUENCE ON THE QUALITY OF PHARMACEUTICAL PRODUCT IN THE PROCESS OF PRODUCTION OF SOLID PHARMACEUTICAL FORMS

Bohuslavskiy Ye.P., Goy A.M.

Kyiv National University of Technology and Design, department of industrial pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: y.bohuslavskiy@gmail.com

In modern industrial pharmacy, pharmaceutical development should primarily include elements: 1) definition of the quality target product profile (QTPP) in terms of quality, safety and efficacy, taking into account the route of administration, dosage form, bioavailability, therapeutic efficacy; stability; application safety; 2) identification of potential critical quality attributes (CQAs) of the drug - the defining properties that affect product quality should be the subject of study, control and systematic monitoring; 3) determination of critical quality indicators of the active pharmaceutical ingredient, excipients, as well as the choice of qualitative and quantitative composition of excipients for the release of a pharmaceutical product - dosage form of the required quality; 4) substantiation of technology and the corresponding production process; 5) determination of quality control strategy, process monitoring to ensure the target quality profile of the drug.

The aim of the study: substantiation of application of technological indicators as determining factors for quality of solid dosage forms.

Material and methods of research. Method of theoretical and system analysis, control and monitoring of the production process, including: determination of statistically significant results of experimental studies, general risk assessment of material characteristics and process parameters that may affect the critical quality attributes (CQAs) of the pharmaceutical product; predictive and effective determination of functional relationships that link material characteristics and process parameters with critical product quality indicators (CQAs); application of scientific and conceptual substantiation of technological process parameters and quality risk management, determination of control strategy (real-time control of technological parameters). This approach allows for real-time optimization to make changes to ensure the quality of the pharmaceutical product.

Research results. Critical quality attributes (CQAs) for solid dosage forms are the characteristics that affect the purity of the pharmaceutical product during production (exclusion of chemical and microbiological contamination), therapeutic efficacy, bioavailability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of API, the stability of the pharmaceutical preparation. For API (physicochemical and technological properties) and excipients as raw materials, their combination as intermediate products, critical quality indicators may additionally include

characteristics – technological indicators: particle size distribution, bulk density, flowability, angle of natural slope. The list of potential critical quality attributes (CQAs) can be changed after choosing the optimal composition, technology and parameters of the production process. A systematic scientific approach to ensuring the quality of modern industrial production of solid dosage forms is based on the scientific basis of the design of pharmaceutical development, allows for optimization in real time to make changes to ensure the quality of the pharmaceutical product.

Conclusions. Reasonable critical quality attributes (CQAs) can be identified through a repetitive quality risk management process, which makes it possible to assess the extent to which the variability of technological indicators can affect the quality of the solid dosage form.

METHODS OF OBTAINING AN EXTRACT FROM THE ROOTS OF THE MEDICINAL PLANT (*SYMPHYTUM OFFICINALE*) FOR THE TREATMENT OF ECZEMA

Behmetiuk S. I., Buchkevych I.R., Kurka M.S.

Lviv Polytechnic National University, ICCT, department of technology of biologically active substances, pharmacy and biotechnology, Lviv, Ukraine, e-mail: solomiia.behmetiuk.fr.2020@lpnu.ua

According to various statistics, eczema affects 1% to 5% of the world's population, and among all dermatological diseases, eczema accounts for 30-40%. Eczema tends to have a severe clinical course with the development of complications. Therefore, it is urgent to search for new pharmaceutical ingredients, which, thanks to their therapeutic ability, can be used in products that relieve symptoms, eliminate the consequences, and treat eczema. The use of the extract of comfrey (*Symphytum officinale*) is promising.

The aim of the research. Analysis of actual methods of extracting medicinal substances from the roots of comfrey.

Research material and methods. Medicinal comfrey is a perennial herbaceous plant of the sedge family. The wound-healing properties of comfrey are due to allantoin. Digalic acid, tannins and mucous substances, asparagine and choline act as synergists of allantoin. What attracts the attention of eczema researchers.

Research results. Compounds that have been found in comfrey root include allantoin, rosmarinic acid, and other hydroxycinnamic acid derivatives. Allantoin activates metabolic processes in the subcutaneous tissue and stimulates cell growth, which leads to epithelization. Extracts and tinctures of comfrey, which are presented on the pharmaceutical market of Ukraine and the world, were analyzed and it was found that ethyl alcohol with a concentration of 40%, 50%, 55%, 70%, water-propylene glycol base, chloroform and ethanol with a concentration of 96% are mostly used as extractants. ratios of 3:1. A comparative study of comfrey root extracts obtained by different extraction methods was conducted. As a result, 39 compounds were identified in comfrey root, mainly

phenolic acids and fatty acids. The use of alcohol-based solvents (aqueous methanol or ethanol) proved to be more effective in reducing more polar compounds. More phenolic compounds were best extracted using 85% ethanol at 63 °C, non-polar compounds with 100% acetone for 30 min, and using 15% ethanol gave the best recovery of significant amounts of fatty acids.

Conclusions.

1. It is promising to use the extract of comfrey (*Symphytum officinale*) for the treatment of eczema, given the wound-healing properties of the chemicals included in its composition, in particular allantoin.
2. The method of extraction of biologically active substances from plant raw materials, the type of solvent and the conditions of extraction affect the qualitative composition of the extract.

SMART NANOCAGED CARRIER DELIVERY OF MULTIFUNCTIONAL PEG-CHITOSAN STABILIZED SILYBIN NANOCRYSTALS DRUG DELIVERY

Xiang Liu¹, Lingling Tang¹, Zimin Song¹, Yangyang Liu, Shuaijie Ding¹, Yancai Wang¹, Kuzmina Galyna²

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan, PR China, e-mail: wangyancai1999@163.com

²Kyiv National University of Technologies and Design, department of industrial pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: g.kuzmina@kyivpharma.eu

Objective: This study explored the feasibility of using smart nanocaged carrier technology for the delivering of multifunctional mPEG-chitosan stabilized silybin nanosuspensions and to enhanceing the long-term stability, dissolution velocity and bioavailability of the water insoluble drugs.

Method: The methoxypolyethylene glycol-poly (ϵ -caprolactone) (PEG-PCL), as nanocaged carrier, was modified with propargyl and azide group and confirmed by FTIR. The methoxypolyethylene glycol-grafted chitosan (PEG-CS), as smart multifunctional stabilizer, was applied for the silybin nanosuspensions manufacturing. Two of the silybin nanosuspensions formulations (PEG-CS nanosuspensions and nanocaged nanosuspensions) were prepared by anti-solvent precipitation method and optimized by central composite design-response surface model. The resulting products were characterized for particle size and polydispersity. Two of the silybin nanosuspensions with mean particle sizes of 100 and 200 nm. The transmission electron microscopy, scanning electron microscopy and atomic force microscope revealed small and uniform morphology. The nanosuspensions crystalline state was confirmed by X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry. The drug structure was confirmed by fourier transform infrared spectroscopy. The long term stability, drug dissolution *in vitro* and Pharmacokinetics in rabbits were studied.

Results: There was no crystalline change demonstrated by DSC and XRPD and no structure change confirmed by FTIR during the nanosuspensions preparation. Nanocaged nanosuspensions showed stability particle size distribution in short-term and long-term test. The significant dissolution velocity increasing was observed for the nanocaged nanosuspensions in the pH 1.2 and pH 6.8, compared with the raw silybin and the PEG-CS nanosuspensions. And compared with the silybin solution, nanocaged nanosuspensions and the PEG-CS nanosuspensions drug delivery system also exhibited 5.54 and 2.58 fold increase in the bioavailability, respectively. The nanocaged carrier can maintain the stability of silybin nanosuspensions during long-term storage and it can also prevent silybin nanosuspensions from dissolving during *in vivo* delivery.

Conclusion: The nanocaged nanosuspensions technology with excellent stability, improved dissolution velocity and bioavailability was recommended as an efficient and feasible approach for water insoluble drugs delivery.

Acknowledgments: Thanks for the Key project at central government level: The ability establishment of sustainable use for valuable Chinese medicine resources (2060302) support.

SUBSTANTIATION OF DESIGN OF EXPERIMENTAL RESEARCH OF LABORATORY STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SOLID AND SOFT DRUG FORMS

Dorka O.¹, Lukyanova V.¹, Ryabovol M.¹, Sakovsky M.¹, Ssynchenko V.¹, Goy A. M.^{1,2}, Gureyeva S.M.^{1,2}, Nikitina O.O.¹

¹Kyiv National University of Technologies and Design, department of industrial pharmacy, Kyiv, Ukraine

²Joint Stock Company Farmak, Kyiv, Ukraine

It is well known that the quality, effectiveness and safety of a pharmaceutical drug is laid down at the stage of its pharmaceutical development. To create an effective and safe drug, it is necessary to substantiate the methodology of pharmaceutical development, taking into account regulatory requirements for quality, bioavailability; the results of experimental studies to prove that the quantitative content of API in the dosage form within the tolerances, the chosen technology ensures the quality of the manufactured means, and packaging means ensure proper preservation of the dosage form during the warranty period.

The aim of the study: theoretical and experimental substantiation of the design of the laboratory stage of pharmaceutical development of solid and soft dosage forms.

Material and methods of research. Materials: API, excipients. Methods – theoretical analysis of scientific sources; physical research methods – bulk density before and after shrinkage; flowability; the angle of the natural slope; chemical research methods – dissolution tests in buffer media; gas-liquid chromatography.

Research results. Pharmaceutical development of drugs, depending on the form, should be carried out taking into account the mechanism of action of drugs and excipients to ensure the proper therapeutic effect. Such important indicators for soft forms are: structural and mechanical characteristics, stability, releasing ability and therapeutic efficacy, provided by the properties of structures and penetrants, which improve the transport of API. In modern pharmaceutical technology there is increased attention to excipients that act as carriers of drugs in ointments. Among the requirements for modern ointment bases is the ability to ensure the permeability of drugs and therapeutic effect, as well as the compatibility of the combination of carrier bases with other excipients. Important indicators for solid dosage forms for oral administration are: for tablet forms – physicochemical and pharmaco-technological properties of API. Mixtures of substances to be tableted have different mechanical properties in terms of strength, elasticity, resilience and plasticity, excipients must also provide the necessary technological properties (bulk density, flowability (fluidity), angle of natural slope) and be compatible; the tablet form should provide the necessary bioavailability (dissolution test) and storage stability.

Conclusions. Therefore, at the laboratory stage of pharmaceutical development it is necessary to conduct experimental studies depending on the pharmaceutical form: physicochemical studies and technological API, compatibility of excipients, studies of technological parameters of the mixture of API and excipients, the finished form; biopharmaceutical studies of bioavailability and storage stability.

THE NANOMICROGEL FOR ANTICANCER THERAPY

Li Cheng¹, Roman Kachan²

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences) *Jinan 250353, China*, email: 441738611@qq.com

²Kyiv National University of Technologies and Design, email: kachanr@gmail.com

Drug carriers can improve the utilization rate and safety of the drug, reduce the frequency of administration, improve the unpleasant odor of the drug. It also can improve the accuracy of the administration dosage and the accurate release of the drug to the targeted tissues and organs. Therefore, drug carriers have received extensive attention. The development of nanotechnology has promoted the research of drug carriers. The research and application of nano-scale drug carriers have made great contributions in the medicine field.

In pharmacy, pharmaceutical preparations in the system theory, technology and application of research and other aspects are gradually mature, slow control agent has become a hot spot in the field of pharmaceutical preparations research. In the field of pharmaceutical production and application, many drugs have many unstable properties.

Different apis have different structures of physical and chemical properties, and apis have certain problems such as toxicity, instability, low solubility, low absorption efficiency, unstable release rate and poor water solubility. In the use of drugs, the use of large amounts of drugs does not mean that the use of drugs is good, but may be harmful to the body, such as drug-induced diarrhea, causing accidental injury to normal tissues. Therefore, in the process of drug use, drug dosage and release rate should be strictly controlled. In the research of drug carrier, the recent hot spot is the addition of nanotechnology. The properties of nano drug carrier are more in line with the requirements of clinical pharmacy. The main reasons are as follows: (1) nano drug carrier has smaller particle size and shape, easy to absorb; (2) Better sustained-release drugs and increased blood concentration can reduce drug degradation; (3) it has a high drug load, the concentration of drug treatment at the disease location is increased, the dosage of drugs is reduced, and the toxic and side effects of drugs are reduced; (4) The release rate can be easily controlled and predictable; (5) the carrier is easy to degrade in vivo and be absorbed and discharged from the body. Cancer is a continuing global public health challenge. With the rapid development of nanobiotics, anti-tumor nanomedicine is expected to improve cancer treatment strategies and improve therapeutic effects. Studies have shown that nanomedicine can not only improve the specificity of tumor tissue and inhibit tumor growth by changing the pharmacokinetics and tissue distribution, but also reduce the toxicity of drugs to normal tissues. In recent years, nano drugs have shown great application value and development prospect in anti-tumor drug delivery and improvement of cancer treatment effect. The key to efficient and targeted delivery of nanomedicine to tumor tissue lies in the concentration of nanomedicine in tumor site and the interaction between nanomedicine and tumor cells and tumor microenvironment.

DETERMINATION OF THE CONTENT AND COMPOSITION OF SAPONINS IN *GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM* (THUNB.) MAKINO

Li Yuxiu¹, Olha Nikitina²

¹Kyiv College at Qilu University of Technology, People's Republic of China

²Kyiv National University of Technologies and Design, department of industrial pharmacy, Kyiv, Ukraine

Gynostema pentaphyllum is a traditional Chinese herb. Gypenosides are one of its main active ingredients, and their structure is a tetracyclic saponin of the Damaran type. This composition is similar to ginseng ginsenosides, but its price is much lower, so it is more attractive from an economic point of view. Saponins of *G. pentaphyllum* reduce blood sugar and blood lipids, have antitumor, anti-inflammatory, antiviral and antifungal effects, increase immunity and protect the liver. The resources of *G. pentaphyllum* in China are very rich, the traditions of use

have developed for a long time, which increases the interest in its use for the development of related industries.

The aim of the study: the composition of gypenosides in fermented and ethanol extracts of *Gynostemmae Herba* from different regions and seasons was determined to determine the area of production and the time for harvesting raw materials.

Material and methods of research. In our experiment, we used the herb *G. pentaphyllum* of different origins and different harvest dates. Each drug material was divided into two parts: one was extracted using a pectinase extraction process and the other with 70% ethanol. The components of the gypenosides and their content in each sample were determined using HPLC, and the differences in the components of the gypenosides in each sample were compared.

Research results. In this experiment, gypenosides from three producing areas were used. Although the specific content of gypenosides was not determined in this experiment, it was found by chromatogram that the components and content of gypenosides extracted from three producing areas were very different. Gypenosides from *G. pentaphylla* produced in Shandong province were collected in two periods, and the same treatment was done to find differences in components and contents of gypenosides. The gypenoside content collected at the end of July was higher than that in October. According to literature review, most *Gynostemma pentaphylla* flowers in July, when the content of *Gynostemma pentaphylla* saponins begins to accumulate, and in October, when the content of *Gynostemma pentaphylla* saponins harvested is high.

Conclusions.

1. The components and contents of gypenosides from different producing areas and different harvesting periods were different. The greatest accumulation occurred during the flowering period of the plant.
2. Gypenosides were transformed by saponinase-assisted extraction and ethanol extraction and pectinase-assisted extraction, and the degree of transformation was different for gypenosides from different origins.
3. When using the herb *G. pentaphyllum* in it is necessary to control the components and content of saponins in plant raw materials from different harvesting areas and the timing of harvesting.

FUNGAL BIOMOLECULES TO COMBAT ALZHEIMER'S DISEASE: DEGREE OF STUDY, POTENTIAL BENEFITS

Vorobiova K.V., Nikitina O.O.

Kyiv National University of Technology and Design, Department of Industrial Pharmacy, e-mail: vorobeval7.kristina17@gmail.com

Mushrooms have been used by humans as medicine for over 5000 years. According to various estimates, there are 2.2-3.8 million species of fungi, of

which 10,000 taxa are currently known. The Basidiomycota type contains a large number of biologically active compounds, which makes them a powerful resource for the development of new drugs, including those aimed at treating neurodegenerative diseases. Edible mushrooms are attracting even more attention as a commercial source of antioxidants. They can be used directly to enhance antioxidant protection through nutritional supplements to reduce oxidative stress. There is a wealth of evidence supporting the effectiveness of this strategy in vitro. One of the leading theories of the etymology of neurodegenerative diseases of the elderly includes oxidative stress as a causative risk factor, which, through a cascade of pathological processes, leads to synaptic dysfunction and neuronal death and manifests itself in memory loss and cognitive impairment. Certain synthetic antioxidants can cause adverse toxic effects, and natural alternatives with pleiotropic beneficial properties are needed to reduce the burden of neurological diseases, and bioactive compounds from medicinal mushrooms may be a new hope. The need for natural alternative sources of antioxidant products and ingredients comes primarily from consumers.

Objective of the study: The main goal of this study is to evaluate the potential therapeutic properties of fungal biomolecules in the treatment of neurodegenerative diseases and to create a basis for the development of effective drugs. In addition, to identify potential areas for further research in this area to treat Alzheimer's disease and improve the quality of life of patients and their families.

Research materials and methods.

Theoretically significant for our study were publications from the PabMed and Scopus scientific metric databases. We used the analysis and generalization of existing scientific material.

Research results.

One of the most promising areas in the search for effective treatments for Alzheimer's disease (AD) is the use of natural products, including edible and medicinal mushrooms. Some of these mushrooms contain bioactive compounds that can improve neuronal growth in the brain and protect them from neurotoxic effects, such as inflammation, that contribute to the development of neurodegenerative diseases, including dementia and Alzheimer's. Recent studies suggest the potential benefits of mushrooms as functional foods to prevent or delay the development of neurodegenerative diseases. Mushrooms contain a variety of bioactive compounds, such as alkaloids, flavonoids, polyketides, steroids, terpenes, polysaccharides, proteins, trace elements, and unsaturated fatty acids. Phenolic compounds have the highest antioxidant activity and are responsible for reducing oxidative damage.

Mushroom extracts and compounds are effective against the major mechanisms associated with AD, including inhibition of BACE1 (transmembrane aspartic protease 1), inhibition of A β (beta-amyloid peptide) aggregation, and inhibition

of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE). They can be combined with additional therapeutic approaches, such as anti-inflammatory or antioxidant therapy, which is known to play an important role in neurodegeneration. Mushroom compounds with anti-AD potential are categorized into several classes, including lanostans, terpenoids, indole alkaloids, purine nucleosides, amino acids, lactones, benzaldehyde derivatives, dinamides, and ethanolamines, as shown in Figure 1.

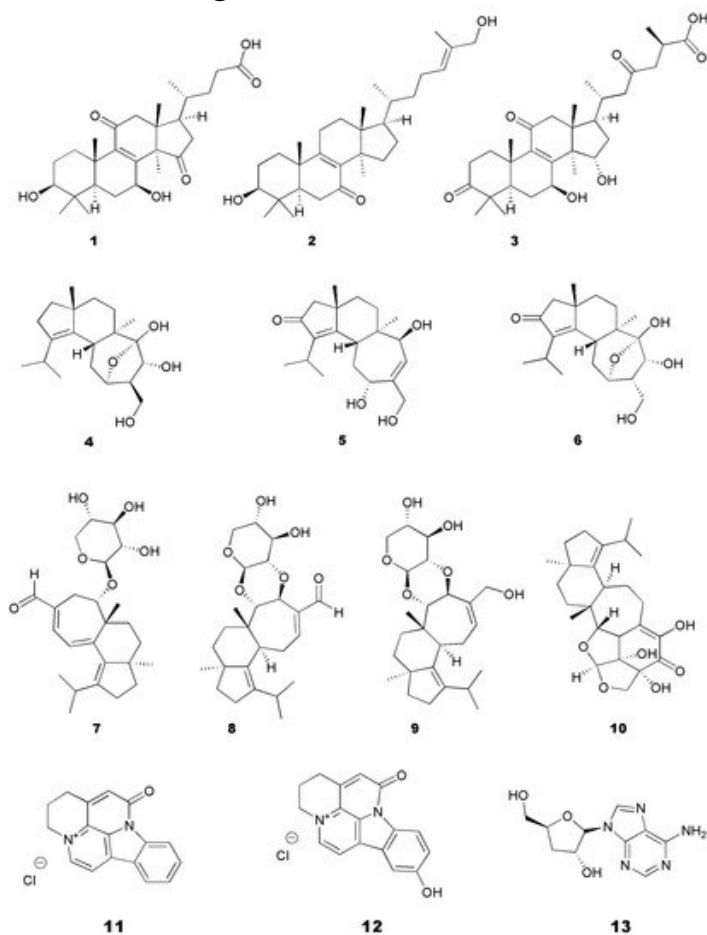


Figure 1. Examples of compounds isolated from fungi with potential to treat AD. These bioactive molecules belong to different classes: lanostane triterpenoids (1-3), polyoxygenated ciatanditerpenoids (4-9), sesterterpenoids (10), indole alkaloids (11 and 12), and purine nucleosides (13).

Several mushroom extracts and isolated compounds have been demonstrated to have anti-BACE1 and anti-A β potential. The A β peptide is formed during the cleavage of amyloid precursor protein by the BACE1. The A β peptides tend to interact with each other to form deposits that lead to the formation of amyloid plaques (also known as senile plaques), which are considered a hallmark of AD. Considering the inhibition of BACE1 and prevention of A β aggregation and A β cytotoxicity, species such as *Cordyceps militaris* (L.)Fr., *Ganoderma lucidum* (Curtis) P.Karst., *Hericium erinaceus* (Bull.) Pers. and *Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm. are the most representative. The fungus *C. militaris* is considered to be

one of the oldest sources of bioactive compounds. The first report on the isolation and characterization of *C. militaris* metabolites dates back to the 1950s and is related to the purine nucleoside cordycepin. The medicinal mushroom *G. lucidum* has been used in many countries to promote health. Wang et al. conducted a study to evaluate the potential effects of dietary supplementation with 0.3, 0.6, and 1.8% *G. lucidum* in mice prone to accelerated aging 8. Their results showed no significant differences in body weight, feeding habits, or locomotion between the treatment group and the control group (casein diet). However, a significant difference was observed in behavioral tests, as the supplemented group showed faster responses in avoidance tests. Significantly higher superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase activities, as well as lower A β accumulation, were found in the test groups, showing that *G. lucidum* could be an interesting source of anti-A β compounds. In addition, triterpenoids isolated from *G. lucidum* were found to reduce neuronal apoptosis by inhibiting the ROCK signaling pathway (regulates cell morphology, polarity, and cytoskeletal remodeling by regulating actin and cell migration) in a mouse model. The mushroom *Hericium erinaceus* (Bull.) Persoon (also known as lion's head or Yamabushitake), native to East Asia, is well known for its therapeutic properties, particularly neuroprotective and neuroregenerative properties, which are due to its ability to stimulate neurogenesis, antioxidant and anti-inflammatory functions. An important feature of *H. erinaceus* is that it contains compounds that can penetrate the blood-brain barrier and affect neuronal activity by increasing synaptic plasticity, preventing apoptosis, reducing the number of A β laminae, and inhibiting AChE and BACE1. These properties support its potential in the treatment of AD. Due to the limitations and side effects of existing treatments for AD, there is a need to find new and safe alternative treatments. The use of mushrooms, such as *H. erinaceus*, may prove to be a promising avenue in this context and requires further research to unlock its full potential as a neuroprotective and treatment for AD. At the University of Queensland (2023), a global community of scientists is actively researching the possibility of using mushrooms to improve neurogenesis and reduce the risk of developing neurodegenerative diseases, including AD. Laboratory tests have measured the neurotrophic effects of compounds isolated from *H. erinaceus* on cultured brain cells, and found that the active compounds promote neuronal projection by spreading and connecting with other neurons. Using high-resolution microscopy, the mushroom extract and its active components were found to significantly increase the size of growth cones, which are particularly important for brain cells to sense their environment and make new connections with other neurons in the brain. Recent research (2017) conducted at the University of Malaya in Kuala Lumpur, Malaysia, indicates the presence of bioactive compounds in edible and medical mushrooms (*H. erinaceus*, *Grifola frondose* (Dicks.) Gray, *C. militaris*, *G. lucidum*). Extracts from mushrooms, such as *G. lucidum*, contain compounds

that may have antioxidant properties and contribute to neuroprotection, that may have beneficial effects on brain health. In their paper, the authors discuss scientific findings on the possible benefits of mushroom consumption and the activity of bioactive components that may offer neuroprotective and cognitive benefits. Researchers have also investigated the use of secreted Heat shock protein 70 (secHsp70) to protect against the harmful effects of amyloid plaques (Researchers are investigating the possibility of using secreted Hsp70, derived from various sources, including mushrooms, for its neuroprotective role and potential in the treatment of various neurodegenerative diseases. Hsp70 can be secreted by mushrooms such as Shiitake (*L. edodes*), Lieska (*H. erinaceus*), *C. militaris*, and others. This protein has the ability to interact with amyloid peptides and prevent them from damaging neurons. At the University of Florida (2014), based on the *Drosophila* model, they are studying the possibility of passive immunotherapy in the context of AD. Passive immunotherapy is one of the most promising treatments because it aims to block A β peptides. In this context, mushrooms, particularly Shiitake mushrooms, are cited as promising in passive immunotherapy for AD. The use of two antibodies targeting different epitopes of A β peptides simultaneously has been shown to result in synergism and increased peptide blocking efficiency. This is an important step in the development of immunotherapies to treat AD. The production of antibodies and their use in this context are related to fungi (namely, fungal compounds), and information about antibodies is provided to understand the principle of passive immunotherapy for AD.

Conclusions.

1. Mushrooms are a source of pharmacologically diverse and interesting molecules that are produced by different species and parts of the body. They can be combined with additional therapeutic approaches such as anti-inflammatory or antioxidant therapy, which to play an important role in neurodegeneration.
2. Research is conducted on a global scale and various models are used to study possible mechanisms of mushroom action.
3. Mushrooms, in particular *Hericium erinaceus* (Bull.) Persoon, are a promising area of research in the field of neuroprotection and treatment of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. They confirm various aspects, including the stimulation of neurogenesis, antioxidant and anti-inflammatory properties, the ability to reduce the number of amyloid plaques, and the ability to penetrate the blood-brain barrier.

A NOVEL LIPID DROPLETS-SPECIFIC FLUORESCENCE BIO-PROBE WITH EXCELLENT PHOTOSTABILITY AND LARGE STOKES SHIFT FOR IMAGING IN LIVING CELLS AND ZEBRAFISH

Xiao-Qian Chen, Halstian Andrii

Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine

aggaalst@gmail.com

Recent studies have shown that the number, size, and composition of Lipid droplets (LDs) could be used as cancer markers. Hence, monitoring LDs is highly important to understand the biological properties of lipid droplets, and early diagnosis of some diseases, which is beneficial for protecting people's health.

The aim of the study. Development of a fluorescent biological probe specific for lipid droplets based on the ICT mechanism with large Stokes shifts and good photostability.

Material and methods of research. All the solvents, reagents and materials were obtained from commercial companies and used without other purification. Twice-distilled water was applied to all measurements and experiments. NMR spectra were examined from AVANCE III 400 MHz Digital NMR Spectrometer with TMS as an internal standard; Electronic absorption spectra were recorded on a LabTech UV Power spectrometer; Fluorescence spectra were obtained with a HITACHI F4600 fluorescence spectrophotometer; The fluorescence images of cells were obtained with Nikon A1MP confocal microscopy with a CCD camera; The pH measurements were implemented on a Mettler-Toledo Delta 320 pH meter; analysis was exhibited on silica gel plates and column chromatography was carried out over silica gel. Both TLC and silica gel were purchased from the Qingdao Ocean Chemicals.

Research results. Other than complex pH environment, intracellular microenvironments also contain numerous biologically relevant cations, anions, reactive sulfur species (RSS) and reactive oxygen species (ROS), which could affect the performance of fluorescent probe. The fluorescence intensity at 600 nm of the probe Cou-LDs (10 μ M) has no obvious change when the system was added different interfering species, which indicate the anti-interference performance of the probe Cou-LDs is excellent. These above results demonstrate that the probe Cou-LDs is stable in complex environments and which is beneficial for cell imaging.

Conclusions. In summary, a novel organic bio-probe Cou-LDs was designed and constructed for LDs cell imaging with much more hydrophobic and viscous environment compared to cytosol. The presence of diethylamino electron donating groups helps in shifting the intramolecular charge transfer bands to the red-wavelength regions. Further, the donor acceptor structural framework separated by the styryl bridge also yields a relatively significant Stokes shift. This ideal probe exhibited favorable merits including large Stokes shift (over 100 nm), good selectivity, low biological toxicity, and LDs-specificity. Furthermore, the bio-probe Cou-LDs could also marking LDs distribution in living zebrafish,

which may be suitable for studying some physiological processes. Further applications of this bio-probe for the investigation of the physiological processes are under progress.

ТІОСУЛЬФОЕСТЕРИ З ХІАЗОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ: ПЕРСПЕКТИВИ У СТВОРЕННІ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ

Микитюк С., Шах Ю., Монька Н., Василюк С., Лубенець В.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, e-mail: solomiia.r.mykytiuk@lpnu.ua

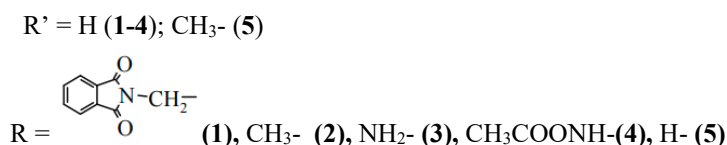
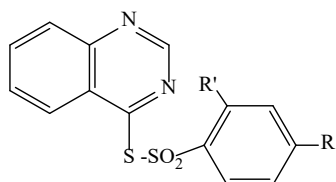
Цукровий діабет як хронічне захворювання неінфекційного характеру за темпами поширення в останні роки досягло рівня світової кризи. Ця хвороба на сучасному етапі розглядається як актуальна соціальна проблема, що набуває все більшого значення. З цього огляду перспективними є пошук та розробка нових ефективних препаратів для лікування діабету.

Мета дослідження Пошук *in silico* потенційних антидіабетичних субстанцій серед тіосульфоестерів з хіназоліновим фрагментом.

Матеріал і методи дослідження: Для проведення докінгових досліджень використано програмний пакет Small Molecule Drug Discovery компанії Schrödinger. Докінг проведений у програмі Glide. Білкові мішені отримані з RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

Результати дослідження. Молекулярний докінг з кожним роком привертає до себе все більше уваги як один з найінформативніших методів обчислювальної хімії. Оскільки база даних білкових структур з кожним роком стрімко збільшується, то використання докінгу для визначення рівня зв'язування ліганда з рецептором стає все достовірнішим. Попри те, що докінг не враховує адсорбцію лікарської сполуки, її метаболізм, виведення та токсичність, він є визначальним, оскільки фізіологічну реакцію викликає саме зв'язування ліганда з рецептором.

Як об'єкти досліджень для пошуку перспективних антидіабетичних субстанційми нами обрано тіосульфоестери з хіназоліновим фрагментом.



Докінгові дослідження проводили на білку сімейства PPAR- γ – 1fm6. (Peroxisomeproliferator-activatedreceptorgamma), який відомий як глітазон рецептор, що є ядерним рецептором типу II, який в організмі людини кодується геном PPARG. PPAR- γ бере участь у патології численних

захворювань, зокрема, ожиріння, діабету, атеросклерозу та раку. PPAR-γ агоністи використані у лікуванні гіперліпідемії і гіперглікемії.

Багато інсулін-чутливих препаратів (тіазолідиніони) використовуються під час лікування діабету цільової PPAR γ як засоби для зниження рівня глюкози у сироватці крові без збільшення секреції інсуліну підшлунковою залозою. Сьогодні досліджуються різні класи сполук, які активують PPAR- γ слабше, ніж тіазолідиніони (т. зв. “часткові агоністи PPAR-гамма”), оскільки є ймовірність, що вони будуть ефективними гіпоглікемічними засобами з меншою кількістю побічних ефектів.

Стандартним лігандом у наших дослідженнях використано препарат Троглітазон, оскільки молекула стандартного ліганду – препарат Троглітазон – утримується в активному сайті білка PPAR γ (код PDB – 1fm6) внаслідок утворення водневого зв’язку між атомом кисню карбонільної групи тіазолідинового фрагмента з атомом гідрогену амінокислотного залишку TYR 327 бокового ланцюга білка.

Порівняльним аналізом зв’язування досліджуваних сполук зі стандартним лігандом встановлено, що фрагмент хіназоліну імітує гідрофобне утримування 6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ілового фрагменту молекули Троглітазону у активній зоні білка PPAR γ (1fm6).

Результати підсумовуючої функції Gscore проведених докінгових досліджень

Name	Gscore	DockStore	LipophilicEv	PhobEnHB	Hbond	Electro	Sitemap	LowMW	Penalties	ExposPenal	RotPenal	EpikStatePe	Similarity	Activity
troglitazone	-9,7	-9,7	-7,6	-0,8	-0,7	-0,1	-0,7	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,5	-9,7
1	-9,7	-9,7	-8,1	-0,9	0,0	0,1	-0,9	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	1,0	-9,7
troglitazone	-9,4	-9,4	-7,6	-0,7	-0,4	-0,1	-0,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,7	-9,4
troglitazone	-8,7	-8,7	-6,3	-0,5	-0,9	-0,3	-0,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	-8,7
troglitazone	-8,5	-8,5	-6,5	-0,3	-0,7	-0,5	-0,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	-8,5
2	-6,7	-6,7	-5,4	-0,6	0,0	-0,4	-0,5	-0,5	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	-6,7
3	-6,2	-6,2	-4,1	-0,7	-0,6	0,0	-0,2	-0,4	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	-6,2
4	-5,5	-6,2	-4,3	-0,1	-0,2	-0,1	-0,8	-0,2	0,0	0,0	0,3	0,0	0,1	-5,5
5	-5,6	-6,2	-4,1	-0,6	0,0	0,0	-0,7	-0,5	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	-5,6

Результати проведеного скринінгу біологічної активності тіосульфоестерів з хіназоліновим фрагментом **1-5** за допомогою молекулярного докінгу свідчать про високу доцільність пошуку серед досліджуваних сполук нових антидіабетичних препаратів. Найперспективнішою у цьому плані досліджень може бути сполука-хіт – S-хіназолін-4-іл-4-((1,3-діксоізоіндолін-2-іл) метил) бензенсульфонотіоат **1**.

Висновки.

1. За допомогою молекулярного докінгу показана доцільність пошуку антидіабетичних препаратів серед хіназолінових тіосульфоестерів.

2. Встановлено, що фрагмент хіназоліну імітує гідрофобне утримування 6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ілового фрагмента молекули троглітазону в активній зоні білка PPAR γ (1fm6), а найкращий рівень зв'язування з активним сайтом білка PPAR γ проявив S-хіназолін-4-іл-4-((1,3-діксоізоіндолін-2-іл) метил) бензенсульфонотіоат.

МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ АКНЕ

Кознюк А.І., Лисенко Т.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, м. Київ, Україна, e-mail: t.lysenko@nmu.ua

Акне – це досить поширена дерматологічна проблема, яка виникає внаслідок застійних процесів у фолікулах волосяних цибулин на шкірі. Статистика свідчить, що акне представляє собою найпоширеніше захворювання шкіри обличчя серед осіб молодого віку, і зустрічається у до 85% юнаків та дівчат у віці від 12 до 20 років, з основним піком захворюваності на 16-річному віці. Крім того, акне стоїть за найчастішим виникненням рубців та інших неситуаційних дефектів шкіри обличчя. Основна причина акне пов'язана з роботою сальних залоз, що розташовані поруч з цими фолікулами. Нижче наведено найбільш розповсюджені причини виникнення акне:

Збільшена продукція себуму: збільшення обсягу сальних речовин або себуму, що виробляється сальними залозами, може призвести до забруднення фолікулів і утворення комедонів (чорних точок) або білих голівок.

Порушення екскреції себуму: іноді відбувається забруднене виведення себуму, що також може призвести до утворення комедонів.

Розмноження бактерій: бактерії *Propionibacterium acnes*, які нормально існують на шкірі, можуть розмножуватися в умовах, коли шкірний сітководний клапан стає забрудненим, сприяючи утворенню запалених припухлостей та пухирців.

Запалення: запалення є реакцією організму на забруднення і розмноження бактерій, що призводить до утворення папул і пустул.

Гормональні зміни: зміни в рівнях гормонів, особливо під час підліткового періоду, вагітності або прийому оральних контрацептивів, можуть впливати на сальні залози та збільшити ризик акне.

Генетичні фактори: схильність до акне може також мати генетичні корені.

Лікування акне може включати в себе використання топічних або системних препаратів, здоровий спосіб життя та дотримання правил гігієни шкіри.

Навіть при великих досягненнях у лікуванні акне, питання подальшого удосконалення терапії залишається нагальним [2].

Мета дослідження: дослідити методи лікування захворювання акне.

Матеріал і методи дослідження. Проведено огляд літературних джерел, використовуючи методи інформаційного пошуку та аналізу літературних даних, з метою дослідження методів лікування захворювання акне.

Результати дослідження. Ми проаналізували наукові дані, що стосуються різних форм косметичних продуктів та активних інгредієнтів, що входять до складу косметичних засобів для догляду за жирною шкірою. З цією метою вивчаються різноманітні косметичні форми, такі як гелі, креми, маски, скраби, лосьйони та тоніки.

Гелі нормалізують вироблення шкірного жиру, утримуючи водний баланс, і не викликають пересушування шкіри. Вони ефективно позбавляють від жирного блиску, утворюючи тонку захисну плівку на поверхні шкіри, яка може продовжити дію активних компонентів. Гелі мають привабливий зовнішній вигляд, легко наносяться і легко змиваються зі шкіри; через велику молекулярну масу гелеутворювальних речовин не проникають у глибину шкіри [1].

Асортимент лосьйонів для жирної шкіри більш різноманітний, ніж для сухої. Лосьйони, рекомендовані для жирної шкіри, включають речовини, які регулюють функцію сальних залоз, зменшують жирність шкіри і виявляють дезінфікуючу та антибактеріальну дію. Більшість рецептур лосьйонів для жирної шкіри включають витяжки з рослинної сировини, що надає їм помірну в'язучу дію.

Для лікування акне використовуються наступні активні компоненти: сірка, ретиноїди, пероксиди, антибіотичні засоби, екстракти рослин.

Новим та перспективним активним компонентом засобів для боротьби з акне є наночастинки металів, зокрема наночастинки срібла. Ефективність антимікробної дії наночастинок срібла порівнювали з хлоргексидином, відомим антисептиком, широко використовуваним у медичній практиці та лікарських косметичних засобах. Присутність хлоргексидину у середовищі у концентрації 5 мг/мл помірно пригнічувала ріст тестових штамів мікроорганізмів, тоді як наночастинки срібла проявляли виражену бактерицидну дію при концентрації 0,2 мг/мл [1].

Висновки.

1. В результаті літературного пошуку показано, що на теперішній час є багато засобів для лікування акне. Оптимальним варіантом косметичного продукту для догляду за жирною шкірою є гелі, які мають добру очищувальну дію, нормалізують виділення шкірного сала та не пересушують шкіру.

2. Оскільки до складу таких засобів обов'язково повинні входити компоненти, які володіють протимікробною дією, значний інтерес викликають наночастинки металів, зокрема срібла. Ці частинки відзначаються протимікробною активністю проти різноманітних бактерій та вірусів, і вони призводять до резистентності мікроорганізмів.

Список літератури

1. Білоус С.Б., Дибкова С.М., Резніченко Л.С. (2018). Дослідження з розробки косметичних засобів на основі наночастинок срібла, золота і міді.

2. Бойко А.О., Броснівська М.М., Івахнюк Т.В. (2017). Акне: мікробіологічні особливості перебігу. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, №4.*

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА СКЛАДУ ОПОЛІСКУВАЧА ДЛЯ ПОРОЖНИНИ РОТА З ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ХЛОРИДОМ

Пурій Х.А, Гриновець І.С

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Належний догляд за порожниною рота – це один з найвагоміших превентивних заходів, який дозволяє запобігти стоматологічним захворюванням різної етіології. Невідповідний догляд за зубами призводить до накопичення в ротовій порожнині бактерій, утворення бактеріальної плівки, унаслідок чого виникають захворювання м'яких тканин (афта, стоматит, гінгівіт, пародонтоз) та твердих тканин (пародонтит, карієс).

Ополіскувач – це рідка гігієнічна форма, ефективна складова з групи профілактичних засобів. У процесі полоскання відбувається механічне очищення поверхні зубів, у важкодоступних (інтрадентальних, міжзубних) проміжках, від залишків їжі, нальоту з ясен і зубоясенних кишень. У результаті регулярного полоскання попереджається розвиток патологічних процесів і покращується кровообіг у тканинах порожнини рота, а також освіжається подих.

Мета роботи. Розробка складу та технології ополіскувача для порожнини рота з цетилпіридинію хлоридом, який можна застосовувати для щоденного гігієнічного догляду з метою профілактики захворювань.

Матеріали і методи. Проведено огляд та аналіз науково-медичної літератури, використано методи інформаційного пошуку, зосереджено увагу на етіології та патогенезі захворювань порожнини рота, які можуть виникати внаслідок невідповідної гігієни. Досліджено особливості застосування рідких форм для ротової порожнини та експериментальні дослідження, які дозволяють стандартизувати готовий гігієнічний засіб.

Результати й обговорення. Раціональна гігієна порожнини рота з використанням засобів скерованої дії є одним з масових і найбільш ефективних методів профілактики у сучасній стоматології. Ополіскувач ротової порожнини відноситься до засобів особистої гігієни та являє собою водний розчин активних компонентів, що володіє відповідними профілактичними і лікувальними властивостями.

З цією метою опрацьовано та розроблено оптимальний склад ополіскувача на основі рідкої гігієнічної форми, який володіє вираженою антисептичною дією та містить компоненти у відповідній масо-об'ємній концентрації:

цетилпіридинію хлорид 0,1; натрію карбоксиметилцелюлоза 1,0; гліцерин 8,0; сахарин 0,1; ефірна олія м'яти 2кр; вода очищена до 100,0.

Висновки.

Аналіз інформативного матеріалу наукових джерел дозволив оцінити ризики недостатності чи відсутності щоденних гігієнічних заходів та розробити новий склад профілактичного засобу, опрацювати технологічну схему ополіскувача з цетилпіридинію хлоридом для застосування у порожнині рота.

БІОТЕХНОЛОГІЇ ЗАМІННИКІВ КРОВІ І ПЛАЗМИ: МЕТААНАЛІЗ ТА РЕВ'Ю

Шаповалова А.А., Галицька І.Є.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м.Київ, Україна, email: anastasiia.shapovalova18@gmail.com, galitsk90@gmail.com_

Незважаючи на постійне зростання потреби у крові для переливання, в усьому світі вона залишається дефіцитним і цінним ресурсом (Chaimae & Adil, 2020), що особливо актуально останнім часом у зв'язку з настанням епохи «гарячих» війн. Повідомляється, що станом на 2021 рік попит на кров у всьому світі становив 92 мільйони одиниць, тоді як регулярні донори крові складають лише 5% придатних для цього людей (Rezaei Kallaj, Abolghasemian, Moradi Pirbalouti, Sabk Ara, & Pourghader Chobar, 2021). Загалом 61% країн, включаючи Україну, мають дефіцит крові (Raykar et al., 2021). Вирішення гострої потреби у створенні масової індустрії замінників крові та плазми пропонують сучасні біотехнології.

До переваг замінників крові можна віднести те, що вони забезпечують повний транспорт кисню відразу після переливання; вони можуть зберігатися при кімнатній температурі протягом тривалого періоду часу (1-3 роки), на відміну від донорських матеріалів; сумісні з усіма групами крові; немає ризику передачі захворювань при переливанні. Основними причинами того, що вони не відповідають критеріям для схвалення є побічні ефекти та короткий період напіврозпаду (Halдар, Gupta, Chitranshi, Singh, & Sachan, 2019).

Мета дослідження: провести метааналіз і зробити ревію новітніх досліджень та клінічних результатів щодо біотехнології замінників крові та плазми.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось з використанням експериментальних та теоретичних статей щодо замінників крові та плазми, які опубліковані за останні 5 років, зокрема у журналах Applied and Environmental Microbiology та Reports of Biochemistry and Molecular Biology, користуючись методами логіки та системного аналізу.

Результати дослідження. Ранні дослідження стосувались в основному замінників крові на основі перфторвуглецю, проте клінічні випробування цих продуктів не дали позитивних результатів (Khan, Singh, & Friedman, 2020). Водночас більш перспективними та наразі схваленими для клінічних застосувань вважаються замінники крові на основі гемоглобіну (Chen, Yang, & Liu, 2023). Гемоглобін для таких кровозамінників вдається отримувати біотехнологічним способом. Довгий час як біологічного продуцента використовували *Escherichia coli* BL21(DE3), при культивуванні за температури 36,5°C впродовж 30 год. у середовищі що містить 0,2% дріжджового екстракту та 2 мкг/мл тетрацикліну, із подальшим кислотним підживленням (5 М фосфорною кислотою та фосфатними солями) та підживленням глюкозою; за даних умов вихід продукту становив 11,92 г/л (Smith, Gutierrez, Guerrero, Brewer, & Henderson, 2011). Проте недавні публікації зазначають що необхідним є обмеження використання *Escherichia coli* через потенційний ризик ендотоксинів. Натомість пропонують як альтернативу *Corynebacterium glutamicum* ATCC 13,032 (Wang et al., 2023) та *Saccharomyces cerevisiae* CEN.PK2-1C (Xue, et al., 2022), з огляду на те що вони мають статус GRAS (Generally Recognized As Safe – загально визнано безпечним).

В клінічній практиці поряд з переливанням крові використовується переливання плазми, тому розробка технологій отримання замінників плазми широко досліджується. Найбільш поширені у використанні, як замінники плазми, декстрини та гідроксиетилкрохмаль (Jumma Kareem & Abdul Sattar Salman, 2019).

Зокрема, в біотехнологіях використовуються декстрини, полісахариди, що виробляються молочнокислими бактеріями, зокрема представниками *Lactobacillus gasseri* (LV1). Культивування штаму-продуцента декстрану найчастіше здійснюють за таких біотехнологічних параметрів: температура – 37 °C, час культивування – 24 годин, рН 7,0, об'єм інокуляту – 2% концентрація сахарози – 15%, аеробні умови, у ферментерах об'ємом 60 м³ з використанням середовища з низьким вмістом азоту, але високим вмістом вуглеводів. Максимальний вихід цільового продукту – 580 мг/100 мл. Середня молекулярна маса отриманих декстранів буде змінюватися в залежності від використовуваного штаму (Jumma Kareem & Abdul Sattar Salman, 2019).

Наразі найбільш широко використовуються два транс розчини: 6% розчин із середньою молекулярною масою (ММ) 70 000 (декстран 70) та 10% розчин із середньою ММ 40 000 (декстран 40, низькомолекулярний декстран). Декстрини є ефективними розширювачами об'єму плазми з ефективністю, що дорівнює або перевищує рівень альбуміну. Їх можна ефективно виробляти у великих кількостях і зберігати протягом багатьох років при кімнатній температурі або у порошкоподібному стані у вигляді розчину (Jumma Kareem & Abdul Sattar Salman, 2019). Добре досліджено на предмет ефективності як засобу для розширення об'єму плазми гідроксиетилкрохмаль (ГЕК), який має відносно невеликі побічні ефекти.

ГЕК (6% сольовий розчин) збільшує об'єм плазми в 1,7-2,3 раза від початкового об'єму (Hempel, 2019). Найбільш відомим компаніями, які займаються створенням крово- та плазмозамінників є Hbo2 Therapeutics, Hemarina, Kalocyte, NuvOx Pharma, Membio (Scispot, 2022). Дослідження Data Bridge прогнозує що ринок штучних кровозамінників, який у 2021 році становив 5,6 мільярда доларів США, до 2029 року досягне 24,08 мільярда доларів США (Data Bridge Market Research, 2022).

Висновки.

1. Гострий дефіцит замінників крові може бути компенсований використанням біотехнологій, які дозволяють в масових кількостях продукувати замінники крові та плазми з важливими перевагами перед живою кров'ю.

2. У світі проводяться інтенсивні наукові дослідження для отримання повноцінних замінників крові та плазми, склад яких можна коригувати в умовах персональної медицини. Кількість публікацій за останні 5 років зросла в 1,5 раза.

Подяка. Автори висловлюють особливу подяку професору кафедри промислової біотехнології та біофармації КПІ ім. Ігоря Сікорського Григорію Сергійовичу Литвинову за цінні поради та корисні консультації при роботі над даними тезами.

Список літератури

Chaimae M., Adil B. (2020) Blood collection supply chain management: A critical review and future perspective. *IEEE 6th International Conference on Optimization and Applications (ICOA)*, 1-7. doi: 10.1109/ICOA49421.2020.9094514

Chen, L., Yang, Z. & Liu, H. (2023). Hemoglobin-based oxygen carriers: Where are we now in 2023? *Medicina*, 59(2), 396, doi: 10.3390/medicina59020396

Data Bridge Market Research. (2022). Global Artificial Blood Substitutes Market. Retrieved from <https://www.databridgemarketresearch.com/>

Haldar R., Gupta D., & Sachan S. (2019). Artificial blood: a futuristic dimension of modern day transfusion sciences. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 17(1), 11-16. doi: 10.2174/1871525717666190617120045.

Hempel G. (2019). *Methods of therapeutic drug monitoring including pharmacogenetics* (2nd ed.). Publisher: Elsevier Science.

Jumma Kareem A, Abdul Sattar Salman J.(2019). Production of dextran from locally Lactobacillus Spp. Isolates. *Rep Biochem Mol Biol*, 8(3), 287 - 300. Retrieved from <https://rbmb.net/>

Kallaj M.R., Abolghasemian M., Chobar A.P. (2021). Vehicle routing problem in relief supply under a crisis condition considering blood types. *Mathematical Problems in Engineering*, 1–10. doi:10.1155/2021/7217182.

Khan F., Singh K. Friedman, M.T. (2020). Artificial blood: The history and current perspectives of blood substitutes. *Discoveries*, 8(1). doi: 10.15190/d.2020.1

- Raykar N.P., Makin J., Khajanchi M., Olayo B., Valencia A.M., Roy N.,...Rudd K. (2021). Assessing the global burden of hemorrhage: The global blood supply, deficits, and potential solutions. *SAGE Open Medicine*, 9. doi:10.1177/20503121211054995
- Scispot. (2022). 5 innovative artificial blood substitute companies in the world. Retrieved from <https://www.scispot.com/>
- Smith B. J. Z. , Gutierrez P., & Henderson D.P. (2011). Development of a method to produce hemoglobin in a bioreactor culture of escherichia coli BL21(DE3) transformed with a plasmid containing plesiomonas shigelloides heme transport genes and modified human hemoglobin genes. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(18), 6703–6705, doi:10.1128/aem.05712-11
- Wang M., Shi Z., Gao N., Zhou Y., Ni X., Chen J, Sun J. (2023). Sustainable and high-level microbial production of plant hemoglobin in *Corynebacterium glutamicum*. *Biotechnology for biofuels and Bioproducts*, 16(11). doi: 10.1186/s13068-023-02337-9
- Xue J., Zhou J., & Zhao X. (2022). Systematic engineering of *saccharomyces cerevisiae* for efficient synthesis of hemoglobins and myoglobins. *Bioresource Technology*, 370(3). doi 10.1016/j.biortech.2022.128556

РОЗРОБКА СКЛАДУ БАЛЬЗАМУ ДЛЯ ГУБ З МЕТОЮ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Краснобаєва М.В., Костирко О.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, м. Київ, Україна, e-mail: o.kostyrko@nmu.ua

Герпетична інфекція є однією з найпоширеніших вірусних інфекцій у світі. За даними ВООЗ захворювання, викликані вірусом простого герпесу, посідають друге місце після грипу та ГРВІ у рейтингу захворюваності та смертності від вірусних інфекцій. Вірусами простого герпесу інфіковано 90% населення планети. Близько 33 % інфікованих вірусом простого герпесу страждають також і на генітальний герпес [1].

На теперішній час відомо 8 герпетичних вірусів, які патогенні для людини, 2 типи вірусу простого герпесу (HSV"1, HSV"2), вірус вітряної віспи і оперізувального герпесу (VZV або HHV"3), вірус Епштейн-Барра, що викликає інфекційний мононуклеоз (EBV або HHV"4), цитомегаловірус (CMV або HHV"5), HHV"6, HHV"7, HHV"8 [2].

Лікування герпетичної інфекції включає застосування противірусних препаратів, які найчастіше представлені у вигляді кремів. Препарати групи ацикловіру (ацикловір, валацикловір, фамцикловір) у місцевому або оральному застосуванні є одними з найбільш поширених і відомих противірусних засобів для лікування герпетичної інфекції [3]. Проте застосування ацикловіру також супроводжується певними обмеженнями та

недоліками, такими як розвиток резистентності до ацикловіру, неефективність при застосуванні на пізніх стадіях інфекції, можливі побічні ефекти.

Мета дослідження: метою дослідження було розробити склад бальзаму для губ для лікування герпетичної інфекції, який мав би такі переваги перед традиційними засобами, як полегшення застосування та покращення ефективності лікування.

Матеріали і методи дослідження. Для обґрунтування складу та технології косметичного засобу використано методи інформаційного пошуку, аналізу літературних даних та технологічних досліджень. Для вибору активного компонента було проведено дослідження стабільності. Дослідження стабільності проводили за умов прискореного старіння, тобто при температурі 40°C. Експеримент тривав 30 діб, що є еквівалентним 12 місяцям природного зберігання. Зразки відбирали через кожні 4 доби протягом 1 місяця.

Результати дослідження. При виготовленні лікарського засобу для нанесення на губи було обрано форму бальзаму у вигляді олівця. Дана форма м'якого лікарського засобу є інноваційною, оскільки на сучасному фармацевтичному ринку України засоби проти герпесу представлені, в основному, у вигляді кремів та мазей.

Було вивчено 3 склади бальзаму, які відрізняються складом та концентрацією допоміжних компонентів. У результаті досліджень було встановлено, що бальзам, зі складом, до якого входили віск бджолиний у концентрації 3,0 г, олія оливкова у концентрації 5,0 г, олія кокосова у концентрації 1,0 г та декспантенол 0,5 г за органолептичними показниками проявляє кращі характеристики.

Також було проведено вивчення активних інгредієнтів, які містять срібло, для використання у виготовленні бальзаму з антигерпетичними властивостями. Для порівняння було обрано активний компонент, що міститиме Аргентум у йонній формі (Ag^+) – цитрат срібла, та компонент, що міститиме Аргентум у відновленій формі (Ag^0) – наночастки срібла. Для вибору активного компонента було проведено дослідження стабільності.

Результати дослідження на стабільність для препарату з цитратом срібла за умов прискореного старіння показали прогнозовані стабільні показники протягом 30 діб зберігання при 40°C.

На противагу наночастки срібла зазнали часткової агрегації та дестабілізації. Стабільність наночасток визначали вимірюванням їх розміру та встановленням дзета-потенціалу. При порівнянні даних вимірів наночасток до та після зберігання, було встановлено, що відбувається збільшення розміру частинок на 15 %. Також після зберігання дзета-потенціал наночасток підвищився на 7 %.

Висновки.

1. Обрано оптимальну форму для антивірусного засобу проти герпесу на основі органолептичних оцінок - це бальзам для губ. Використання цієї нової форми полегшить застосування та підвищить ефективність лікування,

що може сприяти полегшенню життя пацієнтів і зменшенню ризику рецидивів герпетичних виразок.

2. Шляхом технологічних досліджень було визначено склад для антигерпетичного бальзаму з кращими органолептичними показниками. До складу бальзаму увійшли віск бджолиний, олія кокосова та олія оливкова.

3. Оптимальний активний компонент із групи АФІ на основі срібла визначено шляхом дослідження їх стабільності – цитрат срібла. Цей активний компонент забезпечує високу противірусну дію, але при цьому має низьку токсичність для організму людини, а також стабільний при зберіганні.

4. Створений бальзам спрямований на розширення асортименту засобів для догляду за губами, особливо для лікування при герпетичних проявах. Він має противірусну дію на шкіру губ та підвищує її захисні властивості.

Список літератури

3. Бондаренко Г.М., Щербакова Ю.В., Нікітенко І.М., Губенко Т.В. (2011). Комплексне лікування генітального герпесу. *Дерматологія та венерологія, №1 (51), 69-75.*

4. Крючко Т.О., Кінаш Ю.М. (2006). Актуальні питання лікування герпетичної інфекції у дітей. *Перинатологія і педиатрія, №3 (27), 60-63.*

5. Татарчук, Т., Коньков, Д., Анфілова, М., Зайченко, Г., Адамчук, Н., & Байда, Л. (2023). Сучасні аспекти епідеміології, діагностики та лікування генітального герпесу на прекоцепційному етапі та під час вагітності (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки, №3, 73–82*

ХАРАКТЕРИСТИКА БІОДОСТУПНОСТІ СРІБЛОВМІСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Ярошинський К.В., Костирко О.О.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, м Київ, Україна, e-mail: o.kostyrko@nmu.ua

Срібло здавна використовується в медицині, а у наш час цей метал знову набуває популярності завдяки своїм антибактеріальним, антифунгальним та антивірусним властивостям і можливості використання в лікуванні широкого спектру захворювань.

З виникненням антибіотиків і сульфаніламідів інтерес до срібла як лікарського засобу трохи зменшився. Проте зростаюча кількість випадків алергічних ускладнень, фармакотоксичних ефектів, розвиток імунодепресивних станів, дисбактеріозу та грибкових інфекцій після тривалого застосування хіміотерапії, а також появи антибіотикостійких мікроорганізмів, сприяли відновленню інтересу до дослідження і розробки нових антимікробних засобів, включаючи наноматеріали, зокрема ті, що містять срібло [4].

Срібло входить до складу багатьох медичних препаратів у вигляді солей (органічних та неорганічних), наночастинок, аміаквмісних комплексів та у інших формах.

Мета дослідження: вивчити біодоступність препаратів з різними формами срібла, а також залежність цього показника від різних факторів.

Матеріал і методи дослідження. Проведено огляд літературних джерел, використовуючи методи інформаційного пошуку та аналізу літературних даних, з метою аналізу характеристик срібловмісних діючих фармацевтичних інгредієнтів та вивчення їх біодоступності.

Результати дослідження. У результаті аналізу літературних даних щодо використання різних форм срібла в медицині та аналізу ринку України щодо доступності препаратів з різними формами срібла було встановлено, що більшість препаратів відноситься до категорії гомеопатичних, лікувальної косметики або БАДів. У зв'язку з цим показники фармакокінетики, зокрема показник біодоступності, мало вивчався виробниками.

Так, в Україні на сьогодні не має жодного зареєстрованого лікарського препарату, який би містив наночастки срібла. Проте, існують патентовані м'які лікарські форми, які містять тіотриазолін, метилурацил або синтоміцин із наночастками срібла у концентрації від 0,015% до 0,085%. Також відома фармацевтична композиція у формі гелю, яка містить наночастки срібла та глюкозамін [1].

Встановлено, що органічні солі срібла, наприклад цитрат срібла, мають вищий показник біодоступності, ніж неорганічні солі срібла, наприклад нітрат срібла. Біодоступність наночастинок срібла значною мірою залежить від розміру та форми. Таким чином, зі зменшенням розміру частинок їх біодоступність зростає. Це пояснюється тим, що більш дрібні частинки легше проникають у тканини та клітини організму.

Нанорозмірні засоби доставки можуть підвищити ефективність лікування і біодоступність, а також знизити небажані побічні реакції, пов'язані із наявними лікарськими засобами, стимулюючи таким чином подальше дослідження нових біологічно активних сполук, які раніше були малодослідженими або не використовувались у терапії через їх низьку біодоступність чи через побічну дію [2].

Значну роль має шлях введення препарату. Так при оральному застосуванні цитрат срібла може мати вищу біодоступність порівняно з іншими формами срібла, такими як колоїдне срібло. Він може бути краще засвоєний через шлунково-кишковий тракт. На противагу, при оральному застосуванні нітрату срібла його біодоступність може бути невеликою, оскільки частина сполуки може бути не засвоєна [3]. Важливо також враховувати, що нітрат срібла, особливо у великих дозах, може бути токсичним для організму.

Висновки.

1. Шляхом порівняння було встановлено, що препарати, які містять неорганічні солі срібла мають найнижчий показник біодоступності серед різних форм срібла, які використовуються у медичних засобах, і як наслідок будуть мати меншу ефективність у порівнянні з препаратами з

наночастками срібла (біодоступність буде залежати від розміру) та органічними солями срібла.

2. Враховуючи ці фактори при розробці нових препаратів і виборі способу їх виробництва, можна досягти більшої ефективності і безпеки лікування срібловмісними засобами. Таким чином, подальші дослідження в цьому напрямку дуже важливі для розвитку сучасної медицини.

Список літератури.

1. Бутко Я.О., Паутіна О.І. (2018). Перспективи використання нанотехнологій при розробці ранозагоювальних препаратів місцевої дії. *Науково-практичні засади загально-інженерної підготовки фахівців фармації : збірник наукових праць I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції* (49-53). Харків.

2. Ванько Р.С., Конечна Р.Т. (2020). Наносрібло у доставці лікарських речовин. Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині. *Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю* (17-18). Харків.

3. Полова Ж.М, Долайчук О.П., Саханда І.В. (2015). Вивчення токсикологічних властивостей цитрату срібла як активного фармацевтичного інгредієнта. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика, №24*, 290-295.

4. Савченко Д.С. (2012). Дослідження протимікробних властивостей нанокмозиту «високодисперсного кремнезему- кластерів срібла», препарату «силікс» і срібла нітрату. *Запорожский медицинский журнал, №4* (73), 124-128.

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ БІОТЕСТУВАННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ніязова А.Ю.¹, Стрілець О.П.¹, Стрельников Л.С.¹, Куценко С.А.¹, Ольховська А.Б.³, Грубник І.М.²

Національний технічний університет «ХПІ», ¹кафедра органічного синтезу та фармацевтичних технологій, ²кафедра загальної фармації, ³кафедра організації та управління охороною здоров'я і соціальної медицини, м. Харків, Україна,

e-mail: oksanastr1970@gmail.com

Для проведення біотестування і аналізу нових лікарських, косметичних засобів і сировини для їх виготовлення можливо використання в якості тест-організмів вільноживучих найпростіших (*Protozoa*). Найпростіші є затребуваними тест-об'єктами, причому провідне місце займають інфузорії: *Paramecium caudatum*, *Tetrachymena pyriformis*, *Spirostomum ambiguum*, *Stylonychia mytilus*. Біотестування із використанням культур інфузорій має

ряд переваг і успішно застосовується в самих різних областях: біотехнології, медицині, фармації, ветеринарії, екотоксикології і ін. Вибір парамецій як живої моделі для дослідження біологічної активності і токсичності лікарських засобів обумовлений тим, що вони поєднують у собі морфологічні ознаки клітини і реакцію самостійного організму на зовнішнє середовище. Так як парамеції є еукаріотами, норма їх реакції на зовнішні впливи може бути співвіднесена із нормою реакції людини. Важливе значення використання інфузорій *Paramecium caudatum* як тест-організму має можливість отримання стандартизованого біотесту, простота культивування в лабораторних умовах, висока відтворюваність результатів, можливість проводити експерименти в будь-який час року і отримувати результати в короткий термін.

Мета дослідження: вивчення протективної дії гелю для профілактики стоматологічних захворювань методом біотестування із використанням інфузорій *Paramecium caudatum* як тест-організмів.

Матеріали і методи дослідження. В якості об'єкта дослідження використовували новий лікарський засіб у формі гелю для профілактики стоматологічних захворювань. Вивчення протективної дії проводили методом біотестування із використанням тест-організму інфузорії *Paramecium caudatum*. Біологічний об'єкт – інфузорії знаходилися у поживному середовищі Лозина-Лозинського при рН 6,2-7,8 і температурі 20-26 °С, для живлення *Paramecium caudatum* використовували дріжджі *Rhodotorula gracilis*. При вивченні протективної дії гелю оцінювали його вплив на тривалість періоду активності *Paramecium caudatum* в середовищі із додаванням токсикантів – 1% розчину водню перекису і 14% спирту етилового. Під мікроскопом аналізували стан парамецій і час збереження рухової активності від моменту додавання токсиканта до їх зупинки (контрольна група), і рухову активність парамецій із токсикантами при додаванні зразків гелю (досліджувана група).

Результати дослідження. Проведені дослідження із вивчення протективної активності нової м'якої лікарської форми показали, що гель у порівнянні із контрольними пробами істотно продовжував період збереження рухової активності *Paramecium caudatum* у присутності клітинних токсикантів (1% розчин водню перекису і 14% спирту етилового). Так, при додаванні до культури *Paramecium caudatum* токсикантів рухова активність парамецій склала 5 хв 30 сек (1% розчин водню перекису) і 2 хв 21 сек (14% розчин спирту етилового). При додаванні до *Paramecium caudatum* з токсикантами випробовуваних зразків гелю, спостерігали, що збереження рухової активності значно подовжувалося до 10 хв 05 сек і 7 хв 40 сек відповідно.

Висновки.

Експериментально встановлено, що під дією стоматологічного гелю тривалість життя парамецій збільшилася у 2-3 рази, що підтверджує наявність протективної активності гелю і є перспективним для подальших досліджень із розробки нового лікарського засобу.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ СЕЛЕНО(МЕРКУРІЙ) ГАЛОГЕНОВМІСНИХ ПОХІДНИХ БЕНЗОТІАЗОЛУ

Галега О.В.¹, Повідайчик М.В.¹, Комаровська-Порохнявець О.З.², Онисько М.Ю.¹

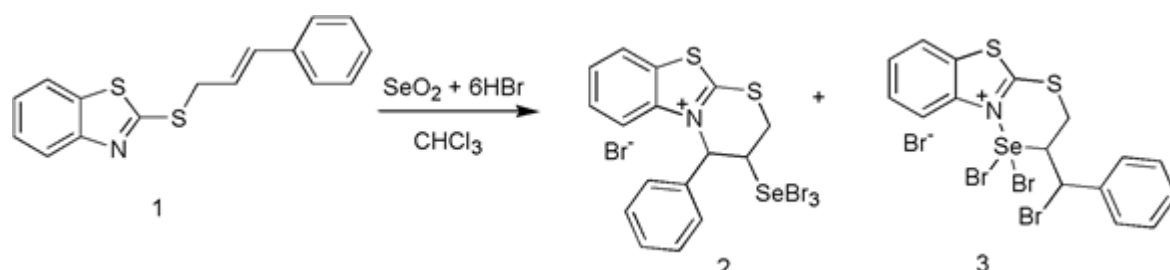
¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, e-mail: kaf-chemorg@uzhnu.edu.ua

²Національний університет «Львівська політехніка», 79013, м. Львів, e-mail: tbsfb.dept@lpnu.ua

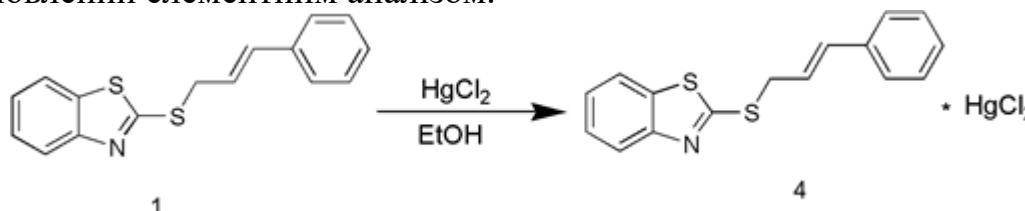
Бензотіазол та його конденсовані й гібридні похідні проявляють протиракову, антимікробну, антиоксидантну активність. Одним із шляхів синтезу конденсованих гетероциклів на основі бензотіазолу є реакції електрофільної гетероциклізації його S-алкенильних похідних під дією галогеновмісних електрофільних реагентів.

Метою даної роботи є дослідження напрямку селено- та меркурій-індукованої циклізації 2-цинамілтіобензотіазолу та перспектива використання селено- та меркурій-вмісних похідних бензотіазолу як бактерицидних та фунгіцидних засобів

Реакцію 2-цинамілтіобензотіазолу **1** з діоксидом селену в бромоводневій кислоті проводили в середовищі хлороформу. Встановлено, що після 6-ти годинного перемішування реагентів за кімнатної температури відбувається нерегіоселективна селеноіндукована циклізація 2-цинамілтіобензотіазолу, яка приводить до утворення суміші селеновмісних регіоізомерів - **2, 3**.



Натомість, при дії на 2-цинамілтіобензотіазол **1** меркурій (II) хлориду в етанолі циклізація не відбувається, а утворюється комплекс **4**, склад якого встановлений елементним аналізом.



Експериментально визначена фунгібактерицидна активність суміші **2,3** та комплексу **4**. Слід відмітити низькі МІК, МБК і МФК комплексу **4** по відношенню до *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida tenuis*, а суміші селеновмісних бензотіазолів **2, 3** до *Candida tenuis*.

ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА КОМБІНОВАНОГО ФІТОПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ РОЗЛАДІВ

Крищик О.В., Шевченко О.Д.

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», кафедра фармації та технології органічних речовин, м. Дніпро, Україна, e-mail: oxanakp15@gmail.com

Нейродегенеративні розлади вражають мільйони людей у всьому світі. Відомо, що найбільшим фактором ризику розвитку нейродегенеративних розладів, особливо хвороби Альцгеймера або Паркінсона, є збільшення віку. За останнє століття темпи зростання населення у віці 65 років і старше в промислово розвинених країнах значно перевищили темпи зростання населення в цілому. Таким чином, можна передбачити, що протягом наступних поколінь частка людей літнього віку подвоїться, а разом з цим, можливо, і частка людей, які страждають на нейродегенеративні розлади. Це викликає дедалі більше занепокоєння в медичному співтоваристві та серед законодавців, оскільки можна легко передбачити збільшення емоційного, фізичного та фінансового тягара для пацієнтів та осіб, які доглядають за ними.

Нейродегенеративні захворювання – це велика група неврологічних розладів з гетерогенними клінічними та патологічними проявами, що впливають на певні підмножини нейронів у конкретних функціональних анатомічних системах; вони виникають з невідомих причин і прогресують невпинно.

Хоча в даний час існує кілька лікарських засобів, схвалених для лікування нейродегенеративних розладів, переважна більшість з них допомагає лише при супутніх симптомах, крім того, їх постійне застосування часто пов'язане з виснажливими побічними ефектами, і жоден з відомих лікарських засобів не зупиняє прогресування дегенеративного процесу. Відсутність патогенез-орієнтованої терапії в першу чергу пов'язана з обмежувальними ефектами гематоенцефалічного бар'єру, який утримує близько 99% усіх «чужорідних речовин» поза мозком

Використання фітотерапії є перспективним підходом для лікування нейродегенеративних розладів завдяки протизапальній, антиоксидантній та антихолінестеразній активності фітокомпонентів.

Мета дослідження: оцінка ймовірної біологічної активності продуктів вторинного метаболізму *Paeonia suffruticosa* Andrews, *Angelica dahurica* Bentham et Hooker f. (*Angelica dahurica* Bentham et Hooker f.), *Bupleurum chinense* DC. і *Bupleurum scorzonerifolium* Willd та розробка комбінованого лікарського препарату для лікування нейродегенеративних розладів.

Матеріали і методи дослідження. Виконання даного наукового дослідження проводилося за допомогою *in silico* ресурсів.

Результати дослідження. В результаті проведеного прогнозування за допомогою програми PASS встановлено, що сполуки лікарської рослини сировини (ЛРС) *Paeonia suffruticosa* Andrews – Cortex Moutan – паеоніфлорин, *Bupleurum chinense* та *Bupleurum scorzonerifolium* – сайкосапонін С, сайкосапонін В₂ мають протизапальну активність. Сайкосапоніни А, С, D, В₂ *Bupleurum chinense* та *Bupleurum scorzonerifolium* з високою вирогідністю можуть використовуватися для лікування деменції. Сполуки ЛРС *Paeonia suffruticosa* Andrews – Cortex Moutan – паеонол, паеозид, *Angelicae dahuricae* – імператорин, скополетін є агоністами цілісності мембран.

За результатами розрахунку LD₅₀ для внутрішньовенного способу введення найбільш токсичним виявився сайкосапонін D *Bupleurum chinense* та *Bupleurum scorzonerifolium*, найменш токсичним – паеозид *Paeonia suffruticosa* Andrews – Cortex Moutan. Оксипевцеданин *Angelicae dahuricae* є найбільш токсичним при пероральному застосуванні, найменш токсичним виявився паеозид – сполука *Paeonia suffruticosa* Andrews – Cortex Moutan. Розрахунок критеріїв Ліпінського проведено за допомогою програми *Molinspiration*. Цілком відповідають критеріям Ліпінського паеонол, паеозид, оксипевцеданин.

Дослідження SwissADME підтвердило, що отримані сполуки мають терапевтичний потенціал для подальшої розробки ліків.

На основі аналізу літературних даних і проведеного прогнозування біологічної активності нами було запропоновано склад комбінованого фітопрепарату у капсулах, який включає екстракти ліофілізованого комбінованого екстракту 1:1:1 кори кореню піону (*Moutan Radicis Cortex*), кореню дудника даурського (*Angelicae Dahuricae Radix*) та кореню володушки (*Bupleuri Radix*). Маса, яка міститься у капсулі містить терапевтичні кількості відповідних екстрактів і є сумішшю порошків. Маса, що заповнює капсули, додатково містить допоміжні речовини при наступному співвідношенні компонентів (мас.,%): рослинні екстракти – 57,14 %; допоміжні речовини – інше. Як допоміжні речовини препарат містить фізіологічно нейтральний наповнювач – крохмаль переджелатинізований, мікрокристалічну целюлозу, дезінтегрант (розпушувач) – аеросил, антифрикційну речовину – стеарат магнію.

Висновки.

1. Проведені дослідження з прогнозування біологічної активності діючих речовин *Paeonia suffruticosa* Andrews, *Angelica dahurica* Bentham et Hooker f. (*Angelica dahurica* Bentham et Hooker f.), *Bupleurum chinense* DC. і *Bupleurum scorzonerifolium* Willd за допомогою *in silico* ресурсів підтверджують їхній фармакологічний потенціал у лікуванні нейродегенеративних розладів.

2. На основі виконаних досліджень розроблена технологічна схема виробництва комбінованого фітопрепарату у капсулах для лікування нейродегенеративних розладів.

ПРОФІЛАКТИКА І ТЕРАПІЯ ОНКОЗАХВОРЮВАНЬ ВІРУСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

Журомський Є.О.², Головач В.В.¹

¹ Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», факультет біотехнології і біотехніки, кафедра біотехніки та інженерії

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», факультет біотехнології і біотехніки, кафедра промислової біотехнології та біофармації

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я онкозахворювання – одна з причин скорочення тривалості життя. Онковіруси причетні до 12-15% від усіх ракових захворювань людей. Велика частина населення світу є носіями принаймні одного з онковірусів, але лише у невеликої частини цих людей розвивається рак. Взаємодія між хазяїном і вірусними факторами є складним процесом, який разом створює мікросередовище, сприятливе для канцерогенезу. У цьому огляді будуть розглянуті онкогенні шляхи встановлених онковірусів людини. На даний момент існує сім визнаних онковірусів людини, серед яких вірус Епштейна – Барр, вірус папіломи людини, віруси гепатиту В і С, Т-лімфотропний вірус людини, герпесвірус людини 8-го типу і поліомавірус клітин Меркеля. Також будуть згадані доступні та нові методи профілактики та лікування вищеперерахованих онковірусів.

Усе більшої актуальності набувають методи профілактики та лікування з використанням біотехнологічних продуктів – генної терапії, профілактичних і терапевтичних вакцин.

Мета дослідження: виконати метааналіз і рев'ю щодо профілактики ракових захворювань та терапії онкозахворювань з використанням біотехнологічних продуктів.

Матеріали і методи дослідження. Для проведення метааналізу і створення рев'ю використовувались дані наукової літератури та досліджень щодо використання біотехнологічних підходів у профілактиці та лікуванні онкологічних захворювань. Також було розглянуто застосування імунологічних і онковірусологічних концептів, які є ключовими для розвитку стратегій лікування раку.

Результати дослідження. Розглянуто сучасні аспекти імуноонкології та онковірусології, які є ключовими для розвитку стратегій лікування ракових захворювань.

Імунотерапія онкозахворювань.

Імунотерапія є потенційно ефективним способом лікування онковірусів людини. На даний момент існує сім загальноприйнятих онковірусів людини, включаючи вірус Епштейна – Барр, Т-лімфотропний вірус людини, віруси

гепатиту В і С, вірус папіломи людини, герпесвірус людини 8-го типу, поліомавірус клітин Меркеля.

Більшість з цих вірусів є ДНК-вірусами, окрім вірусу гепатиту С, який є РНК-вмісним вірусом та Т-лімфотропного вірусу людини, який є ретровірусом.

Імунотерапевтичне лікування раку діє по-різному: одні стимулюють імунну систему організму в цілому, тоді як інші допомагають імунній системі спеціально націлюватися на ракові клітини.

Для імунотерапії раку використовуються онколітичні віруси – нативні або рекомбінантні віруси, які вбивають ракові клітини. Ці віруси спричиняють загибель ракових клітин наприкінці циклів реплікації шляхом лізису або активації протипухлинної імунної відповіді, тим самим зводячи до мінімуму пошкодження нормальних тканин. До таких вірусів відносяться: парвовіруси, вірус міксоми, реовірус, вірус хвороби Ньюкасла, вірус долини Сенека, поліовірус, вірус кору, вірус коров'ячої віспи, аденовірус, вірус простого герпесу і вірус везикулярного стоматиту.

Генна терапія онкозахворювань.

Генна терапія на основі CRISPR/Cas9. Генна терапія відбувається шляхом редагування геному. Локуси CRISPR складаються з кластера генів Cas, які кодують ефекторні білки Cas і «матриці CRISPR». «Матриця CRISPR» має повторювані послідовності довжиною 21-48 bp, вкраплені змінними послідовностями подібної довжини, відомими як «спейсери», які пов'язані з чужорідними послідовностями ДНК раніше знайдених елементів ДНК. Нові «спейсери» вводяться в «матрицю CRISPR» під дією деяких ефекторних білків Cas після виявлення інвазивних послідовностей ДНК. Існують три стадії приглушення чужорідних вірусів за допомогою CRISPR/Cas: 1) отримання та інтеграція «спейсерних» послідовностей у матрицю CRISPR; 2) збірка противірусного ендонуклеазного комплексу; 3) придушення чужорідних генетичних елементів через ендонуклеолітичне розщеплення з використанням системи на основі CRISPR/Cas, щоб активувати захист хазяїна або генетично модифікувати вірусні геноми. Деякі дослідження вже використовували цю техніку для інгібування вірусу гепатиту В, вірусу Епштейна – Барр, вірусу папіломи людини і навіть вірусу простого герпесу 1-го типу.

Основна фізіологія цього процесу складається з імунного кондиціонування та генерації відповідей Т-клітин пам'яті шляхом експонування антигенів, які сильно та специфічно експресуються в цільовій тканині. Використання вірусів для доставки антигенів є вигідним, тому що закодований генетичний матеріал добре зберігається під час інфікування та подальшої трансляції. Зокрема, багатогранна відповідь на пухлинні антигени, що вивільнюються після некрозу та апоптозу, є результатом впливу PAMP, молекулярних структур, пов'язаних із небезпекою (DAMP: таких як білки теплового шоку, сечова кислота, кальретикулін, HMGB-1), і цитокінів (наприклад, IFN 1), інтерлейкін 12 і TNF α). Внаслідок цього відбувається інтенсивне дозрівання антигенпрезентуючих клітин, яке потім каскадно переходить до активації Т-

клітин CD4⁺ і CD8⁺. Відповіді Т-клітин CD4⁺ і CD8⁺ можуть опосередковувати глобальні протипухлинні ефекти у віддалених локусах і пряме знищення пухлинних клітин.

Профілактичні вакцини онкозахворювань.

Профілактична вакцина до вірусу гепатиту В. Важливо розуміти, що вірус не є безпосередньо цитопатичним. Скоріше вважається, що хвороба є результатом імунної відповіді на вірусні продукти інфікованих клітин. Хронічна інфекція може призвести до цирозу печінки і, зрештою, до гепатоцелюлярної карциноми.

Дослідження показали, що пасивний перенос імуноглобуліну анти-НВsAg можна використовувати для постконтактної профілактики гострої та хронічної інфекції вірусу гепатиту В, ці дослідження дали переконливе обґрунтування для розробки профілактичних вакцин для індукції ВГВ-нейтралізуючих антитіл. Перші вакцини базувалися на очищених та інактивованих 22 нм частинках НВsAg, зібраних у осіб із хронічною інфекцією вірусу гепатиту В.

Профілактична вакцина до папіломавірусу людини. Сучасні комерційні вакцини проти вірусу папіломи людини є неінфекційними субдиничними вакцинами, що складаються з вірусоподібних частинок L1. Експресія білка L1 в еукаріотичних клітинах достатня для ефективної самозбірки у вірусоподібну частинку, що складається з 72 пентамерів L1. При використанні для системної імунізації вони індують високі титри сироватково-нейтралізуючих антитіл до конформаційно-залежних епітопів L1.

Вірусний гепатит С, герпесвірус людини 8-го типу, вірус Епштейна – Барр та Т-лімфотропний вірус людини не мають ще вироблених профілактичних вакцин через різноманітні складності у зборі аналітичних даних та проведення досліджень на тваринах.

Висновки.

1. На сьогодні існує обмежена кількість варіантів лікування онкозахворювань: хірургічне втручання та хіміотерапія, які не дають гарантованого результату, а поширеність раку диктує необхідність розробки нових біотехнологічних підходів.
2. Онкологічні захворювання є однією з основних причин смертності у світі, з яких найпоширенішими є рак легень у чоловіків та рак молочних залоз і шийки матки у жінок.
3. Щороку виникає приблизно 1,4 мільйона нових випадків захворювання на рак, які спричинені онковірусами, що становить 12-15% від усіх ракових захворювань людей.
4. Наукою і медичною практикою пропонується використання вакцини біотехнологічного виробництва для лікування онкологічних захворювань: HPV16 E7 і хелперний пептид PADRE, рекомбінантний вірус осповакцини, ONYX-15, онколітичний аденовірус H101 та T-VEC.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ОЛІЇ ЯЛИЦІ

Гнатів І.Я., Конечна Р.Т., Губицька І.І.

Кафедра технології біологічно активних речовин, фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна, e-mail: Iryna.yaros@gmail.com

Лінійка продуктів УРОЛЕСАН, до складу яких входить олія ялиці, згідно інструкції для медичного застосування виявляють антимікробну активність. Згідно літературних даних, основними збудниками захворювань сечовивідних шляхів є *Escherichia coli*, також можуть бути *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Тому доцільно розширювати асортимент препаратів, що мають антибактеріальну дію проти наведених збудників.

Мета дослідження: Дослідити антимікробну активність олії ялиці виробника AG Industries, Індія методом двократних серійних розведень.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження антимікробної активності олії ялиці проводили методом двократних серійних розведень у діапазоні розведень 1:10 – 1:640. До 10 мл олії ялиці додавали 2 мл полісорбату-80 та доводили об'єм до 100 мл буферним розчином з натрію хлоридом та пептоном рН 7,0. Проводили почергове двократне розведення у соєво-казеїновому бульйоні до розведення 1:640. Вносили робочу суспензію тест-культур мікроорганізмів. Пересівали мікробіологічною петлею на соєво-казеїновий агар.

Випробування проводили на наступних тест-штамах мікроорганізмів:

Тест-штами мікроорганізмів

Escherichia coli ATCC 8739

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Klebsiella pneumoniae ATCC 10031

Готували тест-культури мікроорганізмів таким чином, щоб забезпечити мікробне навантаження близько 5000 КУО/1 мл зразка з середовищем.

Результати дослідження. В результаті проведених досліджень встановлено наступну дію в різних розведеннях:

Зразок	Тест-мікроорганізм	Розведення						
		1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
1	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	-	-	-	-	+	+	n/n
1	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	-	+	+	+	+	+	n/n
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	-	-	-	-	-	-	n/n

Згідно отриманих результатів олія ялиці виробництва AG Industries, Індія проявляє антимікробну дію щодо *Staphylococcus aureus* та слабшу антимікробну дію щодо *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*.

Висновки. Дане дослідження є актуальним та перспективним для впровадження у виробництво продукту Уролесан АФІ олії ялиці з альтернативних ареалів проростання, що в свою чергу дозволить оптимізувати випуск даного продукту.

АКТИВНІ РЕЧОВИНИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АЛОПЕЦІЇ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Чемодурова Н.Є.¹, Гудзь Н.І.^{1,2}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, НДІЕГ, кафедра технології ліків та біофармації, м. Львів, Україна, e-mail: tricosentr@gmail.com

²Кафедра фармації та екологічної хімії Опольського університету, Ополь, Польща

Створення лікарського косметичного засобу для корекції втрати волосся передбачає використання комплексу активних компонентів та допоміжних речовин, якій характеризується певними властивостями, фізичною, хімічною і мікробіологічною стабільністю протягом терміну їх придатності. Біологічно активні речовини (БАР) рослинного походження представлені органічними кислотами, вітамінами, мікроелементами, амінокислотами, флавоноїдами, ефірними оліями та забезпечують високоєфективну і багатофункціональну дію. Їх введення до рецептури засобу сприяє нормалізації функціонування клітин шкіри, покращенню мікроциркуляції, запобігає процесу випадіння і стимулює здоровий ріст волосся.

Мета дослідження: Аналіз лікарських рослин і впливу їх біологічно активних речовин на апарат волоссяного фолікулу та ріст волосся.

Матеріали і методи дослідження. Для вивчення даних літератури було проведено пошук у базах даних, зокрема Scopus, PubMed і Google Scholar. Проаналізовано інформацію про здатність активних речовин рослинного походження пригнічувати активність ензиму 5-альфа-редуктази, володіти протимікробною, протизапальною дією, проявляти антиоксидантну активність, забезпечувати посилення кровообігу для оновлення росту волосся та покращення живлення волоссяних фолікулів.

Результати дослідження. Серед великого різноманіття лікарських рослин можна виділити біологічно активні речовини рослинного походження, у складі яких містяться наступні компоненти: алкалоїди, які зміцнюють і покращують мікроциркуляцію (чай китайський, перець червоний кайєнський); фітостероли –рослинні інгібітори 5-альфа-редуктази, які зменшують випадіння за рахунок антиандрогенної та фітоестрогенної дії (ягоди карликової пальми); бета-ситостерин – він пригнічує перетворення тестостерону на дигідротестостерон (кропива, зародки пшениці, олія насіння льону, кукурудзи, насіння гарбуза, соя, арахіс, женьшень, іглиця, каштан). Фітоестрогени це рослинні антиандроگени та природні

стимулятори росту волосся, оскільки в тім'яній області знаходяться естрогенстимульовані волосяні фолікули (екстракти хмелю, женьшеню, конюшини, елеутерококу, сої); флавоноїди (люцерна, кропива, соя, хмель, клевер, чорниця); сапоніни – покращення мікроциркуляції (хвощ, каштан) та поліфеноли. Ізофлавоноїди – найбільш потужний вид фітоестрогенів, стимулюють ріст волосся, не мають побічної дії, перешкоджають синтезу дигідротестостерону, пригнічують фермент 5-альфа-редуктазу, виявляють здатність зв'язуватися з білком волосся кератином і гальмувати їх пошкодження (екстракти шавлії, дикого ямсу, хмелю, конюшини, люцерни, сої, шкірки винограду, насіння льону, кореня солодки). Стовбурові клітини рослин забезпечують клітинне зростання, проникність кровоносних судин, протизапальну дію, антиоксидантний захист (яблуна, центелла, виноградні кісточка, едельвейс, бузок). Ефірні олії поліпшують мікроциркуляцію, активізують обмін речовин у волосяному фолікулі, мають місцево-подразнювальну, гіперемічну, антисептичну дію, що обумовлює застосування для стимуляції росту волосся, надають протизапальну та антимікробну дію (розмарин, ялівець, тім'ян, лаванда, деревій, сосна). Жирні олії сприяють зміцненню волосся, відновленню ліпідного бар'єру шкіри голови, мають антиоксидантну дію, протизапальні властивості (касторова, жожоба, карите, деревія, мигдалю, манго, зародків пшениці, оливи, насіння гарбуза, ліщини, обліпихи, сандалу, виноградних кісточок, льону). Рослинні екстракти та білки рослинного походження надають капіляротекторну дію, сприяють стимуляції метаболічних процесів (ромашка, хміль, деревій, айр, елеутерокок, календула, листя оливи, коріння лопуха, перець, софора, шавлія, родіола, дягіль, люцерна, мигдаль, рис, пшениця, центелла, ягоди асаї, хвощ, чабрець, конюшина, арніка, овес, кульбаба). При складанні рецептури лікарського косметичного засобу для корекції різних форм алопецій можна виділити декілька основних рослин, у складі яких містяться важливі біологічно-активні компоненти. Женьшень справжній зупиняє випадіння волосся, ефективно оновлює відновлення росту волосся при порідінні і андрогенетичній алопеції у чоловіків та жінок, покращує мікроциркуляцію і активізацію діяльності волосяного фолікулу. Містить ферменти, вітаміни групи В, залізо, фосфор, сірку, марганець, калій, кальцій, магній, мідь, цинк, амінокислоти, фітоестрогени та даукостерин, нікотиніву і фолієву кислоти. Екстракт карликової пальми Серенано Репенс з високою концентрацією фітостеролу має доведений антиандрогенний ефект, блокує активність 5-альфа-редуктази 2 типу і рецептори до андрогенів на рівні волосяних фолікулів, бере активну участь у метаболічних реакціях. Екстракт Кропиви дводомної пригнічує активність ензиму 5-альфа-редуктази, надає антисептичну дію, прискорює регенерацію клітин, посилює ріст волосся. Містить вітамін С, каротин, хлорофіл, органічні кислоти, бета-ситостерин, фітонциди, флавоноїди, вітаміни В1, В12, К, Е, РР, пантотенову кислоту, залізо, марганець, сірку, мідь, кремній, бор, нікель, титан, кальцій, калій, мінеральні солі, ацетилхолін. Лопух великий протидіє випадінню волосся має антимікробні дезінфікуючі

властивості та сприяє оновленню фізіологічного росту, містить ефірну та жирну олії, білки, глікозиди, мінеральні солі калію, кальцію, магнію, органічні кислоти, інулін, вітаміни, аскорбінову кислоту. Екстракт і ефірна олія віноградних кісточок містять дубильні та пектинові речовини, органічні кислоти, каротин, фолієву кислоту, вітаміни К, Р, С. Має антиалергічну, антимікробну, антисептичну дію, покращує стан шкіри голови, прискорює ріст волосся, зупиняє випадіння. Екстракт Перцю кайєнського містить алкалоїд капсаїцин, що стимулює ріст волосся, при лікуванні гніздової алопеції не поступається активністю сильних глюкокортикостероїдів. Відомо також позитивна роль капсаїцину при лікуванні дифузного випадіння волосся, спричиненого стресовими факторами. Інгредієнти, отримані з солодкого білого люпину та бульб маки перуанської, мають здатність пригнічувати активність 5-альфа-редуктази і стимулювати фактор росту VEGF. Екстракт М'яти перцевої стимулює метаболізм кератиноцитів, покращує кровообіг, надає антисеборейний, освіжаючий ефект, інтенсивне зволоження шкіри голови, стимулює ріст волосся.

Висновки.

Проведення аналізу даних літератури свідчить про потенціал впливу біологічно активних речовин рослинного походження на ріст волосся, що дозволить розробити рецептуру лосьйону для вирішення проблем втрати волосся, викликані різними чинниками.

АКТУАЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВОГО КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПРОБЛЕМНОЮ ШКІРОЮ

Пельц А.І., Шостак Т.А

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра технології ліків і біофармації, e-mail: t_shostak8@ukr.net

Незважаючи на стрімкий розвиток медицини, акне залишається досить поширеним захворюванням шкіри. Статистичні дані вказують на те, що на акне страждає до 80% населення у віці від 12 до 25 років та приблизно 30-40% осіб у віці понад 25 років (статистичні дані США). Тому актуальним завданням сучасної косметології є розробка нових засобів для профілактики та лікування проблемної шкіри.

Мета дослідження: обґрунтувати вибір косметичної форми для розробки нового засобу для профілактики та лікування проблемної шкіри.

Матеріали та методи дослідження. Джерела фармацевтичної та медичної інформації; інформаційний пошук; аналіз ринку; систематизація даних та логічний аналіз.

Результати дослідження. Акне – це захворювання, яке впливає не лише на вигляд шкіри, а також на психоемоційний стан пацієнта, значно погіршує якість життя, особливо у підлітків, тому створення якісного та бюджетного

засобу для лікування вугрового висипу є актуальним. Нами було проведено аналіз асортименту трьох аптек м. Львова на наявність косметичних засобів для догляду за проблемною шкірою. Встановлено, що більшість засобів даної асортиментної групи є іноземного виробництва (Франція), які мають високу вартість та не завжди приносять бажаний результат. Найчастіше представлені у таких формах, як гелі, креми, лосьйони, сироватки, тоніки, флюїди, емульсії, скраби та маски. Дані косметичні засоби можна розділити на дві групи: змивні (піномийні) та незмивні, що відрізняються за складом та механізмом дії. Також встановлено, що велика кількість препаратів містить у своєму складі спирт, який відноситься до потенційно подразнюючих компонентів та не рекомендується використовувати людям з вугровим висипанням.

Висновки.

1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що на фармацевтичному ринку України переважають високовартісні засоби для проблемної шкіри іноземного виробництва (Франція).
2. Більшість засобів представлені у формі гелів для очищення, яких недостатньо по ефективності для лікування акне.
3. Отримані дані вказують на перспективність створення нового вітчизняного, безпечного та ефективного засобу для проблемної шкіри, який буде відноситись до незмивних косметичних засобів.

ОБГРУНТУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ З ЕКСТРАКТОМ ІМБИРУ

Разумєєва О.Є., Сліпченко Г.Д.

Національний фармацевтичний університет, кафедра заводської технології ліків, м. Харків, Україна, e-mail: galinaslipchenko@ukr.net

Українців, які мають проблеми з травленням, стає все більше з року в рік. На їх здоров'я негативно позначаються сидячий спосіб життя, стреси, погана екологія. Неправильне харчування, надмірне вживання солодкого і смаженого сприяють виникненню диспепсії та інших порушень травлення, які супроводжуються болем, печією, важкістю у шлунку, небажанням їсти, відчуттям переповнення шлунку після їжі.

Для лікування хвороб травлення на українському фармацевтичному ринку представлено багато різних ліків та дієтичних добавок вітчизняного і зарубіжного виробництва. Серед них багато препаратів на основі рослинних компонентів. Такі препарати містять багато біологічно активних речовин і мають меншу токсичність, ніж синтетичні сполуки. Тому актуальним є створення лікарського засобу на основі екстракту кореня імбиру для лікування травлення. При розробці капсул дослідники враховують фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та ретельно обирають допоміжні речовини.

У корені імбиру є понад 100 хімічних речовин. Він має пряний, терпкий запах через ефірну олію (1,2-3%), яка в ньому є, і пекучий смак через фенольну речовину – гінгерол. Імбир – це джерело фармакологічно активних компонентів, таких як гінгероли, бета-каротин, капсаїцин, кофеїнова кислота, куркумін, олеїнова, каприлова нікотинова та лінолева кислоти. Також в корені імбиру є всі незамінні амінокислоти, наприклад, триптофан, треонін, лейцин, метіонін, фенілаланін, валін, лізин і інші. Він містить багато солей магнію, кальцію і фосфору, вітаміни групи В (В₆, В₁, В₉, В₅, В₂), вітамін А і С, залізо, цинк, калій та натрій. Важливі компоненти кореня імбиру – це 6-гінгерол і 6-шогаол, які належать до фенольних сполук. Вони допомагають виділяти жовч і зменшують запалення, блокуючи простагландини. Клінічно доведено, що корінь імбиру добре лікує морську хворобу і нудоту.

Метою даної роботи є вибір допоміжних речовин з метою створення твердих желатинових капсул на основі екстракту з кореня імбиру.

Матеріали і методи дослідження. Для створення складу твердих желатинових капсул застосовано бібліометричний метод, тобто зроблено аналіз публікацій у науково-практичних виданнях. Вивчено основні фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості АФІ, капсульної маси, досліджено показники якості згідно вимог ДФУ.

Результати дослідження. Проведені дослідження довели, що екстракт має незадовільну пресуємість, але непогану текучість. В якості допоміжних речовин, які впливають на основні фармакотехнологічні показники капсульних мас досліджено: МКЦ 102, МКЦ 200, лактоза моногідрат, таблетоза 80, ПВП К-25, натрію кроскармелоза. За результатами проведених досліджень було обрано наступні речовини: МКЦ 102, ПВП К-25, натрію кроскармелоза та кальцію стеарат.

Висновки.

Результати проведених досліджень дозволили обрати раціональний склад та технологію твердих желатинових капсул з екстрактом імбиру.

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТУ *GENISTELLA SAGITTALIS* (L.) GAMS

Стадницька Н.Є., Василик Ю.Р., Менька Н.Я., Лубенець В.І.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, e-mail: nataliia.y.stadnytska@lpnu.ua

Протягом останнього десятиріччя виявляється зростаючий інтерес до визначення антиоксидантної активності рослинної сировини. Це пов'язано зі становленням переконання, що нагромадження вільних радикалів в організмі людини є однією з головних причин найбільш небезпечних захворювань. Вільні радикали спричиняють пошкодження клітинних

структур, що може призводити до патологічних змін, онкологічних захворювань і передчасного старіння. Систематичне вживання певних рослинних препаратів, які володіють високою антиоксидантною активністю, може зменшити вплив вільних радикалів на організм. Відомо, що рослинна сировина з високим вмістом фенольних та поліфенольних сполук, вітамінів (С, Е, А), каротину та мінеральних речовин має високу антиоксидантну дію. Ці компоненти сприяють запобіганню вільнорадикального окиснення біологічних структур, уповільнюючи процеси старіння та розвитку патологічних змін.

Мета дослідження: дослідити антиоксидантну активність екстракту дробка крилатого *Genistella sagittalis* (L.) Gams.

Матеріали і методи дослідження. Для досліджень обрано нативну сировину *Genistella sagittalis* (L.) Gams зібрану в околицях селища Славське Львівської області в період цвітіння. Антиоксидантну активність екстракту *Genistella sagittalis* методом DPPH, ABTS та FRAP.

Результати дослідження. *Genistella sagittalis* (L.) Gams. належить до родини Бобових Fabaceae. Представники роду *Genista* знайшли широке застосування в медичній практиці, а також інших сферах людської діяльності і є об'єктами вивчення вчених різних наукових напрямів. *Genistella sagittalis* – це багаторічна трав'яниста рослина, яка в Україні зустрічається у Львівській, Закарпатській, Івано-Франківській, Чернівецькій та Волинській областях на сонячних ділянках та високогірних луках. Дробок крилатий формує щільні куртини з трав'янистих, прямостоячих заввишки 10-50 см стебел з еліптичними, сидячими завдовжки 5 – 20 мм та завширшки 4-7 мм листками, що звужуються у вузли. Форма країв рівнокрая, верхівка тупа або загострена. Молоді листки опушені, а старі голі. Жовті метеликоподібні квітки зібрані по 3-16 штук у верхівковій суцвітті колоски завдовжки 10-12 мм. Плід – стручок із блискучим, коричневого кольору насінням. В траві дробка крилатого ідентифіковано хлорогенову, п-кумаринову кислоти, ізокверцитин, кверцитин та апігенін, які є представниками фенольних сполук, що відомі своїми антиоксидантними властивостями.

Як екстрагент нами було обрано 70 % спирт етиловий для максимального вилучення фенольних сполук. Екстракцію проводили ультразвуковим методом з використанням ультразвукової ванни. Подрібнену траву дробка крилатого заливали екстрагентом у співвідношенні 1:20 та залишали для набухання сировини на 24 год при кімнатній температурі $20 \pm 2-3$ °С. Зразки для аналізу відбирали через кожні 20 хвилин на протязі години, очищали, визначали вміст екстрактивних речовин після чого розбавляли до концентрації 1 мг/мл та проводили визначення антиоксидантної активності. Усі обрані методи дослідження антиоксидантної активності належить до спектрофотометричних методів аналізу і базуються на визначенні оптичної густини забарвлених робочих розчинів. Для визначення антирадикальної активності екстрактів лікарських рослин використовують методи DPPH та ABTS. Метод DPPH відрізняється швидкістю проведення та точністю при

повтореннях, базується на взаємодії активних компонентів рослинних екстрактів із стабільним вільним радикалом 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилом (реактив DPPH - 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). ABTS метод передбачає застосування реактиву 2,2'-азинобіс(3-етилбензтіазолін-6-сульфоніану) (ABTS⁺ - 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) і дає можливість визначати антиоксидантні властивості гідрофобних та гідрофільних сполук. Для визначення антиоксидантної активності використовують метод із використанням реактиву FRAP (ferric reducing antioxidant power) як відновлювального субстрату.

Результати дослідження антиоксидантних властивостей екстракту за допомогою методів DPPH, ABTS та FRAP підтвердили його ефективність як радикал поглинаючого та відновлюючого засобу. Найвищі значення антиоксидантної активності одержано для зразка відібраного після 60 хвилин екстрагування у ультразвуковій ванні. Так, методом DPPH визначено відсоток радикал поглинаючої активності - 72,3 %, ABTS метод показав – 86,3 %, а методом FRAP – 61,6 %, що свідчить про достатньо високий показник антиоксидантної активності екстракту *Genistella sagittalis* одержаного при екстрагуванні в цьому часовому режимі.

Висновки.

1. Трава дрочка крилатого потребує більш ретельних досліджень фітохімічного складу та біологічної активності.
2. Результати дослідження антиоксидантної активності екстракту трави *Genistella sagittalis* підтверджують перспективність його використання як субстанції з антиоксидантною активністю для розробки фармацевтичних та косметологічних засобів.

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Биндас М.М., Білоус С.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра технології ліків і біофармації, м. Львів, Україна, e-mail: mariannabyndas@gmail.com

Не зважаючи на значний прогрес сучасної хімії, що забезпечує виробництво високоякісних активних фармацевтичних інгредієнтів, популярність рослинних препаратів у всьому світі зростає. Це, перш за все, пов'язано з м'якшою дією фітопрепаратів, відсутністю або дуже рідкою появою негативних побічних реакцій. Розробка лікарських засобів на основі рослинної сировини є актуальною і для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, зокрема артритів та подагри, як найбільш вивченого виду артриту.

Мета дослідження. Метою нашої роботи є розробка складу, технології та дослідження рідких лікарських засобів для орального застосування у формі крапель та сиропу для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату.

Матеріали і методи дослідження. Використано методи інформаційного пошуку та аналізу даних літератури.

Результати дослідження. При лікуванні запальних захворювань опорно-рухового апарату препаратами вибору найчастіше є синтетичні препарати - нестероїдні протизапальні засоби та глюкокортикоїди. Проте, у наукових публікаціях за даною темою все частіше зазначається, що більшої уваги заслуговує профілактика системних уражень внутрішніх органів, що може бути досягнуто корегуванням дієти пацієнтів та застосуванням рослинних препаратів з протизапальною, знеболювальною, гепатопротекторною та імуномодулюючою дією. Серед лікарських засобів, які на сьогодні застосовуються для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату, є лише незначна кількість засобів рослинного походження, які, переважно, є монокомпонентними. Більшість з даних засобів належать до лікарських засобів для нашкірного застосування, які випускаються у формі гелів, мазей, кремів, рідше розчинів, настоек та лініментів на основі каштану, стручкового перцю, живокосту та ефірних олій – евкаліптової, терпентинової і гвоздичної. Засоби на основі лікарської рослинної сировини, які впливають на опорно-руховий апарат, на фармацевтичному ринку представлені лише трьома препаратами для орального застосування у формі таблеток і капсул, які містять екстракт коренів мартинії запавної, олії авокадо і сої та екстракт пізноцвіту осіннього; лікарські засоби рідких форм випуску на ринку практично відсутні.

Для розробки лікарських засобів для лікування запальних захворювань опорно-рухового апарату нами вибрана наступна лікарська рослинна сировина - корені тирличу, плоди розторопші та квіти бузини. Дана рослинна сировина використовується у рецептах народної медицини при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату, а готових препаратів такого складу немає. Вся вибрана рослинна сировина є фармакопейною.

Висновки.

Враховуючи сучасні дані про розвиток запальних захворювань опорно-рухового апарату та підходи до їх лікування, розробка нових лікарських засобів на основі екстрактів плодів розторопші, коренів тирличу та квітів бузини є перспективною.

ВИБІР МЕТОДИКИ ОЧИЩЕННЯ ЕНОКСАПАРИНУ НАТРІЮ З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ СУБСТАНЦІЇ, МАКСИМАЛЬНО НАБЛИЖЕНОЇ ДО CLEXANE® ТА LOVENOX®

Бовсуновська Ю.В.¹, Рудюк В.В.², Георгіянц В.А.¹

¹Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна,

²АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ, Україна

Субстанція Еноксапарин натрію – напівсинтетичний антикоагулянт, що отримується шляхом багатоступеневого перетворення вихідної сировини – гепарину натрію. Структура молекули є складною через полідисперсність та велику молекулярну масу, через що синтез такої субстанції є своєрідним викликом. Остання стадія полягає у переосажденні технічного Еноксапарину у метанолі. Відомо, що кількість метанолу впливає на остаточний розподіл олігосахаридних фракцій, що є вкрай важливим для отримання олігосахаридного профілю, співставного з профілем оригінальних Clexane® та Lovenox®.

Мета дослідження: налаштування останньої стадії синтезу Еноксапарину натрію з метою одержання субстанції, максимально наближеної за своєю структурою до оригінальних Clexane® та Lovenox®.

Матеріали і методи дослідження. Отримані зразки Еноксапарину натрію контролювалися за показниками, що описані у фармакопейній монографії та специфічним нефармакопейним методом, SEC для деталізованого вивчення компонентів молекули та розподілу олігосахаридних фракцій.

До розгляду були прийняті наступні варіанти співвідношення розчинників MeOH:H₂O: 4:1; 2:1; 1:1.

Результати дослідження. Співвідношення 4:1 продемонструвало невідповідність вимогам фармакопеї за показником «Молекулярна маса», а саме зразок мав більшу кількість сахаридних ланцюгів с молекулярною масою <2000 Да. Ці результати підтвердились аналізом SEC (рис.1), де чітко спостерігається зменшення олігосахаридів dp2-dp4 в залежності від кількості метанолу.

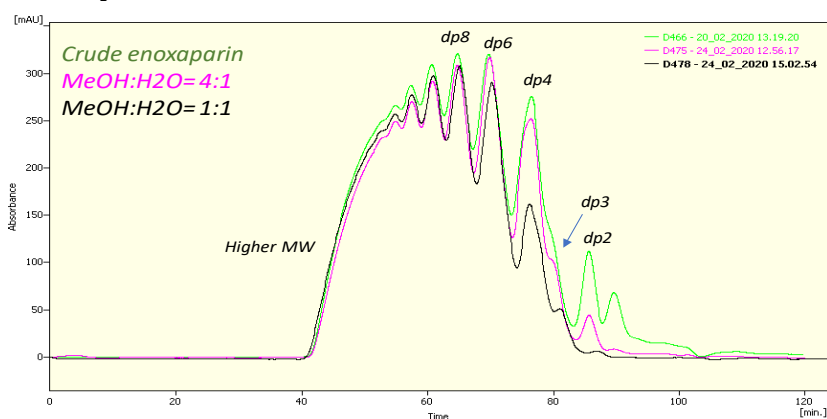


Рис.1 Профілі розподілу олігосахаридних фракцій напрацьованих зразків технічного Еноксапарину та очищеного у співвідношенні 4:1 та 1:1

Співвідношення 2:1 відповідає вимогам фармакопеї та демонструє кращі результати розподілу олігосахаридних ланцюгів (рис.2) у порівнянні з співвідношенням 4:1. Проте область dp2-dp4 все ще знаходиться у невідповідності з оригіналом.

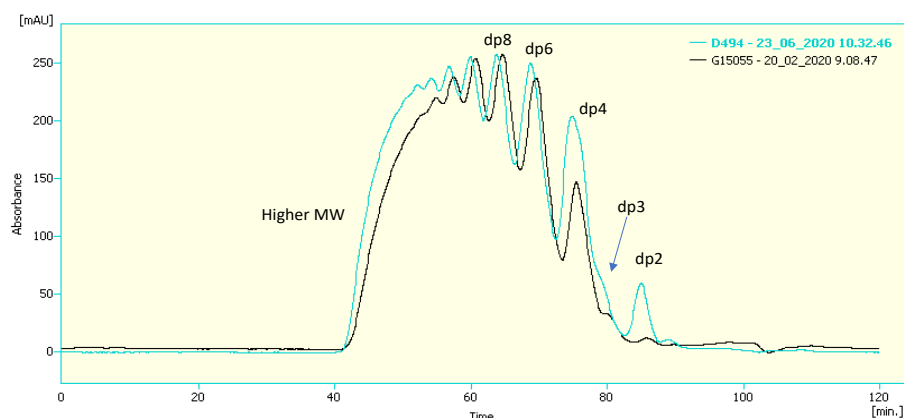


Рис. 2 Профілі розподілу олігосахаридних фракцій напрацьованих зразків очищеного Еноксапарину 2:1 та оригіального Слехане

Зразки, отримані у співвідношенні 1:1 відповідають вимогам фармакопеї. Це співвідношення найкраще підходить для регулювання низькомолекулярних олігосахаридів (рис.3), що робить даний зразок максимально наближеним до оригінатору. Проте інтенсивність високого молекулярного діапазону вища, ніж у Клексану, що відбувається через перерозподіл кількості олігосахаридів у зв'язку з редукцією низькомолекулярних залишків.

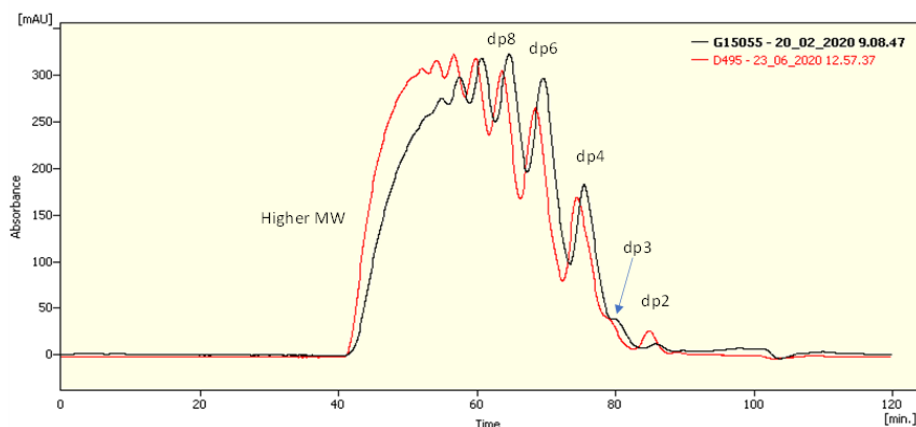


Рис. 3 Профілі розподілу олігосахаридних фракцій напрацьованих зразків очищеного Еноксапарину 2:1 та оригінального Слехане

Висновки.

Співвідношення MeOH:H₂O=1:1 для проведення стадії очищення Еноксапарину натрію є прийнятним для отримання субстанції, еквівалентної оригінальним в області низькомолекулярних олігосахаридів. Корекція високомолекулярних залишків можлива за умови незначної корекції попередньої стадії отримання Еноксапарину натрію.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОСЛИН РОДУ LIQUIDAMBAR L.

Світিলко І.М.

Національний ботанічний сад імені М.М. Гришка НАН України, м. Київ, Україна, e-mail: igorsvitylko@gmail.com

Розширення асортименту рослин для використання у фармакологічній промисловості України є важливим завданням наукових досліджень малопоширених рослин. В Україні рослини роду *Liquidambar L.* мають виключно декоративне значення за рахунок особливого забарвлення листків: яскраво-червоного, бордового чи фіолетового восени або одночасно усіх кольорів на одній рослині; габітусу колоноподібних, кулястих та кущових форм; структурі кори; форми листя. Проте, крім декоративних властивостей, рослини роду Ліквідамбар в деяких країнах використовують як лікарську рослину в якості сировини для лікарських засобів.

Мета дослідження: з'ясувати можливості використання рослин роду *Liquidambar L.* в якості лікарської рослини в Україні.

Матеріал і методи дослідження: Рід *Liquidambar L.* складається з 4 видів поширених в Північній півкулі. Найпоширенішим в Україні є *Liquidambar styraciflua* (ліквідамбар смолоносний або стираксолистий), який походить зі східної частини Північної Америки, проте рослина здобула популярність як декоративна рослина в багатьох країнах світу. *L. styraciflua* все частіше можна зустріти в колекціях ботанічних садів та міському озелененні різних міст України. В Національному ботанічному саду імені М.М.Гришка за матеріалами архівних матеріалів зафіксовано два види ліквідамбару [2]. *L. formosana* Hanse – ліквідамбар формозський або тайваньський поширений у центральному і південному Китаї, Південній Кореї, Тайвані, Лаосі, Північному В'єтнамі, *L. orientalis* Mill. – ліквідамбар східний поширений у південно-західній Турції, острові Родос (Греція), *L. acalicina* Hang N.Chang – ліквідамбар Чанга або безчашечковий (центральний і південний Китай) [1].

Результати дослідження: За даними деяких авторів бальзам *L. styraciflua* на даний час входить в Фармакопею США. Засіб використовується як антисептик, також може застосовуватись у вигляді інгаляцій як відхаркувальний засіб. Має діуретичні та знеболюючі властивості [8]. В Україні досліджень пов'язаних з використанням рослин роду *Liquidambar* дуже мало і лікарські засоби, до складу яких входить сировина рослин роду *Liquidambar*, не входять до Державної фармакопеї України. Згідно з даними досліджень (Fernandez, 2005) лікарською сировиною ліквідамбару є рідка смола – стиракс [4]. Стиракс має нематоцидну, антимікробну та протигрибкову дію. Стиракс має антибактеріальну дію (Oskey and Sari, 2007) проти грамположитивних і грамнегативних бактерій, стійких до деяких антибіотиків, таких як

налідиксова кислота, пеніцилін G, новобіоцин, імпіпенем, еритроміцин, ванкоміцин і хлорамфенікол [7]. В іншому дослідженні (Kim and Seo, 2008) стиракс продемонстрував 100% нематоцидну активність при концентрації 2,0 мг/мл [6]. За результатами досліджень, представлених Wang, Pan (2010), екстракти листя *L. formosana* демонстрували різний ступінь вмісту TP (загальна кількість фенолформальдегідів), TF (загальна кількість флаваноїдів) та антиоксидантної активності *in vitro*. Етанол виявився найефективнішим екстракційним розчинником антиоксидантів. Екстракти, особливо етанольний екстракт листя *L. formosana*, є корисними як система антиоксидантного захисту організму людини від окисного пошкодження [3]. Повідомляється про позитивні результати комбінації водно-спиртових екстрактів *L. styraciflua* та тетрацикліну. Така комбінація є багатообіцяючою для лікування деяких інфекційних захворювань, викликаних мульти-резистентними патогенними бактеріями [5].

Висновки.

1. Рослини роду *Liquidambar L.* знайшли широке використання в медицині багатьох країн. Вивчення лікарських властивостей цих рослин продовжуються донині. В основному лікарською сировиною є смола ліквідамбару – стиракс. Проте все ще недостатньо вивчено фітохімічний склад листків ліквідамбару.

2. У Національному ботанічному саду імені М.М. Гришка проводяться фітохімічні дослідження листків рослин роду *Liquidambar L.* з метою використання їх як сировини для лікарських потреб.

Список літератури

1. Кохно М.А., Пархоменко Л.І., Зарубенко А.У., Вахновська Н.Г., Горелов О.М., Клименко С.В. Харчишин В.Т. *Дендрофлора України. Дикорослі й культивовані дерева і кущі. Покритонасінні*. Довідник. Київ: Фітосоціоцентр. 2002. ч.І. с.123, 124.
2. Смілянець, Н.М., Світилко, І.М. (2020). Теоретичні та практичні передумови досліджень роду *Liquidambar L.* у Національному ботанічному саду імені М.М.Гришка Національної академії наук України. Фундаментальні та прикладні аспекти інтродукції рослин в умовах глобальних змін навколишнього середовища: матеріали міжнар. наук. конф. присв. 85-річчю від дня заснув. Нац. бот. саду імені М.М. Гришка НАН України. Київ: Ліра-К, С. 172–175.
3. Antioxidant activities of *Liquidambar formosana* Hance leaf extracts (2010) Wang, Kai; Pan, Yingming; Wang, Hengshan; et al. *MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH* Vol. 19 I.2 P. 166-176.
4. Fernandez X. (2005) Chemical composition of the essential oils from Turkish and Honduras *Styrax*. *Flavour and Fragrance Journal* 20: 70–73.
5. Franco Mancarz, G. F., Pareja Lobo, A. C., Baril, M. B., Assis Franco, F., & Nakashima, T. (2016). Antimicrobial and antioxidant activity of the leaves, bark and stems of *Liquidambar styraciflua* L. (Altingiaceae). *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5(1), 306-317.
6. Kim J., Seo S.M. (2008) Nematicidal activity of plant essential oils and components from coriander (*Coriandrum sativum*), oriental sweetgum (*Liquidambar orientalis*), and valerian

(*Valeriana wallichii*) essential oils against pine wood nematode (*Bursaphelenchus xylophilus*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56(16): 7316–7320.

7. Oskay M, Sarı D (2007) Antimicrobial screening of some Turkish medicinal plants. *Pharmaceutical Biology* 45(3): 176–181.

8. Storax. In: United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia: The National Formulary*. 28th ed. United States Pharmacopeial Convention Inc; 2010.

СТВОРЕННЯ ГІДРОГЕЛЕВОГО КОМПЛЕКСУ ІЗ РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ

Голубовська Я.І.¹, Курка М.С.², Петріна Р.О.³

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: yana.holubovska.mnbtm.2022@lpnu.ua

В сучасному світі багато людей стикаються з різними шкірними захворюваннями та проблемами. Незважаючи на існуючі методи лікування і догляду за шкірою, виявляється, що вони часто бувають недостатньо ефективними, можуть викликати алергічні реакції і не завжди забезпечують оптимальне загоєння та відновлення шкіри. З такими викликами, пошук нових, більш інноваційних методів лікування і догляду за шкірою стає необхідністю. Поєднання природних та синтетичних гідрогелів з рослинними екстрактами відкриває нові перспективи в галузі інноваційного лікування та догляду за шкірою. Взаємодія даних компонентів створює синергетичний ефект, де унікальні властивості кожного елементу підсилюють ефективність іншого. Такий підхід дозволяє досягти кращих результатів у відновленні шкіри, забезпечуючи не лише ефективний, але й безпечний метод лікування. Інноваційність полягає в можливості створення персоналізованих комплексів для конкретних потреб людини. Це означає, що можна адаптувати склад та концентрації компонентів з урахуванням індивідуальних особливостей шкіри та характеристик захворювань. Такий підхід надає більше можливостей для оптимізації та досягнення найкращих результатів у лікуванні шкірних захворювань. Крім того, використання інноваційних комплексів може зменшити ризик подразнень, оскільки їхні складові добре взаємодіють і можуть бути налаштовані таким чином, щоб мінімізувати негативні реакції шкіри. Це підкреслює значущість поєднання природних та сучасних наукових досягнень для створення інноваційних рішень у галузі дерматології та косметології.

Мета дослідження: створення гідрогелевих комплексів, які містять рослинні екстракти та призначені для застосування при лікуванні шкірних захворювань, опіках і розсмоктуванні рубців, ран, що відповідає зростаючим потребам у безпечних та ефективних засобах догляду за шкірою.

Матеріали і методи дослідження. Екстракцію проведено методом настоювання 7 діб за кімнатної температури у 70%-му водно-етанольному розчині та співвідношенні сировина:екстрагент – 1:10. Одержані екстракти відфільтровано через складчастий фільтр. Гідрогельні плівки на основі пГЕМА-пр-ПВП кополімерів одержано однакового розміру та форми, а саме: у вигляді квадратів (1 см x 1 см). Перед дослідженням зразки зважували та надалі насичували отриманим екстрактом у співвідношення плівка:екстракт – 1:5, протягом різного часу.

Результати дослідження. На основі проведених досліджень отримано синтетичний матеріал - композиція на основі кополімерів полівінілпіролідону (ПВП) з 2-гідроксиетилметакрилатом (ГЕМА), який утворюється внаслідок вільно-радикальної полімеризації під дією ініціатора – персульфату калію. Матеріали на основі ГЕМА:ПВП одержали різної товщини (1-4мм) та композиційного співвідношення (60:40, 70:30, 80:20, 90:10). Дані гідрогелі володіють високою сорбційною здатністю, еластичністю, стабільністю форми у воді та розчинниках і біотолерантністю, що забезпечує можливість їх насичення екстрактами лікарських рослин. Для процесу отримання матеріалу на основі гідрогелів, насичених екстрактами *Calendula officinalis* важливими технологічними параметрами є: час набрякання (впливає на продуктивність процесу насичення гідрогелю екстрактами) та час вивільнення екстракту (впливає на тривалість експлуатації виробу). На основі результатів, найоптимальнішим зразком з високими сорбційними та десорбційними властивостями, який можна використати для створення гідрогелевого матеріалу для шкіри, вибрано композицію складу ГЕМА:ПВП – 80:20. Такого складу композиції для досліджень, отримано гідрогелі різної товщини та використано для створення гідрогельного комплексу з етанольним розчином *Calendula officinalis*. Встановлено, що найоптимальнішим варіантом є гідрогель товщиною 1мм. Аналіз отриманих даних вказує, що підбір товщини та складу кополімерів ГЕМА, ПВП гідрогелевого зразка, дозволяє отримувати гідрогелеві матеріали, які володіють високими фізико-механічними властивостями та можуть застосовуватися як матриця для створення комплексів гідрогель-екстракт при подразненнях, запаленнях чи для профілактики певних захворювань шкіри.

Висновки.

Розроблені гідрогелеві матеріали з екстрактом календули відповідають вимогам до гідрогелевих носіїв за фізичними та хімічними властивостями, містять біологічно активні речовини, проявляють антиоксиданту та антимікробну дію. Досліджено особливості створення гідрогельних комплексів з екстрактом *Calendula officinalis* для різних зразків гідрогелей складу ГЕМА:ПВП, встановлено кінетику сорбції та десорбції екстракту рослини. Отримані результати свідчать про перспективність використання цих гідрогелів для лікування подразнень, запалень та різних захворювань шкіри, а також для прискорення процесу загоєння ран. Додатково, важливим аспектом є можливість подальших досліджень з розробки

природного, біосумісного та біорозкладного гідрогелевого матеріалу. Це відкриває перспективи для створення екологічно безпечних продуктів в галузі косметології, фармації та медицини, сприяючи сталому розвитку та забезпечуючи ефективний та безпечний догляд за шкірою на основі природних компонентів.

ОПТИМІЗАЦІЯ ДОЗРІВАННЯ ГЕНЕРОВАНИХ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН ЗА ДОПОМОГОЮ БІОАКТИВНИХ МЕДІАТОРІВ

Луцій О.О.^{1,2}, Шидловська О.А.¹, Горбач О.І.², Скачкова О.В.², Храновська Н.М.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра біотехнології шкіри та хутра

²Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», науково-дослідний відділ експериментальної онкології

Дендритні клітини (ДК) відрізняються високою пластичністю, та, в залежності від умов мікрооточення, можуть досягати функціонального дозрівання та набувати імуногенності. Функціональна активність ДК залежить від різних факторів [1].

На сьогоднішній день цитокиновий «коктейль» з фактору некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкіну-1- β (IL-1- β), інтерлейкіну-6 (IL-6) і простагландину E2 (PGE2) прийнятий в якості «золотого стандарту» для стимуляції дозрівання ДК. Він характеризується істотним недоліком – нездатністю посилювати продукцію інтерлейкіну-12p70 (IL-12p70) ДК – цитокіна, який має важливе значення для індукції ефективної протипухлинної імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперними клітинами-1 (Th1) і цитотоксичними Т-лімфоцитами (ЦТЛ) [2, 3]. Тому подальший пошук полягає у використанні альтернативних цитокинових коктейлів, що включають замість PGE2 ліганди Toll-подібних рецепторів (TLR), зокрема, ліпополісахарид (ЛПС) і PolyI:C.

Мета дослідження: розробити ефективну технологію отримання Th-1-поляризуючих ДК моноцитарного походження із використанням різних біоактивних медіаторів.

Матеріали і методи дослідження: ДК генерували з мононуклеарів периферичної крові хворих на злоякісні новоутворення та навантажували механохімічно-модифікованими ліофілізованими аутологічними пухлинними клітинами. В процесі виконання роботи нами було використано біологічний матеріал пацієнтів з діагнозом недрібноклітинний рак легені (РЛ) ІВ-ІІІА стадій, віком від 35 до 75

Лейкоцити сепаративно розділяли у градієнті щільності фіколу ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$), після чого клітини ресуспендували в середовищі RPMI-1640 («Sigma», США) з додаванням 2 мМ/л L-глютаміну (L-Gly), 100 мкг/мл стрептомицину та 100 од/мл пеніциліну, та інкубували у пластиковому

флакони при температурі 37°C, 5 % CO₂ протягом 2-3 годин. Після чого клітини злегка струшували та видаляли ті, що не прикріпилися, шляхом їх змивання. Концентрацію клітин доводили до $0,5 \times 10^6$ /мл середовищем культивування та додавали 1 % аутологічну плазму та 100 нг/мл рекомбінантного гранулоцито-макрофагально-колонієстимулюючого фактору (ГМ-КСФ) людини («Schering-Plough», США), 20 нг/мл інтерлейкіну-4 (IL-4) («Sigma», США). Рісткові фактори також додавали до ДК на 3-тю добу культивування. На 6-ту добу ДК навантажували аутологічними ліофілізованими пухлинними антигенами. На 7-му добу дозрівання до ДК додавали 100 нг/мл LPS («Sigma», США) або інші біоактивні медіатори.

Виходячи з того, що у попередніх дослідженнях було доведено ефективність використання екстракту цитоплазматичної мембрани (ЕЦМ) *in vitro* у діапазоні концентрацій від 0,2 до 2 мкг/мл [4], для дослідження були обрані 4 концентрації препарату: 0,2 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 2 мкг/мл. Експресію поверхневих маркерів визначали за допомогою проточної цитометрії та використовували моноклональні антитіла анти-кластер диференціювання-86 флюоресцеїнаізотіоціанат (анти-CD83-FITC), анти-CD86-FITC анти-HLA-DR-PE (Beckman Coulter, США). Рівень експресії мРНК генів IL-12p35, IL-12p40, IFN- γ , TNF- α визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу на приладі 7500 Applied Biosystems (ThermoScientific, США).

Результати дослідження: Встановлено найбільш значуще посилення експресії костимуляторної молекули CD86, маркера зрілості CD83 і активаційного маркера зрілих ДК CD38, який функціонально залучений в експресію CD83 і індукцію IL-12 та диференціювання Th1, відмічено при варіантах дозрівання, що включають LPS або LPS + IFN- α 100 МО/мл. У дослідженні встановлено, що IFN- α , застосований як у якості монофактора для індукції дозрівання ДК, так і в поєднанні з LPS, майже не стимулює експресію мРНК IL-12p35 в ДК, за виключенням комбінації LPS+IFN- α (10 тис. МО/мл), при застосуванні якої рівень експресії мРНК IL-12p35 зростає. Популяція активованих за допомогою LPS+IFN- α (10 тис. МО/мл) ДК характеризується більш високим рівнем експресії мРНК деяких інших Th1-прозапальних цитокінів – IFN- γ і TNF- α .

Також були проведені досліди по оптимізації методу одержання зрілих дендритних клітин моноцитарного походження *in vitro* за допомогою екстракту цитоплазматичних мембран *Staphylococcus aureus* Wood 46. Як показали результати досліджень, ЕЦМ у найменшій із досліджуваних концентрацій (0,2 мкг/мл) сприяє достовірному посиленню експресії молекул CD86 та HLA-DR порівняно із контролем (не стимульованими ДК), $p=0,038$ та $p=0,037$ відповідно. Також, дослідження показали, що при застосуванні ЕЦМ ДК спостерігається достовірне збільшення рівня експресії мРНК IFN- γ порівняно із контролем та клітинами, генерованими в присутності LPS. Посилення продукції IFN- γ опосередковано може

свідчити про переважну стимуляцію Тх1-шляху при взаємодії ДК з Т-лімфоцитами і активацію НК-клітин.

Отримані дані підтверджуються результатами з іншими авторами, які використовували LPS у концентрації 100 нг/мл [5]. Така концентрація ефективно впливає на дозрівання дендритних клітин.

Висновки.

1. Дендритні клітини відіграють визначальну роль в протипухлинному імунитеті, оскільки вони мають здатність активувати всі клітини імунної системи та надзвичайно чутливі до факторів стимуляції в процесі свого дозрівання.

2. Встановлено, що комбінації LPS+ IFN- α сприяє Тх1-поляризації генерованих ДК, не індукуючи при цьому їхні толерогенні властивості. При використанні IFN- α (10 тис. МО/мл) спостерігалось збільшення рівня експресії мРНК TNF- α ($p > 0.05$) та незначне зменшення рівня експресії мРНК IL-10.

3. Встановлено, що ЕЦМ *Staphylococcus aureus* Wood 46 суттєво впливає на фагоцитарну активність генерованих ДК, та має дозозалежний ефект: при збільшенні концентрації ЕЦМ спостерігається зменшення фагоцитарної активності ДК.

4. Отриманні дані дозволяють покращити ефективність дозрівання ДК та посилити їх протипухлинні властивості шляхом Тх1-поляризації.

Список літератури

1. Jacques Banchereau, Francine Briere, Christophe Caux, Jean Davoust, Serge Lebecque, Yong-Jun Liu, Bali Pulendran & Karolina Palucka. (2000). *Immunobiology of dendritic cells*. Vol. 18:767-811. P. 767–811. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.767>.

2. P. Kalinskia & H. Okada. (2010). Polarized dendritic cells as cancer vaccines: Directing effector-type T cells to tumors. *Seminars in immunology*. Vol. 22. P. 173–182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2010.03.002>.

3. Robbie B. Mailliard, Anna Wankowicz-Kalinska, Quan Cai, Amy Wesa, Catharien M. Hilkens, Martien L. Kapsenberg, ... Pawel Kalinski. (2004). α -Type-1 Polarized Dendritic Cells: A Novel Immunization Tool with Optimized CTL-inducing Activity. *Cancer research*. Vol. 64. P. 5934–5937. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1261>.

4. Skivka, L.M., Shvets, Yu.V., Khranovska, N.M., Fedorchuk, O.G., Pozur, V.V & Senchilo, N.V. (2012). Synergistic effect of microbe-associated molecules on human monocyte-derived dendritic cell maturation in vitro. *Biopolymers & Cell*. N1. P. 50-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.00002C>.

5. Yanlu Zhang, Xueping Zhou & Baohua Zhou. (2012). DC-derived TSLP promotes Th2 polarization in LPS-primed allergic airway inflammation. *European Journal of Immunology*. Vol. 42. P. 1735-1743. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201142123>.

ЕКСТРАКЦІЯ КАРДІОЛІПІНУ ТА ЙОГО РОЛЬ У ВІКОВИХ ЗМІНАХ

Крвавич А.С., Яцкова Є.А.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Україна, e-mail: anna.s.kravavych@lpnu.ua; yelyzaveta.yatskova.bt.2021@lpnu.ua

Метод отримання кардіоліпіну (КЛ) із бичачого серця сьогодні використовується у промисловості та є тривалим і ресурсовитратним. Тому актуальною є оптимізація цього процесу. Альтернативним методом пропонується екстракція КЛ із бактерій. Кардіоліпін – унікальний фосфоліпід з димерною структурою, що містить чотири ацильні групи та два негативних заряди; міститься у внутрішніх мембранах мітохондрій. Він здійснює низку ключових функцій у мітохондріях, як наслідок, будь-які порушення його профілю призводять до дисфункції мітохондрій; що вважається однією з першопричин процесів старіння. Одним із методів відновлення рівня КЛ в організмі є введення екзогенних ліпосом із вбудованим КЛ.

Мета дослідження: оптимізувати процес екстракції кардіоліпіну.

Матеріали і методи дослідження. Нами було обрано метод постадійної екстракції кардіоліпіну з обезжиреного бичачого серця. Як екстрагент використовували охолоджений до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ацетон, та метанол. Екстракцію проводили при перемішуванні (1500 об/хв), в атмосфері інертного газу. Одержаний екстракт центрифугували, осад розчиняли в ефірі та осаджували 20% розчином BaCl_2 . Далі осад повторно центрифугували, екстрагували етиловим спиртом та переводили кардіоліпін в натрієву сіль.

Результати дослідження. За методом постадійної екстракції кардіоліпіну вдалося отримати розчин натрієвої солі КЛ. Наступним етапом дослідження буде екстракція кардіоліпіну із бактерій виду *Bacillus subtilis* та аналіз результатів, отриманих у двох етапах. За методикою Lacombe & Lubochinsky (1988), першу екстракцію ліпідів зі спороутворюючих бактерій здійснюють за класичною технікою, другу екстракцію – у сильно кислому середовищі, що дає змогу кількісно вилучити кардіоліпін.

За мітохондріальною теорією старіння, мітохондрія – основне джерело активних форм кисню (АФК), які є продуктами реакцій дихального ланцюга. Вони атакують компоненти самої ж мітохондрії: білки, ліпіди та мітохондріальну ДНК. Досліджено, що мітохондрія споживає 80-90% кисню, який надходить у клітину, із них близько 0,2-2% кисню конвертується мітохондріями в АФК. Безпосередньо однією із легких мішеней АФК є кардіоліпін. Через його поліненасичені ацильні групи він є вразливим до перекисного окисного пошкодження. Відомо, що таке окиснення ліпідів лише прогресує із віком Spiteller (2001).

Дефіцит вмісту КЛ унеможливорює взаємодію між АДФ/АТФ переносниками та дихальними комплексами, спричиняє дестабілізації та

дисфункції мітохондріальних дихальних суперкомплексів, збільшує ступінь апоптозу. Зміни кардіоліпіну спостерігаються при таких патологічних станах, як: синдром Барта, ішемія/реперфузія міокарда, метаболічні розлади, нейродегенеративні захворювання та, власне, старіння.

Зниження ефективності роботи мітохондрій є одним із ранніх явищ старіння. Вікова втрата КЛ була показана у мітохондріях клітин серця щура, гепатоцитів щура Schlame, Rua, & Greenberg (2000), клітин головного мозку щура Ruggiero, Cafagna, Petruzzella, Gadaleta & Quagliariello (1992), клітинах нирок морської свинки Helmy, Hack & Juracka (2003) та клітин епідермісу людини Schlame et al. (2000).

Ряд досліджень Petrosillo, Matera, Moro, Ruggiero & Paradies (2009); Petrosillo, Matera, Casanova, Ruggiero & Paradies (2008); Paradies et al. (1999, 2004); Paradies, Petrosillo & Ruggiero (1997); Petrosillo, Ruggiero, Di Venosa, & Paradies (2003) продемонстрували, що втрати вмісту КЛ в мітохондріях тваринних клітин, пов'язані з літнім віком, ішемією, гіпотиреоїдизмом, можна відновити за допомогою введення екзогенних ліпосом із КЛ.

У патенті № US 7,824,708 B2 Leverett, Missler, & Fast (2010) запропоновано створення ліпосом, які є здатними покращувати, підтримувати або відновлювати мітохондріальні мембрани та/або функції мітохондрій. Їх можна вводити місцево, перорально, парентерально (наприклад шляхом ін'єкції). При місцевому введенні композицію можна використовувати, наприклад, у вигляді крему, лосьйону, гелю, пасти, спрею, тоніка або іншої відповідної форми.

Автори Leverett et al. (2010) стверджують, що вони є стабільними та несприйнятливими до суттєвих окиснювальних пошкоджень при зберіганні за кімнатної температури (21,1°C) протягом будь-якого періоду часу від щонайменше години до кількох років.

Висновки.

1. Класичний метод отримання КЛ із бичачого серця через низку недоліків потребує вдосконалення.
2. Нами було проведено перший етап дослідження: отримано розчин натрієвої солі КЛ постадійною екстракцією з обезжиреного бичачого серця.
3. Заплановано проведення другого етапу дослідження: екстракція КЛ із бактерій виду *Bacillus subtilis*.
4. Кардіоліпін відіграє важливу роль у багатьох аспектах клітинного гомеостазу та людського здоров'я.
5. Через збільшення ступеня окиснення ліпідів із віком, спостерігається дефіцит нормального КЛ при старінні; що викликає збій у нормальній роботі мітохондрій та спричиняє різні патологічні стани.
6. Одним з рішень для відновлення вмісту КЛ в мітохондріальних мембранах є введення екзогенних ліпосом, що містять КЛ.

Список літератури

- Falabella, M., Vernon, H. J., Hanna, M. G., Claypool, S. M., & Pitceathly, R. D. S. (2021). Cardioliipin, Mitochondria, and Neurological Disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 32(4), 224–237. doi: 10.1016/j.tem.2021.01.006
- Harman D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*, 11(3), 298–300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298
- Helmy, F. M., Hack, M. H., & Juracka, A. (2003). Age-related changes of the endogenous cardioliipin and plasmalogens of guinea pig kidney and their in vitro hydrolysis by endogenous phospholipases: a thin layer chromatographic analysis in conjunction with densitometric measurement. *Cell biochemistry and function*, 21(4), 337–344. doi: 10.1002/cbf.1035
- Lacombe, C., & Lubochinsky, B. (1988). Specific extraction of bacterial cardioliipin from sporulating *Bacillus subtilis*. *Biochimica et biophysica acta*, 961(2), 183–187. doi: 10.1016/0005-2760(88)90112-9
- Leverett J.C., Missler S.R., & Fast D.J. (2010) Liposome containing cardioliipin for improvement of mitochondrial function (U.S. Patent No. 7,824,708) U.S. Patent and Trademark Office. Retrieved from patents.google.com/patent/US7824708B2/en
- Panov A.V. & Dikalov S.I. (2020) "Cardioliipin, Perhydroxyl Radicals, and Lipid Peroxidation in Mitochondrial Dysfunctions and Aging". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 020(1323028):1-14. doi: 10.1155/2020/1323028
- Paradies, G., Paradies, V., Ruggiero, F. M., & Petrosillo, G. (2019). Role of Cardioliipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects. *Cells*, 8(7), 728. doi: 10.3390/cells8070728
- Paradies, G., Petrosillo, G., Pistolese, M., Di Venosa, N., Federici, A., & Ruggiero, F. M. (2004). Decrease in mitochondrial complex I activity in ischemic/reperfused rat heart: involvement of reactive oxygen species and cardioliipin. *Circulation research*, 94(1), 53–59. doi: 10.1161/01.RES.0000109416.56608.64
- Paradies, G., Petrosillo, G., Pistolese, M., Di Venosa, N., Serena, D., & Ruggiero, F. M. (1999). Lipid peroxidation and alterations to oxidative metabolism in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *Free radical biology & medicine*, 27(1-2), 42–50. doi: 10.1016/s0891-5849(99)00032-5
- Paradies, G., Petrosillo, G., & Ruggiero, F. M. (1997). Cardioliipin-dependent decrease of cytochrome c oxidase activity in heart mitochondria from hypothyroid rats. *Biochimica et biophysica acta*, 1319(1), 5–8. doi: 10.1016/s0005-2728(97)00012-1
- Petrosillo, G., Matera, M., Casanova, G., Ruggiero, F. M., & Paradies, G. (2008). Mitochondrial dysfunction in rat brain with aging Involvement of complex I, reactive oxygen species and cardioliipin. *Neurochemistry international*, 53(5), 126–131. doi: 10.1016/j.neuint.2008.07.001

- Petrosillo, G., Matera, M., Moro, N., Ruggiero, F. M., & Paradies, G. (2009). Mitochondrial complex I dysfunction in rat heart with aging: critical role of reactive oxygen species and cardiolipin. *Free radical biology & medicine*, 46(1), 88–94. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.031
- Petrosillo, G., Ruggiero, F. M., Di Venosa, N., & Paradies, G. (2003). Decreased complex III activity in mitochondria isolated from rat heart subjected to ischemia and reperfusion: role of reactive oxygen species and cardiolipin. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(6), 714–716. doi: 10.1096/fj.02-0729fje
- Ruggiero, F. M., Cafagna, F., Petruzzella, V., Gadaleta, M. N., & Quagliariello, E. (1992). Lipid composition in synaptic and nonsynaptic mitochondria from rat brains and effect of aging. *Journal of neurochemistry*, 59(2), 487–491. doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb09396.x
- Schlame, M., Rua, D., & Greenberg, M. L. (2000). The biosynthesis and functional role of cardiolipin. *Progress in lipid research*, 39(3), 257–288. doi: 10.1016/s0163-7827(00)00005-9
- Spiteller G. (2001). Lipid peroxidation in aging and age-dependent diseases. *Experimental gerontology*, 36(9), 1425–1457. doi: 10.1016/s0531-5565(01)00131-0.

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЯ І ДОСЛІДЖЕННЯ ТВЕРДОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПЕРГІДРОЗУ ТА ГРИБКОВИХ І МІКРОБНИХ УРАЖЕНЬ СТУПНІ ЛЮДИНИ

Гриновець І.С., Ложечник К.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Тверді лікарські форми є одними із зручних і ефективних засобів профілактики та лікування гіпергідрозу. Антиперспіранти у вигляді присипки, пудри, різноманітного типу вкладки до взуття діють доволі швидко, є зручними у використанні і транспортуванні, пройшли апробацію часом.

Таким чином, ми вважаємо надзвичайно актуальною розробку твердої лікарської порошкоподібної форми - присипки, яку з метою запобігання гіпергідрозу, для зручності використання можна застосовувати не лише традиційно як звичайну присипку, але й у вигляді спеціально розроблених вкладок у взуття.

У запропонованому нами косметологічному складі використано низку активних компонентів, які можна зустріти в медичній рецептурі, зокрема такі як гексаметилентетрамін (інша назва уротропін), кислоти борна та саліцилова, сірка очищена, цинку оксид, крохмаль та інші. Даний перелік активних компонентів сприяє звууженню та частковому закупорюванню пор

шкіри, внаслідок чого зменшується, або навіть тимчасово припиняється виділення поту за місцем локального застосування. Вище згаданий склад речовин також забезпечує протимікробну та протигрибкову дії і додатково за рахунок адсорбції та підвищення проникності мембран на поверхнево-клітинному рівні сприяє процесу виведення токсинів з поверхні шкіри організму людини.

Мета дослідження. Метою нашої роботи є оприлюднення результатів дослідження, одержаних унаслідок проведеного інформативного пошуку, а також фармацевтичної розробки оптимізованого рецептурного пропису та відповідної технологічної схеми косметичного (профілактичного) засобу для допомоги при гіпергідрозі та грибкових і мікробних ураженнях ступні людини.

Матеріали і методи дослідження. На основі опрацювання наукових журнальних статей та інтернет ресурсу, нами розроблено склад пропису твердої порошкоподібної форми, у вигляді присипки, для догляду за стопами ніг людини, яке розвивається при гіперфункції залоз секреції шкіри людини – гіпергідрозі. Аналіз компонентів різних прописів за даною проблематикою дозволив скласти наступний оптимізований склад пропису присипки: Talci 1,5; Aluminiі oxidi 2,0; Acidi borici 1,5; Zinci oxidi 1,0; Hexamethylentetramini 1,0; Amyli 1,0; Acidi salicylici 1,0; Sulfuris precipitatis 0,5; Mentolum 0,5.

У процесі вивчення питання особливостей застосування твердої форми у вигляді присипки нами розроблено удосконалену форму-вкладку, яка має на меті полегшення застосування та пролонгування дії. А відтак до складу вище перелічених речовин додатково включено силікагель (у мас об'ємному співвідношенні 5,0) – речовину з вираженими сорбційними властивостями. Таким чином загальна маса усіх компонентів пропису складатиме 15,0.

Задумом передбачено, що розроблена форма-вкладка має бути виготовлена зі щільного матеріалу (шовку), який дозволяє пролонговано пропускати крізь свої пори порошкоподібну присипку. Технологія присипки і форми-вкладки при гіпергідрозі складається із 7 стадій, проте обидві запропоновані форми, відрізняються однією видозміною. У процесі виготовлення форми-вкладки на стадії 5, а саме «Змішування порошкоподібної маси зі Стадії 4», додатково до складу порошкової маси додається гранульований силікагель, який забезпечуватиме додаткове поглинання вологи під час використання взуття, оскільки фіксується у внутрішній частині взуття до нижньої частини язика.

Результати дослідження. У результаті нашої роботи узагальнено інформативний матеріал, який стосується етіології та патогенезу гіпергідрозу стопи, Оптимізовано та запропоновано зручну форму для застосування присипки для догляду за стопами ніг людини.

Висновки.

У сучасній дерматології та косметології застосування твердих форм у вигляді присипки при гіпергідрозі є загальноприйнятою практикою. Проте фармацевтична розробка такого типу форм потребує особливої уваги, що

пов'язано не лише з питанням підбору компонентів пропису та особливостей технології. Важливим також у даному питанні є розробка форми – зручного для використання контейнера, який спрощуватиме та покращуватиме процес застосування присипки. А у випадку нашої розробленої форми-вкладки надаватиме засобу ще й пролонгованої дії.

РОЗРОБКА СКЛАДУ КРЕМУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АЛЕРГІЧНОГО ДЕРМАТОЗУ

Ординович В.В., Гриновець І.С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, e-mail: vasylinaordynovych1202@gmail.com

Зростаючий рівень показників захворюваності шкіри на алергічні дерматози значною мірою пов'язаний зі забрудненням довкілля, широким використанням хімічних реагентів, проникненням хімічних продуктів до водного середовища тощо. Усі захворювання та вади шкіри умовно поділяють на первинного типу та вторинного, останні як правило, обтяжені запальними процесами (контактним дерматитом), а також алергічною реакцією. Варіабельність симптоматики в анамнезі може бути від легкої сухості, почервоніння, печіння або поколювання шкіри до дуже болючих пухирів, які можуть бути наповнені рідиною (серозний вміст). Фармацевтичну розробку крему для рук з активними компонентами - сіркою та алое ми вважаємо актуальною, оскільки, дана форма може бути застосована для полегшення та усунення дерматологічних проблем шкіри, які обтяжені алергічною симптоматикою.

Мета дослідження. Метою роботи є оприлюднення результатів дослідження, одержаних внаслідок проведеного інформативного пошуку, а також фармацевтичної розробки оптимізованого рецептурного пропису та відповідної технологічної схеми косметичного (профілактичного) засобу для догляду за шкірою рук при контактному дерматиті, до складу якого входить сірка та екстракт алое.

Матеріали і методи дослідження. На основі опрацювання наукових статей журналів та матеріалів розміщених на інтернет ресурсах нами розроблено склад пропису м'якої форми у вигляді крему для догляду за шкірою рук при контактному дерматиті. Аналіз компонентів різних дерматологічних і косметологічних прописів, за даною проблематикою, дозволив скласти наступний оптимізований склад пропису крему: вода очищена – 30 мл; ланолін безводний – 1,5; вазелін – 10 мл; оливкова олія – 10,0; гліцерин – 5,0; сірка – 2,0; екстракт алое (олійний) – 20 мл; саліцилова кислота – 1,5; натрій тетраборат – 0,8; ефірна олія м'яти – 4 кр.

Результати дослідження. При розробці крему передбачено, що активними компонентами м'якої форми є сірка та екстракт алое. Сірка чинить потужний протизапальний ефект, пригнічуючи медіатори запалення. Натуральний екстракт алое додатково має ранозагоювальну та протизапальну дію, прискорює репаративні процеси на клітинному рівні, знімає подразнення та

еритему при необтяжених типах захворювання шкіри. Використання даного крему для рук дозволить досягти кращої протиалергічної, протизапальної, протинабрякової, підсушуючої, кератолітичної та підживлюючої дії.

Висновки.

У процесі розробки нової форми узагальнено інформативний матеріал, який стосується етіології та патогенезу такого захворювання, як – контактний дерматит, а також локальних засобів, які використовуються з метою лікування та профілактики даної проблеми шкіри. З метою стандартизації готового продукту –опрацьовано склад косметично-дерматологічного крему для рук з розробкою для нього технологічної схеми та визначенням критичних стадій якісного контролю у процесі виготовлення даної гігієнічної форми.

ДРІЖДЖОВІ ЕКСТРАКТИ – ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

Єрохін В.А., Лубенець В.І.

Національний університет “Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно-активних речовин, фармації та біотехнології, вул. С. Бандери, 12, Львів, 79013, Україна, e-mail: volodymyr.a.yerokhin@lpnu.ua

Хлібопекарські дріжджі з давніх часів застосовуються для виготовлення багатьох продуктів. З середини минулого століття зростає увага до продуктів переробки дріжджової клітини, в тому числі дріжджових екстрактів. Завдяки своєму природньому походженню, високому вмісту поживних речовин, вітамінів, білків мінералів, а також смаковим властивостям він став дуже популярним компонентом в харчовій промисловості. Дріжджовий екстракт став четвертим за важливістю природним ароматичним агентом для їжі після натрію глютамату, нуклеотидів та гідролізованих білків (Vucurovic et al., 2022).

Дріжджовий екстракт являє собою складну багатокомпонентну суміш, основними складовими якої є матеріал клітинної стінки та вміст клітин. Складність дріжджового екстракту проявляється не лише у різних типах макромолекул та малих молекул, які він містить, але й у різноманітності поживних речовин. Наприклад, для дріжджових екстрактів, отриманих із одних і тих же сировинних матеріалів та умов виробництва, але з різними часами обробки, можуть бути значні відмінності у складі продукту, в той час як різні способи виробництва та різна сировина призводять до ще більшого різноманіття. Завдяки цьому, саме ці відмінності в методах виробництва дріжджових екстрактів призводять до диверсифікації продуктів на основі дріжджових екстрактів, які можуть задовольнити потреби різних галузей та застосувань.

Мета роботи: дослідження та обгрутування підбору методів одержання дріжджових екстрактів.

Матеріали та методи дослідження. В основі технології виробництва дріжджових екстрактів лежить індукований лізис клітин з подальшим відділенням внутрішньоклітинної речовини. Дріжджі мають міцні клітинні стінки, тому лізис клітин для вивільнення їх вмісту є основною проблемою при виробництві дріжджових екстрактів. Існують чотири основних типи процесів, що використовуються для виробництва екстрактів: автоліз, плазмоліз, ферментативний гідроліз та фізична деструкція, кожен з яких має свої переваги та недоліки (таблиця 1). Дріжджові екстракти, виготовлені за різними технологіями виробництва з одного й того ж сировинного матеріалу, можуть суттєво відрізнятися за своїми властивостями, тому вибір процесу повинен враховувати бажані властивості кінцевого продукту. Стандартними методами контролю, які зазвичай використовуються для оцінки відповідності процесу і властивостей екстрактів, є вимірюванням ступеня лізису клітин дріжджів (визначенням через аналіз морфології клітин та тестів на життєздатність клітин) та ступеня гідролізу білків/полісахаридів (визначенням через загальний вміст розчинних речовин, вміст розчинних білків та загальний вміст вуглеводів).

Таблиця 1. Порівняння різних методів виробництва дріжджових екстрактів

Метод виробництва екстракту	Переваги	Недоліки
Автоліз	Простота технології; низька собівартість технології;	Низький вихід, складність контролю ступеня автолізу, тривалий час процесу
Плазмоліз	Вищий вихід у порівнянні з автолізом, внутрішньоклітинні компоненти повністю вивільнюються в середовище і зберігаються	Використання хімічних агентів, неефективна конверсія продукту
Ферментативний гідроліз	Високий вихід, високий вміст низькомолекулярних речовин. Більш контрольований процес	Висока вартість, складність процесу
Фізична деструкція	Простота, збереження активних молекул	Висока енергоємність і вартість процесу, не підходить для одержання мономерів

Найбільш поширеним в промисловому використанні є метод ферментативного гідролізу завдяки своїй технологічності та контрольованості процесу.

Результати дослідження. Ферментативний розклад дуже схожий на автоліз, оскільки обидва використовують м'які умови та ферменти для лізису клітин. Різниця полягає в тому, що ферментативний розклад використовує екзогенні ферменти, тоді як автоліз використовує ендогенні ферменти дріжджів. Принцип ферментативного розкладу полягає в тому, що під дією ферментів руйнуються білки клітинної стінки з вивільненням внутрішньоклітинного вмісту у середовище. Подальша обробка ферментами дозволяє поглибити гідроліз шляхом розщеплення білків та пептидів, що вивільнилися з клітини. Основні типи ферментів, які використовуються для гідролізу це ендо- та екзопроteaseи. Найефективніші ферменти - це фруктові протеази, такі як папаїн, фіцин, бромелін. Ферментативний гідроліз папаїном був порівняний з автолізом за однакових умов. При цьому папаїн показав синергетичний ефект з різними клітинними ферментами та значно збільшив вихід екстракту. Так само при порівнянні автолізу, плазмолізу та ферментативного гідролізу, ферментативний розклад вивільнив найбільше розчинних речовин та пептидів з клітин дріжджів. Промислово ферментативний розклад часто використовує суміш кількох екзогенних ферментів, що призводить до швидкого лізису клітин та контрольованого розкладу макромолекул, а також до вищого виходу розчинних речовин. Однак використання таких сумішей ферментів потребує ретельної оптимізації процесу для досягнення максимальної ефективності екстракції та мінімізації споживання ферментів та витрат.

На даний час дріжджові екстракти широко використовуються в кормах для тварин, харчовій промисловості, косметичці, фармацевтиці, медицині та біотехнології.

Дріжджовий екстракт є добре відомим косметичним інгредієнтом; амінокислоти, полісахариди, поліпептиди, протеїни та інші речовини в екстракті дріжджів мають корисні біологічні ефекти, такі як зволоження шкіри, стимулювання оновлення клітин, сповільнення старіння шкіри та прискорення загоєння ран при зовнішньому застосуванні (Kim & Yun, 2006.).

Дріжджові екстракти серед іншого знайшли застосування в медицині через свої біологічні активності, високий поживний вміст, покращенню дисфункції балансу мікробіоти кишківника. Застосування дріжджових екстрактів у медицині також пов'язані з їх протизапальними властивостями, наприклад, у лікуванні емфіземи та пневмонії (Rafael et al., 2019). Крім протизапальних та протиракових ефектів, розчинна форма β -глюканів у дріжджових екстрактах має інші корисні для здоров'я функції, такі як зниження рівня холестерину та ліпідів у крові, без побічних ефектів синтетичних препаратів (Zekun et al., 2023). Бета-глюкани з дріжджових екстрактів мають великий потенціал для розробки методів лікування

захворювань, таких як ожиріння, пневмонії, серцево-судинних та шкірних захворювань.

Висновки.

Таким чином використання дріжджових екстрактів, як природніх, економічно доцільних та перспективних продуктів для різних напрямків застосування є актуальним завданням. Хоча дріжджові екстракти тривалий час використовуються в харчовій промисловості, їх використання в галузях косметології, фармації, медицини є досить обмеженим і потребує подальших досліджень. На даний час технологія виробництва дріжджових екстрактів розробляється та впроваджується у постійне виробництво в львівській біотехнологічній компанії ПрАТ «Компанія Ензим». Подальші дослідження в даному напрямку зосереджені на розширенні продуктового ряду екстрактів для потреб різних напрямків їх використання.

- Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проекту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities»

ГЕМОСТАТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІСАХАРИДІВ: ПУЛУЛАН І ХІТОЗАН

Зіміна Л.Ю., Нікітіна О.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: chocolategirl1177@gmail.com

Існує широкий спектр місцевих кровоспинних засобів, включаючи біоматеріали на основі традиційних і новітніх сполук полісахаридної природи, які показали здатність до антибактеріальної, кровоспинної та знеболювальної активності, високої біосумісності та ранозагоювальної дії.

Мета дослідження: зробити порівняльну характеристику хітозану та пулулану та розглянути їхні механізми дії, сфери застосування у якості гемостатичних біоматеріалів.

Матеріали і методи дослідження. Вивчення та аналіз наукових статей різних дослідників з використанням електронного ресурсу Національної медичної бібліотеки Національного інституту здоров'я США.

Результати дослідження. Хітозан та пулулан відносяться до різних груп полісахаридів, проте мають подібні біологічні властивості (Табл. 1). Їх застосування варіюється від доставки ліків (включаючи антибіотики, вакцини, протизапальні агенти, пептиди, білки та фактори росту) до лікування опіків, загоєння ран, доставки генів; регенеративна медицина та тканинна інженерія (для регенерації сухожилів, хрящів, зв'язок, кісток, печінки, нейронів і шкіри). Доведено, що матеріали на основі хітозану, а саме, нановолокна, композити, плівки та губки, сприяють швидкому загоєнню ран і регенерації шкіри. Як наслідок, основні комерційні

застосування хітозану в біомедичній галузі пов'язані саме з ранозагоювальними властивостями.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика властивостей хітозану та пулулану

Властивість	Хітозан	Пулулан
Джерело отримання	Екзоскелети ракоподібних.	Різні види грибів.
Хімічна структура	Гомополісахарид, що складається з залишків N-ацетилглюкозаміну.	Гетерополісахарид, що складається з залишків глюкози, манози, галактози та фукози.
Розчинність	Погано розчинний у воді, добре розчинний у кислотах, лугах та органічних розчинниках.	Добре розчинний у воді, погано розчинний у кислотах, лугах та органічних розчинниках.
В'язкість	Низька	Висока
Адсорбційна здатність	Висока	Висока
Антибактеріальні властивості	Проти <i>Escherichia coli</i> та <i>Staphylococcus aureus</i>	Проти <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> та <i>Salmonella spp.</i>
Протизапальні властивості	Виявляє	Виявляє
Гемостатичні властивості	Виявляє	Виявляє

Тоді як пулулан є відносно новим біоматеріалом, який необхідно ще досліджувати, як з боку біологічної дії так і технологічних властивостей. Порівняємо механізми дії хітозану та пулулану на згортання крові при кровотечі (Табл. 2). Розглянемо більш детально механізм дії хітозану. Катіонні властивості хітозану відіграють значну роль у індукції гемостазу, оскільки поверхні еритроцитів несуть негативні заряди. Наявність протилежних зарядів між хітозаном і еритроцитами призводить до твердження, тобто хітозан має притягуючий ефект і зшивається з еритроцитами, в результаті чого утворюється «мукоадгезивний бар'єр» на місці рани для зупинки кровотечі. Аміногрупи, знайдені в хітозані (полі-N-ацетил глюкозамін), відіграють вирішальну роль у сприянні агрегації еритроцитів через електростатичну взаємодію з поверхневими зарядами клітин. Крім того, катіонна здатність також дозволяє йому зв'язуватися з аніонами на клітинних стінках бактерій, тим самим перешкоджаючи їх проникненню в клітину (антимікробна дія). Встановлено, що пов'язка на основі хітозану має високу пористість, що поглинає значну кількість крові,

а також сприяє гемостатичній активності через агрегацію та активацію тромбоцитів.

Таблиця 2. Механізми дії хітозану та пулулану

Механізм дії	Хітозан	Пулулан
Стимуляція утворення фібринового згустка	Адсорбується на поверхні кровоносних судин і тромбоцитів, стимулюючи їх активацію. Активовані тромбоцити виділяють фактори згортання крові, які сприяють утворенню фібринового згустка.	Має більш низьку адсорбційну здатність, ніж хітозан, тому він може менш ефективно стимулювати утворення фібринового згустка.
Фізичне закупорювання судини	Може утворювати плівку на поверхні кровоносної судини, яка закупорює судину і зупиняє кровотечу.	Має більш високу в'язкість, ніж хітозан, що означає, що він може більш ефективно закупорювати судину.
Зменшення запалення	Має сильні протизапальні властивості, що сприяє більш швидкому загоєнню рани.	Має менш високі протизапальні властивості, ніж хітозан.

Включення препаратів типу ібупрофену, наноксиду цинку, галової кислоти та коричневого альдегіду посилює антимікробні та кровоспинні властивості. Крім того, пов'язка проявляє антибактеріальні властивості проти *E. coli* та *S. aureus*. В той же час нанокompatитні плівки на основі пулулану є чудовими антимікробними агентами проти різних патогенів – *S. aureus*, *E. coli*, *Listeria monocytogenes* та *Salmonella* spp. Нанокompatитні плівки можна використовувати як перев'язувальний матеріал для ранових інфекцій, спричинених бактеріями, стійкими до множинних лікарських засобів. Тобто пулулан має певною мірою подібні біологічні властивості до хітозану. В останні роки застосування нанотехнологій у біомедичній галузі призвело до розробки нових засобів. Гідрогелі привернули увагу для клінічного застосування завдяки своїй здатності підтримувати вологе середовище та ущільнювати тканини під час гемостазу завдяки високому вмісту води. Вони складаються з гідрофільних полімерів, з'єднаних у тривимірну мережу, яка нагадує позаклітинний матрикс, що дозволяє їм поглинати значну кількість води. Враховуючи корисні властивості пулулану та хітозану, синтез гідрогелевих композитів з поєднанням цих полісахаридів здатен значно прискорювати та посилювати загоєння ран. Discas та ін. нещодавно виготовили хітозан-пулулановий композит із регульованим розміром пор і цільовими властивостями для застосування в доставці ліків. Виготовлені композитні структури склалися з ядра

хітозану, покритого різними формами модифікованих пулуланів, тобто одна містила карбоксильні групи, а інша містила альдегідні групи. Дослідники продемонстрували, що два типи виготовлених матеріалів мали різні фізичні та біологічні властивості. Дослідження показали, що клітини, інкапсульовані в пулулан-метакрилатному гідрогелі, володіють високою проліферацією та прискорюють загоєння ран у щурів і мишей. Пулулан-колагенові гідрогелі можна використовувати як шкірні каркаси для прискорення загоєння ран завдяки їхній пористості. Ці каркаси можуть легко повторювати архітектуру шкіри та сприяти інкапсуляції стовбурових клітин і елементів загоєння ран для відновлення тканин шкіри. Нещодавно розробили багатофункціональний пулулановий пластир з мікроголками, наповнений наночастинками хітозану та фукоїдану для диференційованого вивільнення моксифлоксацину, лідокаїну та тромбіну. Потім наночастинки лідокаїну, тромбіну і моксифлоксацину інкапсулювали в пластир з мікроголками на основі 30% пулулану. Результати показали, що такий пластир дозволяє досягти швидкого гемостазу, анальгезії та стійкої антибактеріальної активності. Сприяв швидкому вивільненню тромбіну та зміг забезпечити ефективну коагуляцію. Показано, що пулулановий пластир з мікроголками має високу біосумісність із комбінованим гемостатичним, беззаспокійливим матеріалом і володіє тривалим антибактеріальним ефектом.

Висновки.

1. Пулулан і хітозан можуть утримувати високий рівень води та мають біосумісні, біодеградабельні, антимікробні властивості. Вони нетоксичні для організму людини.
2. Незважаючи на погані механічні властивості та високу вартість, пулулан виявляє антимікробну дію широкого спектру, його можна використовувати шляхом поєднання з іншими полімерами, однак це потребує подальших досліджень і схвалення для комерційного використання.
3. В даний час на ринку немає гемостатичного продукту, який задовольняє всім ланкам загоєння раньового процесу. За допомогою композиційних матеріалів, отриманих шляхом комбінування, можна вдосконалювати існуючі і розробляти нові засоби, враховуючи синергичні ефекти і таким чином пришвидшувати гемостаз.

СИНТЕЗ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПОЛІКОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ТІОПІРАНО[2,3-*d*]ТІАЗОЛІВ

Михайло Гойдик¹, Андрій Лозинський¹, Андрій Кархут², Святослав Половкович², Роман Лесик¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: mgojdik@gmail.com

²Національний університет «Львівська Політехніка», вул. Бандери, 12, Львів, 79013, Україна

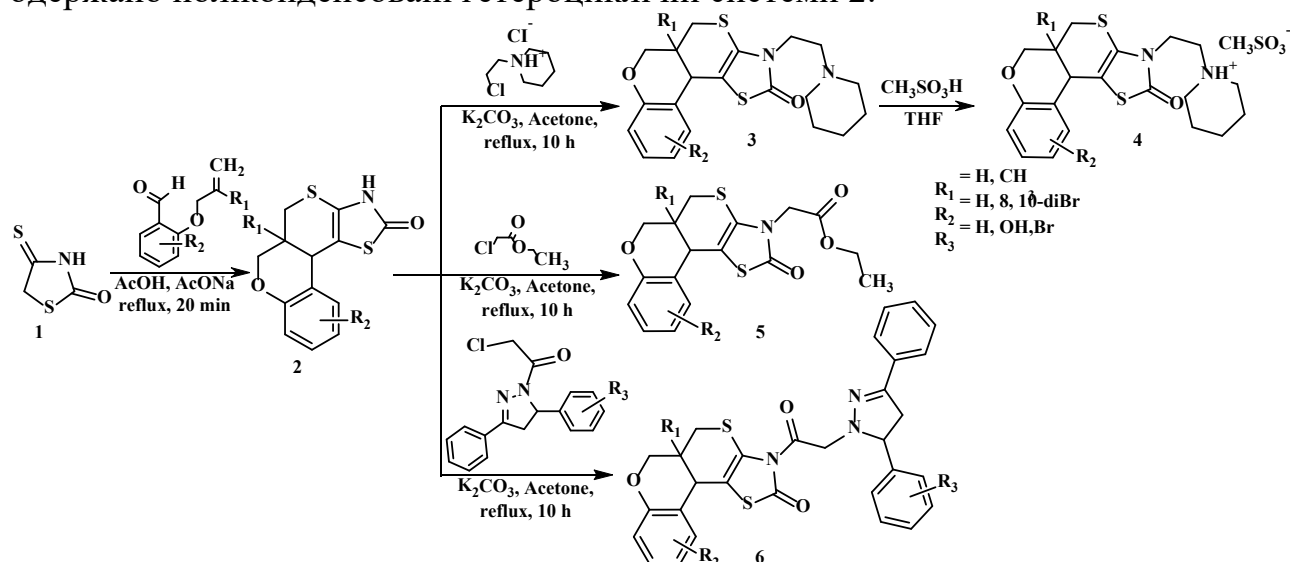
Синтез нових біологічно активних молекул є цікавим та актуальним питанням сучасної органічної і медичної хімії, у зв'язку з чим дослідження «доміно» реакцій відкриває перспективний напрямок пошуку нових потенційних лікарських засобів.

Мета дослідження: створення ряду сполук на основі тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних, скринінг протипухлинної активності з метою відбору високоактивних сполук.

Матеріал і методи дослідження. Органічний синтез, ¹H та ¹³C-ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія.

Результати дослідження.

Опрацьовано «доміно» реакції Кньюенагеля-гетеро-Дільса-Альдера, в яких 4-тіоксо-2-тіазолідинон **1**, відіграє роль метилен активної компоненти та вступає в реакції з алілсаліциловим альдегідом і його похідними в умовах середовища оцтової кислоти та натрію ацетату, в результаті чого було одержано поліконденсовані гетероциклічні системи **2**.



Метою нашої роботи став синтез нових «лікоподібних» молекул для ряду полі конденсованих тіопіранотіазолів шляхом модифікації їх структури по 3 положенню тіазолідинового циклу. Проведено реакцію алкілування продукту **2** гідрохлоридом 1,2-хлоретилпіперидином, етиловим ефіром монохлороцтової кислоти та хлорацетамідами різноманітної структури, в результаті чого було одержано відповідні *N*-заміщені похідні **3,5,6**. З метою покращення біофармацевтичних характеристик було отримано водорозчинні солі метансульфонової кислоти **6** в середовищі тетрагідрофурану.

Висновки.

1. Синтезовано нову хімічну бібліотеку тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних.
2. Структура синтезованих молекул підтверджена методами спектроскопії ЯМР та хромато-мас-спектрометрії.
3. Для синтезованих сполук проводяться скринінг протипухлинної активності на базі Інституту біології клітини НАН України.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ХАЛЬКОГЕНОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТІАЗОЛОХІНАЗОЛІНІВ

Кут Д.Ж.¹, Кут М.М.¹, Онисько М.Ю.¹, Комаровська-Порохнявець О.З.²

¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, Україна, e-mail: kaf-chemorg@uzhnu.edu.ua

² Національний університет «Львівська політехніка», 79013, м. Львів, Україна, e-mail: tbsfb.dept@lpnu.ua

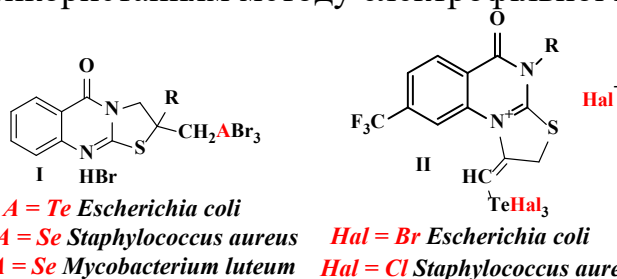
Поліконденсовані хіназоліни широко використовуються в якості біологічно активних сполук. Найбільш універсальним методом синтезу поліядерних хіназолінів є метод електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації його алкенільних(алкінільних) похідних під дією галогено- та халькогеновмісних електрофільних реагентів. Використання таких електрофільних реагентів дозволяє приєднувати до хіназоліну тіазольний, тіазиновий чи тіазепіновий цикл з галогенометильною або халькогеногалогенометильною групою, які підсилюють протимікробні властивості поліядерних хіназолінів.

Мета дослідження: синтез галогенідів тіазоло(тіазино)хіназолінів та дослідження їх бактерицидних та фунгіцидних властивостей.

Матеріали і методи дослідження. ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, елементний аналіз, методу дифузії речовин в агар, метод серійних розведень.

Результати дослідження.

Нами одержано цілий ряд галогено- та халькогеновмісних конденсованих хіназолінів **I-II** з використанням методу електрофільної гетероциклізації.



При аналізі отриманих експериментальних даних по антимікробній активності, встановлено, що у випадку лінійних халькогенофункціоналізованих хіназолінів **I** наявність атома телуру в молекулі збільшує активність останніх щодо грам-негативної бактерії *Escherichia coli*. Натомість, у випадку селенових аналогів антимікробна дія зростає до грам-позитивної культури *Staphylococcus aureus*. Для ангулярних конденсованих хіназолінів **II** різниця в чутливості *Escherichia coli* збільшується при наявності фенільного замісника в положенні 3 хіназоліну. Наявність атома хлору в структурах **II** сприяє підвищенню чутливості досліджуваних хіназолінів до грам-позитивної культури бактерій *Staphylococcus aureus* в порівнянні до броманалогів.

Висновки.

Таким чином, встановлено високу антимікробну активність галогенохалькогенофункціоналізованих конденсованих хіназолінів.

АНАЛІЗ ХІМІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ В ЕКСТРАКТАХ ЧЕБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ТА ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО, ЇХ ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

Киричук А.О., Стадницька Н.Є.

Національний університет «Львівська політехніка», Інститут хімії та хімічних технологій, кафедра ТБСФБ, м. Львів, Україна, e-mail: anastasiia.kyrychuk.mfrfp.2022@lpnu.ua

Фармацевтична індустрія з кожним роком все більше розвивається, відбувається розширення асортименту лікарських препаратів (ЛП): розробляються ЛП з новим спектром дії, вводяться нові лікарські форми (ЛФ) вже існуючих ліків. Останнім часом препарати на основі офіційних рослин займають провідне місце в сучасній фармації. Розробка ліків рослинного походження включає в себе вивчення лікарської рослинної сировини (ЛРС), її фармакологічної активності та готового лікарського засобу (ГЛЗ) на всіх етапах його виробництва та в період зберігання.

Мета дослідження: Опрацювати інформацію про чебрець та його види, яка включає ботанічну характеристику, хімічний склад та його застосування в народній та офіційній медицині; розглянути сучасні методи отримання екстрактів, вивчення біологічної активності екстрактів *Thymus serpyllum* та *Thymus vulgaris* з метою розробки нових перспективних та конкурентоспроможних лікарських препаратів у альтернативній лікарській формі.

Матеріали і методи дослідження. Робота виконана з використанням офіційних джерел інформації, дані з яких були опрацьовані та систематизовані. Використано статистичний, логічний, графічний та експериментальний методи.

Результати дослідження. *Thymus vulgaris* та *Thymus serpyllum* популярні не лише через пряний смак та аромат, але й широкий спектр фармакологічної дії. Для медичних цілей використовують траву чебрецю у свіжому або висушеному вигляді. Свіжа трава використовується для отримання ефірної олії, а суха – для вилучення біологічно активних речовин або безпосередньо для медичних цілей.

Хімічний склад обох видів чебрецю подібний, але може відрізнитися відсутністю або присутністю деяких специфічних речовин чи різним відсотковим вмістом. Обидва види містять ефірні олії, флавоноїди, каротиноїди та терпени. Чебрець звичайний містить більше тимолу, що має антисептичні властивості; його використовують як засіб для зменшення запалення, покращення дихання та зняття болю. Чебрець повзучий має більший вміст карвакролу, що має протизапальні властивості; цю рослину використовують як засіб для зменшення запалення, покращення травлення, зниження кров'яного тиску та заспокоєння.

Чебрець широко використовується для лікування ран, завдяки його антисептичним властивостям. Також він популярний у лікуванні кишкових

інфекцій та дерматитів через антисептичні, в'яжучі, вітрогінні, загальнозміцнюючі та антигельмінтні властивості. Ефірна олія, отримана з трави чебрецю, проявляє протизапальні властивості за рахунок комбінації монотерпенів. Тимол і карвакрол, основні складові олії, володіють антиоксидантним, антимікробним, спозмолітичним та антибактеріальним ефектами.

При дослідженні фармацевтичного ринку України, щодо наявності на ньому препаратів з вмістом чебрецю, встановлено наявність препаратів як українського, так і закордонного виробництва, проте імпортованих ЛП є значно більше. Асортимент препаратів представлений 16 одиницями у різних лікарських формах: збір, настойка, бальзам, сироп.

При опрацюванні реєстру лікарських засобів Польщі було встановлено, що на їх фармацевтичному ринку зареєстровано також 16 препаратів з вмістом чебрецю. Польща має більш різноманітний асортимент препаратів з вмістом чебрецю, а саме по фармацевтичній формі. На їх фармацевтичному ринку наявні фітозасоби чебрецю у формі нативної сировини, сиропу, пастилок, таблеток, що вкриті оболонкою, рідини для ротової порожнини, рідини для приготування інгаляції. В Україні і у Польщі, більшість препаратів представлено у формі сиропів, які застосовуються при кашлі та застуді.

При маркетинговому дослідженні було виявлено необхідність розгляду можливості розробки та впровадження наявних препаратів у інших лікарських формах, для цього варто провести детальне вивчення хімічного складу та фармакологічної дії трави чебрецю.

Нами було проведено якісні реакції на виявлення флавоноїдів в рідкому екстракті чебрецю. Виконували три якісні реакції - взаємодія з лугами, взаємодія з $FeCl_3$, взаємодія з ацетатом свинцю. Ці реакції підтвердили наявність флавоноїдів в екстракті чебрецю. Також проведено ідентифікацію рутину та розмаринової кислоти за допомогою ТШХ, як рухому фазу використовували суміш мурашина кислота:вода:етилацетат (1:1:15). Було виявлено дві плями, оранжево-жовту та синю плями, які згідно розчину порівняння відповідали рутину та розмариновій кислоті відповідно.

Серед досліджень також було здійснено визначення вмісту екстрактивних речовин, за допомогою гравіметричного методу (21,3%), та кількісний вміст ефірних олій (4,2 мл/кг в перерахунку на висушену сировину) у траві чебрецю.

Висновки.

1. Трава чебрецю є цінною лікарською сировиною, про що свідчить як досвід народної медицини, так і дослідження хімічного складу та лікувальної дії трави та рослинних препаратів на основі чебрецю.
2. Оскільки більшість препаратів на основі досліджуваної ЛРС існує у формі сиропів, є потреба в розробці більш зручних ЛФ.
3. Проведене дослідження підтверджує користь використання сировини чебрецю в нативній формі та БАР, одержаних з цієї рослини, для створення фармацевтичних препаратів і косметичних засобів.

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОЦЕСУ ПРОМИСЛОВОГО СИНТЕЗУ МОЛОЧНОЇ КИСЛОТИ ГОМОФЕРМЕНТАТИВНИМ ШТАМОМ *ENTEROCOCCUS FAECIUM* N-21

Кіїв Д.І., Василюк С.В.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: dimakiiv@gmail.com

Молочна кислота (МК) завдяки своїй структурі та властивостям широко використовується у всіх галузях промисловості. Особливого значення вона набула у фармації, де її використовують як діючу та допоміжну сполуки. Зокрема, як активний фармацевтичний інгредієнту (АФІ) молочна кислота застосовується у препаратах для лікування гастроєзофагеального рефлюксу та виразок шлунку, а як допоміжна сполука – для надання форми і структури таблеток, регулювання рН та стабілізації АФІ. Крім цього, новими перспективними сферами застосування молочної кислоти є виробництво біодеградуючих полімерів (наприклад, полілактид) та терапевтичних систем доставки АФІ [1].

Виробництво молочної кислоти здійснюється за різними схемами та технологіями, що мають свої переваги та недоліки. Хімічний синтез є дешевшим, проте при мікробіологічному отримують оптично чисті продукти (L(+) чи D(-) ізомер) з мінімальною кількістю шкідливих домішок. Однією з найголовніших проблем при промисловому біотехнологічному синтезі молочної кислоти є вартість компонентів живильного середовища (ЖС), що часто складає 50-60% від ціни кінцевого продукту і впливає на рентабельність і конкурентно-спроможність виробництва. Доцільним з економічної точки зору є використання сполук рослинного походження, відходів сільськогосподарської промисловості, різноманітних гідролізіатів складних вуглеводневих субстратів, неорганічних солей і т.п. [2, 3].

Мета дослідження: дослідження здатності штаму *Enterococcus faecium* N-21 до синтезу молочної кислоти на середовищах, що містять дешеві джерела карбону та нітрогену, а саме: гідролізіат кукурудзяної муки (КМ), кукурудзяний екстракт (КЕ) та сульфат амонію для обґрунтування економічної рентабельності промислового виробництва МК.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження синтезу МК проводили в колбах Ерленмеєра місткістю 0,75 дм³ з коефіцієнтом заповнення 40% за наступних умов: температура – 40°C; перемішування – 120-140 об/хв; тривалість – 90-100 год; рН – 5,0-5,5; кількість інокуляту – 10%. Гідролізіат КМ отримували двоступінчастою дією термостабільної альфа- та глюкоамілази. Чисті культури вирощували на рідкому середовищі MRS (De Man, Rogosa and Sharpe media, 1960). Посівний матеріал отримували шляхом інкубування бактерій протягом 16 годин при 40°C на середовищі складу (г/дм³): глюкоза – 30; дріжджовий екстракт – 5,86; КЕ – 13,92; ТВІН-80 – 0,5; СаСО₃ – 5. Кількість вільних редуруючих речовин (РР) у супернатанті

культуральної рідини визначали модифікованим методом Сомоджи-Нельсона, а кількість МК – спектрофотометричним методом, що ґрунтується на її взаємодії з 0,2% розчином FeCl₃.

Результати дослідження. В ході циклу попередніх досліджень було встановлено склад продуктивного, проте нерентабельного для промислового виробництва МК середовища ВІІ, в якому дороговартісними компонентами є глюкоза та дріжджовий екстракт. З метою зменшення вартості МК було створено різні варіанти складу середовищ серії С (таблиця 1), де замість глюкози використовується гідролізат КМ, а дріжджовий екстракт частково замінений на кукурудзяний екстракт та сульфат амонію. Результати дослідження подані у вигляді комбінованої діаграми на рисунку 1.

Таблиця 1

Компонент	Кількість компонентів у середовищі, г/дм ³			
	ВІІ	СІІ	СІІІ	СІV
Глюкоза	140	-	-	-
Кукурудзяна мука	-	170	170	170
Дріжджовий екстракт	30	11,72	7,81	3,91
Кукурудзяний екстракт	-	27,83	18,51	27,83
(NH ₄) ₂ SO ₄	-	-	2,62	2,62
ТВІН-80	0,5			
FeSO ₄	0,3			
CaCO ₃	10			

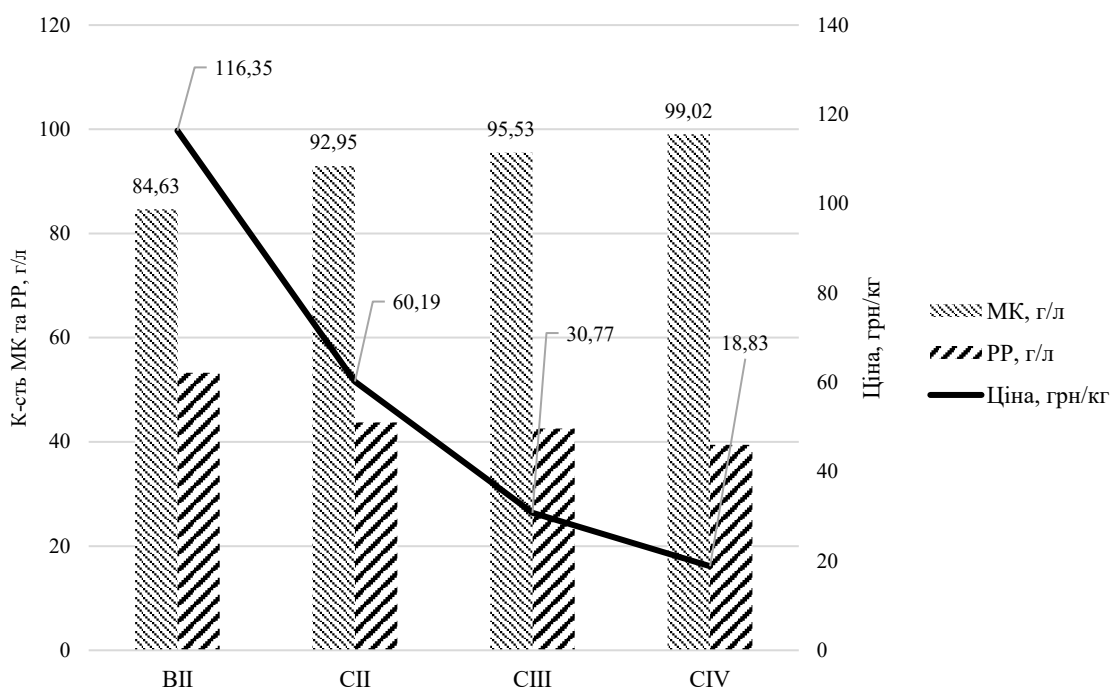


Рис. 1. Показники економічної рентабельності виробництва МК на різних ЖС

Як можна побачити з рисунку 1, після повної заміни глюкози на гідролізат кукурудзяного борошна та часткової заміни дріжджового екстракту на кукурудзяний в середовищі СІІ кількість молочної кислоти зросла на 8 г/л, що можна пояснити тим, що в їхньому складі наявна велика кількість мікро- та макроелементів, вітамінів та амінокислот. Крім цього, спостерігається поступове збільшення молочної кислоти в ряді середовищ СІІ-ІV, що пов'язане з збільшенням концентрації кукурудзяного екстракту, внесенням сульфату амонію та зменшенням кількості дріжджового екстракту. Зменшення концентрації дріжджового екстракту нижче 3,91 г/л вело до значного зменшення кількості молочної кислоти (встановлено дослідним шляхом), що підкреслює його роль та важливість у складі ферментаційного середовища.

Висновки.

1. Використання гідролізату КМ та кукурудзяного екстракту як джерела карбону та нітрогену є не тільки економічно обґрунтованим (зменшення витрат на ЖС вдвічі), а також веде до збільшення кількості МК на 9,8%.
2. Неорганічний сульфат амонію – ефективне джерело нітрогену у складі ферментаційних середовищ, що призначені для синтезу МК штамом *E. faecium* N-21.
3. Розроблено склад рентабельного та продуктивного ферментаційного середовища СІV, при використанні якого концентрація молочної кислоти в живильному середовищі становить 99,02 г/л.

Список літератури

1. Рибачук, В. (2014, 20 листопада). Молочна кислота. *Фармацевтична енциклопедія*. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7010/kislota-molochna>.
2. Ожо, А. О., & de Smidt, O. (2023). Lactic acid: A comprehensive review of production to purification. *Processes*, 11(3), 688. <https://doi.org/10.3390/pr11030688>
3. Abedi, E., & Hashemi, S. M. B. (2020). Lactic acid production - producing microorganisms and substrates sources-state of art. *Heliyon*, 6(10), e04974. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04974>.

ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ У ВІДОМЧИХ ГОСПІТАЛЬНИХ АПТЕКАХ: ІСТОРІЯ ТА СЬОГОДЕННЯ

Ушкалова О.М.¹, Кричковська А.М.², Бучкевич І.Р.², Венгрин Н.М.², Лубенець В.І.²

¹Державна прикордонна служба України, Львівський військово-медичний клінічний центр (клінічний госпіталь) ДПС України, м. Львів, Україна, e-mail: omuskalova@gmail.com

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

Достеменно відомо, що одними з перших аптеки стали відкривати саме для військових. У місті Львові, коли Галичина приєдналася до Австрії, налічувалось 8 аптек, одна з яких була також військовою. Аптекарь - це була поважна професія, часто фармацевти були водночас бургомістрами, до прикладу, в таких містах Галичини як Сокаль, Коломия, Жовква, Львів. У різних районах Галичини існували так звані окружні аптеки, власники яких були одночасно головами філіальних або окружних аптекарських об'єднань. У всіх аптечних закладах на той час існувало екстемпоральне виробництво ліків в умовах аптеки.

Мета дослідження: полягала у дослідженні історії функціонування аптек у відомчих закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) та доведенні необхідності екстемпорального виготовлення ліків в умовах аптеки на прикладі геріатричних пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалами слугували історичні джерела щодо становлення відомчої госпітальної фармації на Галичині, а також історії захворювань геріатричних пацієнтів відомчого ЗОЗ. Використовували методи ретроспективного аналізу, порівняння та синтезу.

Результати дослідження. У 1908-му році на перетині вулиць Личаківської та Здорової (нині – вулиця Репіна) м. Львова постала знаменита лічниця доктора Казимира Солецького. Над створенням проєкту санаторію працював амбітний український архітектор Олександр Лушпинський – випускник Львівської політехніки, а втілив результат його творчості у реальність знаменитий український львівський будівельник Іван Левинський. У січні 1914-го року санаторій придбало австрійське представництво «Червоного хреста», а 1 грудня 1939 року був створений лазарет прикордонного округу. І тільки 2006 року заклад отримав статус клінічного лікувально-профілактичного закладу. Заснування аптеки відбувалось одночасно зі створенням госпіталю.

Сьогодні функціонування виробничих аптек у ЗОЗ в умовах воєнного стану є дуже важливим, адже трапляються травми, які потребують вчасної реабілітації. Також після складних оперативних втручань часто доводиться відновлювати рухливість опорно-рухового апарату. Оригінальні розробки ліків, що виготовлених в умовах аптеки, широко використовуються для лікування хворих хірургічного профілю. В цих умовах потреба в ліках за індивідуальними рецептами, які можна виготовити лише в аптеці, значно зросла та має наступні переваги: точне дозування діючих речовин відповідно до віку, маси тіла хворого; відсутність стабілізаторів, консервантів, барвників, що має значення для осіб похилого віку, пацієнтів із хронічними захворюваннями та обтяжених алергологічним анамнезом тощо; доступність ціни на курс лікування; відсутність можливості фальсифікації. Нами було досліджено картки історій хворіб геріатричних пацієнтів (загалом 23 карти) та встановлено ряд замінів призначень лікарів готових ліків на екстемпоральні лікарські форми. І попри те, що асортимент готових ліків постійно збільшується, виготовлення в аптеках за індивідуальними прописами не втрачає своєї значимості. Частина аптек, що

мають ліцензію на виробництво ЛЗ в загальній кількості аптечних закладів України за регіонами наведена в таблиці.

РОЗПОДІЛ АПТЕК, ЩО МАЮТЬ ЛІЦЕНЗІЮ НА ВИГОТОВЛЕННЯ ЛЗ У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ ТА М. КИЇВ*

Регіон України	Загальна кількість аптек	З них аптеки, які мають ліцензію на виготовлення ЛЗ			
		Область	Місто	Військові	ДПСУ
Вінницька	883	1	1	1	
Закарпатська	656	6	5	0	
Івано-Франківська	828	9	6	0	
Львівська	1291	18	23	2	1
Чернівецька	519	3	9	0	
м. Київ	2788	16	56	3	1

* дані взяті з Єдиного ліцензійного реєстру МОЗ України

Експерти ринку ЛЗ стверджують, що впродовж останніх років тенденція до збільшення кількості установ, що виготовляють ліки за індивідуальними приписами, зростає тільки серед відомчих аптек, які, на їх думку, можуть стати драйвером розвитку екстемпоральних ліків в Україні. Ці дані свідчать про те, що екстемпоральна рецептура як альтернативний напрям дозволяє здійснити поліпшення лікарського забезпечення населення. Отже, аналіз стану фармації у ЗОЗ показує, що роль аптеки та спеціалістів фармації у різні часи змінювалась, але не скасовувалась. Незважаючи на велику кількість фармацевтичних виробництв в Україні та чималу долю імпорту лікарських препаратів з-закордону, екстемпоральні ліки набувають все більшу актуальність в сучасних умовах діяльності або процесу створення матеріальних і суспільних благ, необхідних для існування і розвитку.

Висновки.

1. Екстемпоральне виготовлення ліків в аптеці – це складний бізнес-процес, який потребує оптимізації його перебігу на підставі функціонального моделювання з врахуванням різних точок зору на управління виробничим процесом.
2. Доведено, що на даному етапі важливо зберегти виготовлення ліків за індивідуальними прописами та вимогами ЛПЗ, оскільки є потреба в складних, нестійких при тривалому зберіганні, нерентабельних для масового виробництва, але життєво-необхідних для певного контингенту пацієнтів.
3. Виробництво (виготовлення) в умовах аптеки ЛЗ має древні історичні корені та продовжує існувати в усіх провідних країнах світу із високорозвиненою економікою та фармацевтичною промисловістю.

- Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проекту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities»

РОСЛИНИ РОДУ АКТЕЯ (*ACTAEA SPICATA*) У МЕДИЧНІЙ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Іванова Д.І., Конечна Р.Т.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м Львів, Україна, e-mail: diana.ivanova.mfrfpz.2022@lpnu.ua

На сьогоднішній день важливим завданням фармацевтичної науки та медицини є розробка та впровадження в практику нових препаратів на основі лікарської рослинної сировини. Препарати на основі рослинної сировини характеризуються вмістом вітамінів, мікроелементів, біологічно активних речовин (БАР) природнього походження, які володіють широким спектром фармакологічної дії та особливим потенціалом застосування у фітотерапії.

Ще в давнину люди помітили, що багато рослин мають цілющі властивості і почали застосовувати їх для лікування різних захворювань, через відсутність кваліфікованої або доступної на той час медицини. Одними із таких перспективних представників української флори вважаються рослини роду Актея (*Actaea spicata*), а саме Червоний бейнебері (*Actaea rubra*), Білий банеберіс (лялькові очі) (*Actaea pachypoda*), Чернець колосистий (*Actaea spicata*).

Мета дослідження: Дослідити сучасний стан та перспективи використання рослин роду *Actaea* (актея) у фармацевтичній практиці та встановити потенційні можливості їх використання у розробці лікарських засобів.

Матеріал і методи дослідження. Аналіз літературних даних щодо ареалу поширення, вмісту біологічно активних речовин, аспектів застосування чернецю колосистого (*Actaea spicata*).

Результати дослідження. Чернець колосистий (*Actaea spicata*) належить до родини жовтецеві (*Ranunculaceae*). Відомий також місцевими назвами: воронець колосистий, актея, бузина чорна, ребро адамове та інші. Типовим ареалом поширення рослини на території України є Карпати та Лісостеп.

Чернець колосистий багаторічна трав'яниста рослина з багатоголовим кореневищем та не приємним запахом. Стебло пряме, розгалужене, гладеньке або слабоопушене, 30-80 см заввишки з великими черговими, двичі або тричі трійчаторозсіченими листками, що ростуть від товстих кореневищ, які знаходяться в ґрунті. Квітки непоказні, дрібні, зібрані в китицеподібне суцвіття. Пелюстки дрібні, лопатчасті. Тичинки довші за інші частини квітки. Маточка одна. Плід – соковита багатонасінна ягода чорного кольору. Цвіте наприкінці весни (травень) — на початку літа (червень).

У вітчизняній і зарубіжній народній медицині корені чернецю колосистого використовують для лікування ревматизму, базедової хвороби, астми і малярії, а також як седативний, проносний та блювотний засіб. Надземну частину – при мігрені, носових кровотечах, при деяких психічних і

венеричних захворюваннях та епілепсії. Ягоди – при порушенні обміну речовин, при головних болях, артриті й анемії а також зустрічаються дані щодо використання для лікування онкологічних захворювань шлунка. Рослина традиційно використовувалася з давніх давен для лікування запалень, люмбаго, золотухи, нервових розладів, хореї, при укусі змій, астми та зовнішньо для лікування різноманітних захворювань шкіри.

Рослина містить алкалоїди. В коренях і плодах знайдено сапоніни, трансаконітову кислоту - $C_6H_6O_6$; в плодах і насінні – речовини з подразнювальною і наркотичною дією; в насінні є жирна олія; в листках – аскорбінова кислота – $C_6H_8O_6$.

Проте, *Actaea spicata* потребує дальшого вивчення з метою впровадження її у практичну фармацію як потенційного джерела біологічно активних речовин.

Висновки.

1. Рослини роду актея є багатими на біологічно активні речовини.
2. Лікарська рослинна сировина рослин є перспективною для фітохімічних та фармакологічних досліджень з подальшим використання її у створенні нейрогенних лікарських засобів, що є актуальним для медицини та фармації.

КОМБІНОВАНИЙ РОСЛИННИЙ ПРЕПАРАТ «ПРОСТАФІЛ ФОРТЕ» З ЕКСТРАКТОМ БУРШТИНУ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СЕЧОСТАТЕВОЇ ФУНКЦІЇ ЧОЛОВІКІВ

Доровських А.В.¹, Міронов О.Л.², Качалова Н.М.², Ліханов А.Ф.³

¹Клініка інтегративної медицини «СМАРТМЕД», м. Київ, Україна, e-mail: info@imc.com.ua

²Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім.Л.М.Литвиненка НАН України, відділ хімії гетероциклічних сполук, м. Київ, Україна, e-mail: office.ipocc@nas.gov.ua

³Навчально-науковий інститут лісового і садово-паркового господарства Національного університету біоресурсів і природокористування України, кафедра ботаніки, дендрології та лісової селекції, м. Київ, Україна, e-mail: dendrology@nubip.edu.ua

Дослідження і використання рослинних компонентів для створення лікувальних препаратів та біологічно активних сполук для заміщення синтетичних речовин є актуальним завданням фітохімії. Вивчення складу і структури природних сполук та їх дії на організм людини задля відновлення нормальної фізіології, обміну речовин, регуляції гормональної активності жінок та чоловіків має багатовікову історію. Однією з таких природних сполук є бурштин сукцинінт - реліктова смола, яка розповсюджена і

добувається на Україні, та має не лише ювелірне значення, а є цінною біологічно-активною сполукою, що підтверджено багаторічними дослідженнями науковців відділу хімії гетероциклічних сполук Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, та може бути використаною у фітомедицині та лікувальній косметичі.

Мета дослідження: створення комбінованої фітокомпозиції «ПРОСТАФІЛ ФОРТЕ» для перорального застосування на базі лікарських рослин з додаванням водно-етанольного екстракту бурштину, задля відновлення сечостатевої функції чоловіків та дослідження ефективності дії препарату зі зворотнім контролем пацієнтів.

Матеріали та методи. Починаючи з 2019 року на виробничих потужностях Клініки інтегративної медицини «СМАРТМЕД» було напрацьовано 2 експериментальні партії препарату «ПРОСТАФІЛ ФОРТЕ».

Рослинні екстракти наступних рослин: *Astragalus dasyanthus* Pall.; *Costus pulverulentus* L.; *Epimedium acuminatum* L.; *Humulus lupulus* L.; *Trapa natans* L.; *Pollen* L.; *Nigella sativa* L. вироблені згідно ТУ У 15.8-32490422-001-2003 Дієтичні добавки TM”Фітолінія ”СМАРТМЕД” (зі змінами, чинного з 03.03.2021) змішували з екстрактом бурштину, виробленим у відповідності з Патентом на корисну модель №135535 UA, зареєстр. 10.07.2019; заявник Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України.

Спосіб застосування препарату: перорально дорослим 24 краплі на добу (добова доза ділиться на 3 прийоми за 15 хвилин до їжі, але не більше 8 крапель за 1 вживання, розвести в 50 мл негазованої води). Курс лікування 21 день. У разі необхідності, за призначенням лікаря, курс можна повторювати протягом року.

Діагностичні дослідження та зворотній контроль пацієнтів проводили за допомогою аналізів крові та УЗД обстеження, а також на приладі частотно-резонансної діагностики АТМ Vega-Test.

Результати дослідження. Починаючи з 2019 року на виробничих потужностях Клініки інтегративної медицини «СМАРТМЕД» було напрацьовано 2 експериментальні партії препарату «ПРОСТАФІЛ ФОРТЕ». Рослинні складові препарату націлені на підтримку нормальної функції сечостатевої системи у чоловіків та сприяють загальному зміцненню організму. До складу екстракту бурштину входить: 5-7% бурштинової кислоти; ефірні олії; дітерпеноїди, такі як абієтинова кислота та її похідні; складні етери та мікроелементи. Екзогенна бурштинова кислота впливає на енергетичний обмін, сприяє регуляції нейро-ендокринної системи, підтримує серцево-судинну діяльність та допомагає антиоксидантній резистенції організму людини, проявляє антибактеріальну та антигрибкову дію, стимулює регенерацію пошкоджених клітин.

За 4 роки у Клініці інтегративної медицини «СМАРТМЕД» пройшли обстеження більше 1000 чоловіків, яким було призначено, як у комплексі з іншими фітопрепаратами, так і окремо, прийом курсу рослинного препарату «ПРОСТАФІЛ ФОРТЕ», у відповідності до індивідуальної чутливості та

анамнезу. Після прийому курсу препарату «ПРОСТАФІЛ ФОРТЕ» у більш, ніж 90% обстежених чоловіків було виявлено значні клінічні покращення, а саме зменшення запальних процесів простати, зменшення PSA та відновлення еректильної функції.

Висновки.

1. Досліджено біологічну активність, розроблено рецептуру та напрацьовано експериментальну партію комбінованого рослинного препарату «ПРОСТАФІЛ ФОРТЕ» з вмістом водно-етанольного екстракту бурштину.

2. Досліджено вплив препарату на групах пацієнтів чоловіків різного віку з порушенням сечостатевої функції. Після проходження курсу прийому препарату у більш, ніж у 90% пацієнтів було зафіксовано зменшення запальних процесів простати, зменшення PSA та відновлення еректильної функції. Ефект мав чітко виражену пролонговану дію.

РОСЛИННА СИРОВИНА З РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЮ ТА ПРОТИРУБЦЕВОЮ ДІЄЮ У ФАРМАКОКОСМЕЦЕВТИЦІ

Гуцько К.І., Петріна Р.О.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

У даний час військові та цивільне населення отримують значні поранення. Під час загоєння рани відбувається збільшення відкладення сполучної тканини, що призводить до утворення рубця. Гіпертрофічні та келоїдні рубці є найпоширенішими. З 2012 року прийнято для лікування рубців використовувати препарати на основі силікону.

Перевагами лікарських препаратів рослинного походження перед хімічними засобами є комплексна дія, низька алергенність та токсичність. Фітопрепарати не завжди можна замінити синтетичними, проте ефективним є їх використання у комплексному лікуванні.

Мета дослідження: провести аналіз даних про рослини з ранозагоювальною та протирубцевою діями, провести аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів з ранозагоювальною та протирубцевою діями з урахуванням усіх форм їх випуску.

Матеріали і методи дослідження. Аналіз та порівняння даних наукової літератури щодо біологічної дії рослинних екстрактів, використовуючи Scopus, ResearchGate та Google Scholar. Аналіз фармацевтичного ринку проводився на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України.

Результати дослідження. Вторинні метаболіти проявляють антибактеріальну активність шляхом пригнічення синтезу важливих для життя компонентів бактерій або інгібуванням резистентності. Дубильні речовини пригнічують ріст бактерій через вплив на процеси формування та

функціонування клітинної стінки та клітинної мембрани, синтезу білка, метаболізму нуклеїнових кислот (НК). Флавоноїди діють на синтез НК бактерій, процеси метаболізму, функції плазмалеми. Антибактеріальну дію мають екстракти таких рослин: *Aloe vera*, *Ampelopsis japonica*, *Andrographis paniculata*, *Camellia sinensis*, *Celosia argentea*, *Cinnamomum cassia*, *Commiphora myrrha*, *Calendula officinalis*, *Hibiscus rosasinensis*, *Lonicera japonica*, *Sophora flavescens* та ін.

Загоєнню рани перешкоджає висока концентрація вільних радикалів у місці поранення. В засобах для загоєння ран необхідна присутність антиоксидантів. Антиоксидантну активність проявляють екстракти *Astragalus propinquus*, *Rehmannia glutinosa*, *Andrographis paniculata*, *Angelica sinensis*, *Camellia sinensis*, *Calendula officinalis*, *Lonicera japonica*, *Rhodiola imbricata*, *Sophora flavescens*. У екстрактах виявлено кверцетин, ресвератрол, катехін, лютеолін, сирінгінову кислоту, метформін, нарінгенін, куркумін тощо.

Протизапальна дія характерна для екстрактів *Centella asiatica*, *Hedyotis herbacea*, *Tecomaria capensis*, *Bowdichia virgilioides*, *Plantago subulata*, *Calophyllum inophyllum*, *Artocarpus communis*. Вторинні метаболіти впливають на запальні цитокіни (міріцетин, карофілоїд), регуляцію генів раннього запалення (стероїдні глікозиди), ремоделювання генів, активність фосфодіестерази, експресію цАМФ (флавоноїди).

Сапоніни, бексаротен, криптотаншинон, астрагалозид IV, сезамол, зумовлюють притягування фібробластів до місця поранення та синтез колагену під час загоєння. Екстракти *Astragalus propinquus* і *Rehmannia glutinosa*, *Arctium lappa*, *Angelica sinensis*, *Ampelopsis japonica*, *Blumea balsamifera*, *Caesalpinia sappan*, *Calendula officinalis*, *Celosia argentea*, *Cinnamomum cassia*, *Curcuma longa*, *Daphne genkwa*, *Ganoderma lucidum* проявляють коланезстимулюючу активність.

Вітчизняний ринок препаратів з протирубцевою дією представлений гелями на основі силіконів: «Наскар» (Великобританія), «Кетолан» (Кіпр), «Дерматикс Ультра» (США), «Стратадерм» (Швейцарія), «Біотрейд Скарекс» (Болгарія). Крем «Дермофібраза» (Україна) має природні складові, а саме рослинні екстракти: *Spongilla*, *Allium porrum*, *Allium cepa*.

Для лікування опіків використовують дексопантанол («Депанзан», «Пантенол-спрей», «Пантестін-Дарниця» та ін.). Олії, ефірні олії, екстракти *Pinus sylvestris*, *Arnica montana*, *Amaranthus cruentus*, *Aloe vera*, *Matricaria recutita*) та вітаміни А, Е, В та С присутні у складі кремів та мазей для лікування ран.

Нині, під час війни, значна частина території України є непридатною для збору лікарської рослинної сировини. Перспективним є використання методу культури клітин *in vitro* з метою отримання біомаси рослин та діючих компонентів (вторинних метаболітів) для фармакосмецевтики. Біотехнологічний метод введення рослин в живильне середовище *in vitro* має ряд переваг, а саме економічність, екологічність, одедржання біомаси

незалежно від сезону, клімату та погоди, доступність, зменшення площ для отримання біомаси, автоматизацію процесу.

Висновки.

1. Для загоєння ран без утворення рубців важливим є поєднання антибактеріальної, антиоксидантної, протизапальної, колагенстимулюючої дії в одержаних препаратах, що можна досягнути комплексними препаратами з екстрактами рослин.
2. Більшість препаратів на ринку з протирубцевою дією у складі мають силікони, отже нові засоби будуть альтернативними, доступними та ефективними.
3. Отримання космецевтичного засобу на основі екстракту біомаси, одержаної *in vitro* дозволяє розширити перелік на ринку космецевтичних засобів антимікробної та ранозагоювальної дії. Засіб можна використовувати при різних пошкодженнях шкіри, таких як порізи, рани, опіки, висипання тощо.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТАБЛЕТОК З АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЮ ДІЄЮ

Надія Маланчук, Мар'яна Демчук

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, e-mail: Malanchuc_nv@tdmu.edu.ua

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) чинять мультиорганний вплив на організм людини і, на жаль, залишаються основною причиною смертності в усьому світі. В Україні показники летальності від ССЗ складають 60-67% у структурі загальної смертності, що суттєво перебільшує європейські значення. Існує чіткий зв'язок між підвищенням артеріального тиску (АТ) і ризиком ССЗ. Тому, питання постійного контролю АТ залишається надзвичайно актуальним.

Однією з можливих комбінацій для лікування АТ є комбінація β -адреноблокаторів (β -АБ) з діуретиком. β -АБ модулює такі можливі наслідки застосування діуретика, як тахікардія, гіпокаліємія та активація ренін-ангіотензинової системи (РАС). Діуретик може усунути затримку натрію, зумовлену використанням β -АБ. Є дані, що свідчать про можливість контролю АТ за допомогою цієї комбінації у 75% випадків.

Індапамід і бісопролол широко використовуються як діуретик тіазидного типу та високоселективний блокатор β_1 -адренорецепторів. Поєднання цих двох препаратів визнано прийнятним, що може додати значну антигіпертензивну ефективність без посилення побічних ефектів. Для індапаміду і бісопрололу як добова доза, так і біодоступність їхніх відповідних пероральних препаратів є досить близькі. Це вказує, на те, що

для того, щоб надати очікуваний терапевтичний ефект не потрібно пролонгувати дію одного з них.

Мета дослідження: вивчити вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і комбінованих таблеток з антигіпертензивною дією.

Матеріали та методи дослідження. Для отримання комбінованих таблеток бісопрололу з індапамідом методом прямого пресування, нами було вивчено 27 допоміжних речовин (ДР), які були об'єднані у групи за функціональним призначенням. Для побудови матриці експерименту застосовували метод дисперсійного аналізу, а саме греко-латинський куб 2-го порядку. Отримані порошкові маси та таблетки бісопрололу фумарату з індапамідом досліджували за показниками: текучості, кута природного укосу, насипної густини, густини після усадки, здатності до пресування, однорідності маси, стійкості до роздавлювання, розпадання, стираності таблеток без оболонки. Для вибору кращих ДР з кожної групи застосовували функцію бажаності – узагальнений показник якості.

Результати дослідження. Результати досліджень фармако-технологічних властивостей маси для таблетування на основі бісопрололу фумарату з індапамідом вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування. Таблетки діаметром 7 мм та масою 0,15 г пресували на таблетпресі. В процесі пресування була проведена оцінка процесу таблетування за такими критеріями: засипка матриці, зусилля виштовхування таблеток з матриці, налипання маси до пресінструменту. У всіх досліджуваних серіях маса і таблетки не підлипали до пресінструменту, таблетки виштовхувалися без особливого зусилля.

Відхилення від середньої маси таблеток у досліджуваних серіях коливалося від 1,43 до 4,94 %. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що найменші значення однорідності маси забезпечувало введення у склад таблеток МКЦ Vivapur 14, SacheLac 80 та FLORITE PS-200.

Таблетки до складу, яких входили Syloid 244 FP, ПЕГ 6000 та Pearlitol 200 SD характеризувалися найбільшими значеннями міцності. Час розпадання для комбінованих антигіпертензивних таблеток у всіх проведених досліджах, окрім трьох серій знаходився у межах до 15 хв. Найшвидше розпадалися таблетки до складу яких входили натрій кроскармельоза, MagGran або SacheLac 80 з групи багатофункціональних наповнювачів, натрій стеарилфумарат та Syloid 244 FP.

Висновки.

Враховуючи отримані результати було обрано кращі допоміжні речовини для наступних досліджень щодо вибору їх кількісних співвідношень у складі комбінованих антигіпертензивних таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом.

ДИЗАЙН ТА ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ ДІУРЕТИКІВ У РЯДУ 6-R₁-7-R₂-2-ОКСО-(ІМІНО-, ТІОКСО-, ГІДРАЗОНО-)-2,3-ДИГІДРОПТЕРИДИН-4(1H)-ОНІВ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ

Соколова К.В.¹, Подплетня О.А.¹, Берест Г.Г.², Воскобойнік О.Ю.³, Коваленко С.І.⁴

¹Дніпровський державний медичний університет, кафедра загальної та клінічної фармації, Дніпро, Україна, e-mail: cat@dmu.edu.ua; epodpl@gmail.com

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, кафедра клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запоріжжя, Україна, e-mail: galynaberest@gmail.com

³Національний університет «Запорізька політехніка», кафедра композиційних матеріалів, хімії та технології, Запоріжжя, Україна, e-mail: a.yu.voskoboynik@gmail.com

⁴Дніпровський національний університет ім. О. Гончара, НДІ хімії та геології, Дніпро, Україна, e-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

Для пошуку нових діуретиків гетероциклічна система птеридину обрана свідомо. Птеридини відносяться до біогенних гетероциклів з певними особливостями будови (таутомерія, окисно-відновний потенціал, люмінесценція) та задіяні у різноманітних метаболічних процесах. Зазначені особливості їх будови та обміну стали основою для пошуку та створення на їх основі лікарських засобів з полівекторною фармакологічною активністю (протипухлинні, противірусні, протизапальні, гіпоглікемічні, діуретичні тощо), неспецифічних біомаркерів при різноманітних патологіях, флуоресцентних зондів для визначення ДНК, барвників для аналізу тощо. Тим більш, що похідне аміноптеридину «Тріамтерен» є калійзберігаючим діуретиком, який безпосередньо блокує епітеліальні натрієві канали (ENaC) на стороні просвіту збиральних трубочок нирок. Препарат застосовується у поєднанні з тіазидними діуретиками для лікування гіпертонічної хвороби або набряків. В той самий час, зазначений препарат має широкий спектр небажаних ефектів, а саме сприяє виснаженню запасів натрію, фолієвої кислоти, сприяє розвитку сечокам'яної хвороби, розладам шлунково-кишкового тракту та центральної нервової системи. Слід зазначити, що удосконалення існуючих ліків з метою підвищення її активності, зменшення токсичності та побічної дії, покращення селективності, тощо є актуальною проблемою сучасних органічної хімії, медичної хімії та фармакології. Для усунення побічних ефектів та посилення активності ліків у медичній хімії широко застосовуються один із підходів, а саме структурна модифікація «сполуки-лідера» або існуючого лікарського препарату. Викорис-тання зазначеного підходу є обґрунтованим і для «Тріамтерену» (рис. 1).

Мета дослідження: дизайн та пошук ефективних, малотоксичних калій-зберігаючих діуретиків серед 6- R_1 -7- R_2 -2-оксо-(гідразоно-, тіоксо-)-2,3-дигідро-птеридин-4(1*H*)-онів з використання методології *in silico* та скринінгу *in vivo*.

Матеріали і методи дослідження. Прогнозування токсичності, ліпофільності та фармакокінетичних характеристик комбінаторної бібліотеки нових птеридинів проводилося з використанням комп'ютерних сервісів (ProTox-II, SwissADME). Прогноз афінності та дослідження ймовірного механізму проводилося методами молекулярного докінгу щодо моделі кристалічної структури епітеліального натрієвого каналу (ENaC) (PDB ID – 6WTH), яка завантажена з Protein Data Bank (PDB). Синтез нових птеридинів проведено згідно загальноприйнятих методів органічного синтезу з використанням комерційно доступних реагентів. Дослідження сполук, що впливають на видільну функцію нирок щурів, проводили за загальноприйнятою методикою Е.Б. Берхіна з водним навантаженням.

Результати дослідження. Першим етапом дослідження був дизайн та аналіз віртуальної комбінаторної бібліотеки 6- R_1 -7- R_2 -2-оксо-(гідразоно-, тіоксо-)-2,3-дигідроптеридин-4(1*H*)-онів (рис. 1).

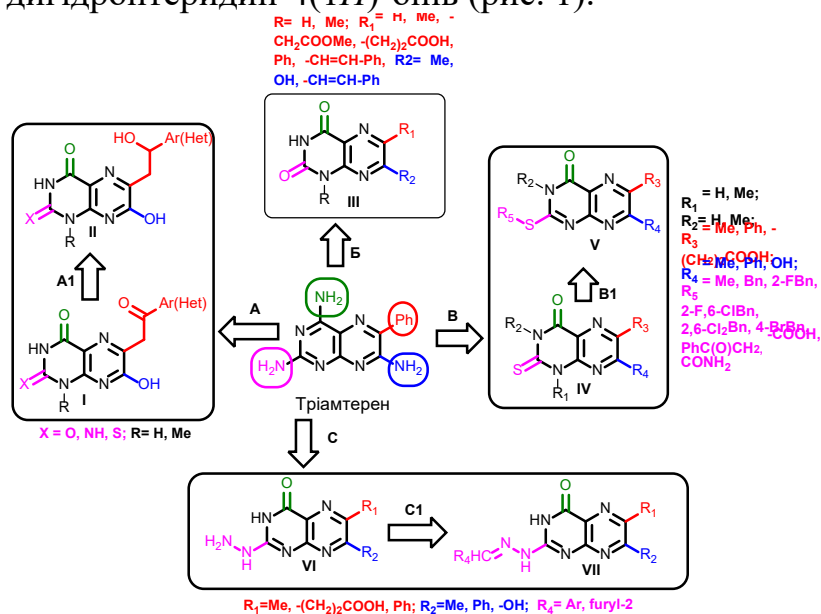


Рис. 1. Напрямки структурної модифікації молекули тріамтерену для спрямованого пошуку нових калійзберігаючих діуретиків

Створення бібліотеки проводилося на основі можливих структурних модифікацій молекули Тріамтерену, з урахуванням доступності реагентів та простоти методик їх синтезу, у наступних напрямках: *напрямок А* – формування 7-гідрокси-2-оксо-(іміно-, тіоксо-)-6-(2-оксо-2-арил-(гетарил)-етил)-2,3,7,8-тетрагідроптеридин-4(1*H*)-онів (структури **I**) та їх відновлення (*напрямок А1*) до відповідних гідрокси-похідних (**II**); *напрямок Б* – формування 1- R -6- R_1 -7- R_2 -птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів (**III**), *напрямок В* – формування 1- R -3- R_2 -6- R_3 -7- R_4 -2-тіоксо-2,3-дигідроптеридин-4(1*H*)-онів (**IV**) та алкілування (*напрямок В1*) для синтезу S-заміщених (**V**) та *напрямок С* – формування 2-гідразиніл-6- R_1 -7- R_2 -2,3-дигідроптеридин-4(1*H*)-онів

(VI) та конденсація для синтезу арил-(гетарил-)ліденів (VII). Крім того, до наведених структур вводилися «фармакофорні» групи з метою зміни ліпофільності, токсичності та ліганд-ферментних взаємодій у активному сайті ферменту.

Для оцінки здатності нових лігандів (понад 150 сполук) зв'язуватися з біологічною мішенню, а також для прогнозування профілю метаболізму, екскреції та токсичності, було використано ряд комп'ютерних програм ProTox-II, SwissADME та молекулярний докінг.

Аналіз отриманих результатів показав, що досліджувані сполуки у більшості випадків мають задовільні токсикометричні параметри (3-4 клас токсичності), не є мутагенними, гастро-, імунно- та цитотоксичними, а також відповідають всім вимогам «drug-like» (наприклад, Log P в межах від -0,01 до 5,00), окрім іліденохідних (Log P > 5,00), Проте, для деяких представників структур I-IV та VI прогнозується канцерогенність і, як наслідок, вони не відібрані для подальших досліджень.

Прогнозовані фармакокінетичні властивості сполук показали, що вони проникають через гематоенцефалічний бар'єр та мають достатній кліренс, є інгібіторами мікросомальних цитохромів P450. Що стосується лікоподібності, то за фільтрами, які використовують для аналізу великі фармацевтичні компанії (Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer)), ряд сполук, як і Тріамтерен, мали не значні порушення правила Ліпінського за чотирьма критеріями: MW<250, MW>350, rotors>7, XLOGP3>3.5. Проте, за критеріями біодоступності Abbot всі сполуки мають результати 0,55-0,56 од., які показують що вони матимуть принаймні 10% біодоступність при пероральному прийомі у щурів та помірну проникність. Оцінка синтетичної доступності (СД) згідно SwissADME-аналізу показала, що у досліджуваних структур вона знаходиться у діапазоні 2.33-4.12 од. і корелює з легкістю синтезу.

Проведене молекулярне моделювання надало змогу встановити, що значна кількість сполук серед наведених структур I-VII за рівнем за спорідненості до ENaC перевищують референс-препарат «Тріамтерен».

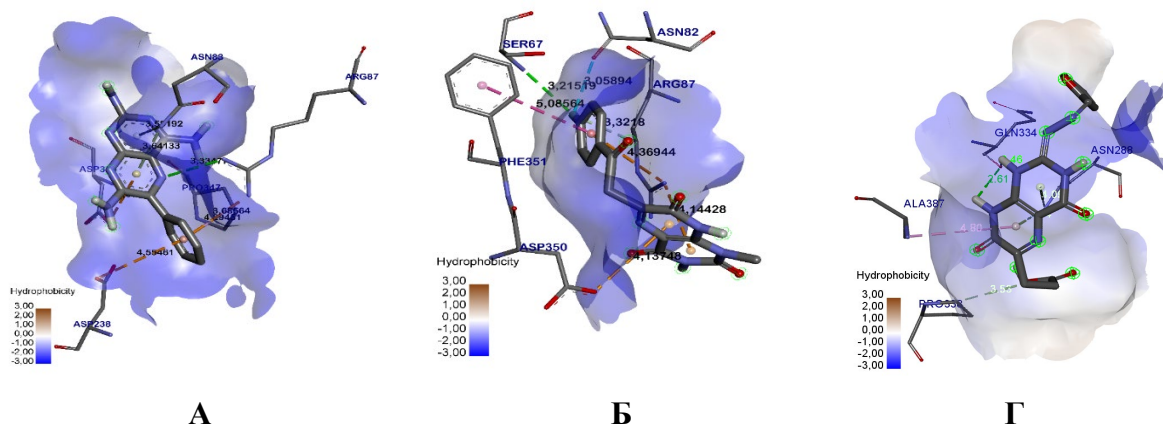


Рис. 2. Типи ліганд-ферментних взаємодій відповідно до візуалізації докінгових досліджень: А) Тріамтерен з ENaC, Б) сполука зі структури I з ENaC. В) сполука зі структури VI з ENaC.

Візуалізація молекулярного стикування з активним центром ENaC показала, що ліганд-ферментні взаємодії не є однозначними. При цьому, прогноуються взаємодії імідних фрагментів структур I, III та VI через водневі зв'язки з ARG87A, кетогрупи з SER67A, а також гідрофобні та електростатичні взаємодії птеридинового та фенільного циклів з ARG87D, ASP350D та PHE351B (рис. 2). Проведені попередні *in silico* дослідження дозволили скоротити комбінаторну бібліотеку до 46 сполук та оцінити їх потенційну діуретичну активність на експериментальних тваринах (щури). Синтез відібраних структур проведено традиційними методами органічного синтезу (рис. 3) з використанням простих та доступних реагентів.

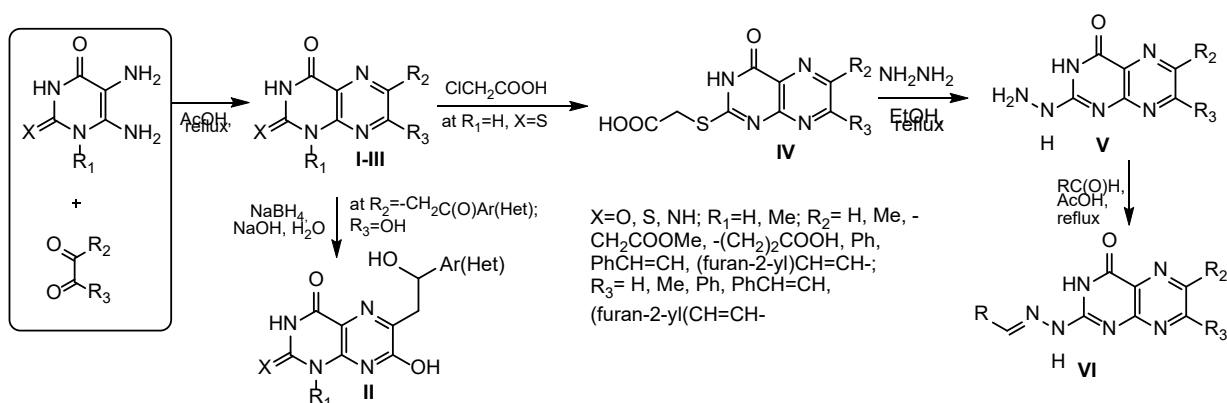


Рис. 3. Підходи до синтезу 6-R₁-7-R₂-2-оксо-(іміно-, тіоксо-, гідразоно-)-2,3-дигідроптеридин-4(1H)-онів та їх заміщених

Проведеними дослідженнями впливу синтезованих сполук на видільну функцію нирок щурів виявлено ряд перспективних сполук серед структур I, III та VI, які підсилюють добовий діурез на 27,3-148,1%, перевищуючи при цьому референс-препарат «Тріамтерен». Взаємозв'язок «будова-дія» дозволив встановити, що важливим у прояві діуретичної дії похідних птеридину є особливості їх будови, а саме наявність кето-енольної, імід-імідної та тіоімід-тіоамідної таутомерії, що можливо сприяє утворенню додаткових водневих зв'язків з ENaC (узгоджується з результатами молекулярного докінгу). Крім того, для потенційно ефективних сполук проведена оцінка змін іонно-осмотичних показників сечі та плазми крові щурів. Дослідження у даному напрямку продовжуються.

Висновки.

1. Розроблено стратегію пошуку нових біологічно активних сполук із діуретичною активністю шляхом структурної модифікації діуретика «Тріамтерен» з використанням прогнозування *in silico*.
2. Виявлено ряд ефективних речовин серед заміщених птеридинів, які за рівнем діуретичної активності перевищують препарат порівняння.
3. Отримані результати обґрунтовують подальший пошук, поглиблене дослідження при експериментальних патологіях та вивчення механізму дії потенційних діуретиків серед представленого класу сполук.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ДЕНДРИМЕРІВ З ФРАГМЕНТАМИ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Войтенко З.В.^{1,2}, Шульга Я.І.^{1,2}, Мараваль В.¹, Мажораль Ж-П.¹, Камінад А.М.¹

¹LCC, Toulouse, France, (Лабораторія координаційної хімії, Тулуза, Франція),

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, кафедра органічної хімії, Київ, Україна, e-mail: z_voitenko@ukr.net

Мета дослідження: синтез індоловмісних дендримерів з дром гексахлорциклотрифосфазену.

Матеріал і методи дослідження. Синтез, спектроскопія ЯМР та мас-спектрометрія.

Результати дослідження. Здавалось би, що такі високомолекулярні сполуки не мають жодного шансу для використання у медичній хімії та в фармації, бо правила Ліпінського стали дуже популярними, що в деякій мірі обмежує серйозні інвестиції в розвиток хімії дендримерів. Раніше було знайдено ряд кориснопрактичних властивостей дендримерів на основі сполуки 1. Нас зацікавила ідея прищеплення різних гетероциклічних систем, що мають потенційно біологічну активність, до дендримерів цього класу на основі 1, 2. Дендримери мають точно визначену структуру, множину функціональних груп та високу ефективність, що дозволяє внести безліч модифікацій як у периферійну, так і внутрішню область дендримера, особливо враховуючи дендримерний ефект. Деякі гетероцикли вже були прищеплені до дендримерів та добре вивчені. Ми зупинили свій вибір на сполуках індолного та ізоіндолного ряду, а також їх гетероаналогів. Аналіз літератури показав, що такі дослідження ще не були виконані. Зокрема нами знайдено метод синтезу похідної 3, що містить шість триптамінових залишків. Враховуючи доведену біологічну активність триптаміну⁸ та вірогідний дендримерний ефект в майбутньому цікаво дослідити біологічну активність сполук цього ряду.

<p>1</p>	<p>2</p>	<p>1. J. P. Majoral, A.-M.Caminade, <i>Chemical Reviews</i>, ACS, vol. 99, N 3(1999), p. 845-880. 2. A.-M.Caminade, R. Laurent, J. P. Majoral, <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i>, Elsevier, vol. 57, N 15(2005), p. 2130-2146. 3. Lipinski C.A, Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. <i>Advanced Drug Delivery Reviews</i>, 2001, 46 (1-3)3-26. 4.A. M. Caminade, A. Ouali, R. Laurent, C. O. Turrin, J. P. Majoral, <i>Chem. Soc. Rev.</i>, 2015, 44, 3890-3899. 5.Ning, K., Zhou, L.-L., & Zhao, B. <i>Polymer Degradation and Stability</i>, 1905 (2021),109651.6. Maraval, V., Laurent, R., Caminade, A.-M. <i>Chem Plus Chem</i> this link is disabled, 2023, 88(4), e202300064. 7. Z. Yu, N. Tsapis, F. Fay, L. Chen, A. Karpus, X. Shi, C. Cailleau, S. G. Pérez, N. Huang, J. Vergnaud, S. Mignani, J.-P.</p>
<p>3</p> <p>R=Het, CH₂Het</p>	<p>4</p>	

		Majoral,E. Fattal. Biomacromolecules 2023, 24, 667–677. 8. A.Hequet, O.N.Burchak, M. Jeanty,X. Guinchard, E. Le Pihive, L. Maigre, P.Bouhours,D. Schneider, M.Maurin, J.-M.Paris,J.-N.Denis, C.Jolivalt. ChemMedChem. 2014, 9, 1534 – 1545.
--	--	---

Висновки.

1. Знайдено метод утворення чистих дендримерних сполук на основі ядра гексахлорциклотрифосфазену, що містять залишки триптаміну.
2. Будову доведено спектральними методами.

ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

Поліш Н.В.¹, Марінцова Н.Г.¹, Наконечний В.І.¹, Бранкевич В.², Серокі М.²

¹Національний університет “Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна
e-mail: polishn@ukr.net

²Гданський технологічний університет, факультет хімії, кафедра фармацевтичної технології та біохімії, м. Гданськ, Польща

Рак найчастіше діагностується та є однією з основних причин смертності серед населення у всьому світі. Однією з головних проблем лікування цього захворювання є його неоднорідна природа. Хоча традиційні методи терапії показують ефективність при лікуванні раку проте, вони часто мають несприятливі побічні ефекти за рахунок неспецифічної дії як на нормальні, так і на пухлинні клітини. Окрім того, проблемою є те, що клітини злоякісних пухлин можуть виробляти стійкість до хіміотерапевтичних препаратів внаслідок довготривалого прийому, що вимагає застосування збільшених доз препарату для одержання належного фармакологічного ефекту або поєднання препаратів.

На сьогодні відомі препарати з вираженою протипухлинною активністю, що містять у своїй структурі хіноїдні фрагменти. Саме тому, для пошуку нових перспективних протипухлинних агентів нами було обрано новосинтезовані похідні 1,4-нафтохінону.

Мета дослідження: провести дослідження нових похідних 1,4-нафтохінону як потенційних протипухлинних засобів.

Матеріал і методи дослідження.

Цитотоксичну активність похідних 1,4-нафтохінону оцінювали *in vitro* на різних лініях раку молочної залози людини, а саме: MDA-MB, MCF-7, SK-BR-3, BT-474 та неракових клітинних лініях (MCF-10A) з використанням 3-(4,5-диметилтриазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразол броміду (МТТ).

Результати дослідження.

Було встановлено, що досліджувані похідні 1,4-нафтохінону мають цитотоксичну дію по відношенню до MCF-7 (естроген позитивних рецепторних клітин раку молочної залози) та MDA-MB-231 (естроген негативних клітин карциноми молочної залози).

Отримані результати цитотоксичної активності створюють перспективу подальших поглиблених досліджень нових похідних 1,4-нафтохінону як потенційних протипухлинних агентів.

Висновки.

1. Проведено *in vitro* дослідження цитотоксичності нових похідних 1,4-нафтохінону.
2. Визначено, що усі досліджувані сполуки можуть бути перспективними протипухлинними засобами з цитотоксичною активністю проти MCF-7 та MDA-MB-231.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИСУДОМНОЇ ТА АНТИДЕПРЕСИВНОЇ АКТИВНОСТІ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНИХ ТА 1,2,4-ТРИАЗИНОВИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

Поліш Н.В.¹, Марінцова Н.Г.¹, Журахівська Л.Р.¹, Качмар-Кос Н.Я.¹, Нестеркіна М.В.², Кравченко І.А.²

¹Національний університет “Львівська політехніка”, кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна
e-mail: polishn@ukr.net

²Одеський міжнародний медичний університет, кафедра фармакології та фармації, м. Одеса, Україна

Пошук нових лікарських засобів, що впливають на центральну нервову систему є одним із найважливіших напрямків у медицині та фармації. Як відомо, депресія дуже часто є супутньою патологією у пацієнтів з епілепсією, а антидепресанти збільшують ризик виникнення судом. Саме тому пошук нових біологічно активних сполук з комбінованою дією на центральну нервову систему є актуальною проблемою сьогодення. Для вирішення цієї проблеми нами було проведено дослідження нових 1,2,4-триазольних та 1,2,4-триазинових похідних 1,4-нафтохінону на протисудомну та антидепресивну активність.

Мета дослідження: дослідження протисудомної та антидепресивної активності 1,2,4-триазольних та 1,2,4-триазинових похідних 1,4-нафтохінону.

Матеріал і методи дослідження.

1,2,4-Триазольні та 1,2,4-триазинові похідні, що містять хіноїдні фрагменти та їх протисудомна та антидепресивна дії. Як препарат порівняння при оцінюванні антидепресивної активності використовували амітриптилін. Протисудомну активність гетероциклічних сполук оцінювали на моделях хімічно- та електрично індукованих судом у пентилентетразольному (PTZ) та максимальному електрошоковому (MES) тесті відповідно. Для оцінки

антидепресивної дії цільових похідних нафтохінону використовували тест на примусове плавання (FST).

Результати дослідження. Новосинтезовані 1,2,4-триазольні та 1,2,4-триазинові похідні 1,4-нафтохінону у дозі 100 мг/кг продемонстрували протисудомну активність як протягом короткого, так і тривалого періоду часу (3 години та 24 години після перорального прийому). Крім того, досліджувані сполуки показали пролонговану антидепресивну активність, значно скорочуючи тривалість часу нерухомості порівняно з препаратом порівняння амітриптиліном. Таким чином, досліджувані похідні 1,4-нафтохінону, демонструють комбіновану дію на ЦНС і можуть бути додатково вивчені як сполуки, корисні для лікування депресивних розладів у пацієнтів з судомами.

Висновки.

1. Проведено скринінг біологічної активності 1,2,4-триазольних та 1,2,4-триазинових похідних 1,4-нафтохінону.

2. Встановлено, що 1,2,4-триазольні та 1,2,4-триазинові похідні 1,4-нафтохінону демонструють комбіновану дію на центральну нервову систему і можуть використовуватись як потенційні сполуки для зменшення симптомів депресії у пацієнтів із судомами.

- Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проекту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities».

СПРУЛІНА У СКЛАДІ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Федорова О.В., Милянч А.О, Левчук Р.С.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра ТБСФБ ІХХТ, м. Львів, Україна, e-mail: olena.v.fedorova@lpnu.ua

Щоденно споживачі використовують засоби особистої гігієни, косметичні та декоративні препарати. Приваблює натуральна природна косметика, засоби, що запобігають біологічному старінню, які у своїй рецептурі поєднують класичні косметичні інгредієнти з вітамінами, травами, лікарськими засобами у гомеопатичних дозах. Сучасна косметологія дедалі більше використовує інноваційні біотехнологічні наукові розробки, які дозволяють застосовувати нові інгредієнти та змінювати текстуру косметичних препаратів. Методи лікувальної косметології вражають різноманіттям.

Мета дослідження. Розроблення складу крему для чутливої, схильної до подразнення шкіри на основі спіруліни.

Матеріал і методи дослідження. Підбір інгредієнтів для створення препарату. Дослідження впливу на шкіру обличчя.

Талассокосметологія – один з методів косметології, який використовує водорості для догляду за шкірою в будь-якому віці: ці морські рослини прекрасно живлять шкіру, посилюючи процеси її регенерації, покращують кровопостачання і регулюють кислотно-лужний баланс, входять до складу

багатьох засобів по догляду за тілом - лосьйонів для підвищення пружності, антицелюлітних гелів. Унікальні творіння природи водорості містять сбалансований набір макро- та мікроелементів. В складі кремів для обличчя вони запобігають появі вугрів, усувають судинну сітку, нормалізують роботу сальних залоз, пригнічують запальні процеси. Косметика на основі морських водоростей не має протипоказань, в тому числі і для дуже чутливої шкіри. Антисептичні властивості водоростей використовуються при комплексному лікуванні лупи і підвищеної жирності волосся.

З більш ніж 30000 видів водоростей спіруліна (Spirulina) – синє-зелена мікроводорість з роду Arthrospira – найбільш древня. Спіруліна містить біля 65% повноцінного білку, РНК, ДНК, фікоціанін, ксантофіл, високі концентрації бета-каротину, вітаміну В12, заліза, кальцію, магнію, калію, мікроелементів (цинк, селен). За вмістом поживних речовин 1 гр спіруліни дорівнює 1 кг овочів. Спіруліна містить також фікоціанін, полісахариди та сульфоліпіди, що стимулюють імуну систему. У складі косметичних засобів білки спіруліни сприяють синтезу еластину, стимулюють синтез ендогенних порфірінів, що продукуються сальними залозами, є інгібіторами циклоксигенази нестероїдного типу (протизапальна активність). Поліненасичені жирні кислоти у її складі сприяють збереженню пружності шкіри. Як потужний антиоксидант, спіруліна запобігає передчасному старінню. При інтенсивному прийомі спіруліни відзначені випадки відновлення ранньої сивини.

Нами було розроблено серію косметичних засобів з різними інгредієнтами на основі спіруліни.

Зі серії зразків було обрано найкращий - з додаванням соку Алое Вера. Для пом'якшення крему та надання йому додатково антиоксидантних та живильних властивостей було вирішено ввести до складу вітаміни А та Е.

Результати дослідження. Готовий косметичний засіб легко наноситься та легко видаляється з поверхні шкіри теплою водою.

Відповідно до вимог постанови КМУ «Про затвердження Технічного регламенту щодо безпеки косметичної продукції» (рішення від 21.08.2010 р. № 821) за органолептичними і фізико-хімічними показниками косметичні засоби повинні відповідати певним вимогам і нормам. Проведені нами дослідження показали відповідність запропонованого засобу цим вимогам.



Для проведення експерименту було обрано групу добровольців. Протягом 10 днів відбувалося нанесення виготовленого препарату з одночасним вживанням порошку спіруліни перорально у кількості 2 г. на добу. Спостерігалось значне зменшення патологічних проявів чутливості та подразнення шкіри. Окрім того, вартість запропонованого засобу є значно меншою існуючих на фармацевтичному ринку.

Висновки. Викладені вище факти підтверджують доцільність розробки саме такого косметичного засобу з заданими властивостями на основі спіруліни.

ПОХІДНІ НА ОСНОВІ ТІАЗОЛУ/ТІАЗОЛІДИНОНУ. 20-РІЧНИЙ ДОСВІД ПОШУКУ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ МОЛЕКУЛ

Лесик Р.Б., Юшин І.М., Голота С.М., Лозинський А.В., Федусевич О.М.В., Гойдик М.В., Горішній В.Я., Роман О.М., Горішній В.Я.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м Львів, Україна, e-mails: roman.lesyk@gmail.com, dr_r_lesyk@org.lviv.net

Похідні тiazолу/тiazолідинону належать до традиційно відомого класу біологічно активних сполук. Серед 4-тiazолідинонів ідентифіковано ліганди біологічних макромолекулярних мішеней, які беруть участь у біохімічних процесах пухлинного росту, зокрема як інгібітори взаємодії антиапоптичних білків Bcl-XL та BНЗ, інгібітори некрозу пухлин, інгібітори подвійних специфічних тирозинфосфатаз JSP-1 та ін. Завдяки комплексному використанню інноваційних технологій було виявлено, що тiazолі/тiazолідинони виявляють високу спорідненість до рецепторів PPAR та UDP-MurNAc/L-Ala лігази, що призвело до створення потенційних протизапальних, гіпоглікемічних, серцево-судинних та протимікробних засобів, які перебувають на різних стадіях клінічних випробувань.

Дизайн і розробка біологічно активних похідних на основі 4-тiazолідинону є нашою довгостроковою науковою діяльністю. Синтетична стратегія нашої наукової групи передбачає хімічну модифікацію ядра тiazолу/тiazолідинону в положеннях 2, 3, 4 і 5, використовуючи різні типи реакцій (конденсація Кневенагеля, реакції [2+3]- і [3+3]-циклоконденсації, реакція *гетеро*-Дільса-Альдера, приєднання за Міхаелем тощо). Цей підхід дозволив отримати понад 8000 нових гетероциклічних похідних. Серед отриманих молекул досліджено різноманітні за хімічним складом сполуки, зокрема тіопірано[2,3-*d*]тiazолі, тiazолідинон-піразол/бензотiazольні гібридні молекули, 5-ен-4-тiazолідинони з різними замісниками, ізотіокумарин-3-карбонові кислоти, тiazоло[4,5-*b*]піридини тощо. Вивчено різні види активності (протизапальну, антимікробну, протисудомну, жовчогінну та ін.) серед зазначених класів сполук. Однак, незважаючи на перспективні результати, які спостерігалися в кількох областях скринінгових досліджень, основна увага приділялася оцінці протипухлинної, антибактеріальної (протипротозойної) і протівірусної активностей як галузі з найвищими незадоволеними медичними потребами та найвищими прогнозованими

показниками успіху. Таким чином, було проведено понад 3000 біологічних досліджень, які дозволили нам ідентифікувати близько 500 сполук-хітів з протипухлинною, антимікобактеріальною, протівірусною, антитрипаносомною, протилейшманіозною, антифіброзною та протисудомною активністю. Скринінгові та поглиблені дослідження привели до наступних висновків: клітинні лінії лейкемії показали високу чутливість до похідних 4-тіазолідинону та споріднених гетероциклічних систем. Встановлено, що протипухлинні властивості похідних 4-тіазолідинону та тіопіранотіазолу реалізуються шляхом модуляції PPAR γ рецепторів, інгібування полімеризації тубуліну та топоізомерази II.

Широкий спектр біологічної активності синтезованих похідних відкриває нові шляхи для розробки фармакологічно активних молекул із різноманітним застосуванням у медичній хімії. Вивчення їх біологічного потенціалу може прокласти шлях для відкриття нових терапевтичних засобів і сприяти прогресу у дослідженні гетероциклічних «малих» молекул.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФОТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КВЕРЦЕТИНУ

Таран Д.С.¹, Кузьміна Г.І.¹, Бессарабов В.І.¹, Лижнюк В.В.¹, Лісовий В.М.^{1,2}, Повshedна І.О.¹, Пащенко І.О.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: dartar977@gmail.com

²Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, м. Київ, Україна

УФ-випромінювання окрім позитивного впливу на організм людини (синтез вітаміну D) є основним фактором ризику раку шкіри, старіння та канцерогенезу. Саме тому актуальним на сьогоднішній день є питання створення сонцезахисних засобів з широким спектром дії та меншими побічними ефектами. Сучасні фотозахисні засоби містять неорганічні та органічні фотопротекторні сполуки. Наразі інгредієнти природного походження набувають все більшої популярності, оскільки вони менш алергенні порівняно з синтетичними і споживачеві не потрібно турбуватися про подразнення шкіри.

Перспективними сполуками для застосування в якості УФ-фільтрів є антиоксиданти рослинного походження. Серед біологічно активних речовин рослинного походження найбільший інтерес викликають флавоноїди, що володіють фотозахисними властивостями. Згідно з літературними даними одним із відомих представників цього класу біологічно активних сполук є кверцетин. Тому представляє інтерес дослідити фотопротекторні властивості кверцетину як індивідуальної речовини та перспективу його використання при виготовленні засобів захисту від сонця.

Мета дослідження: оцінка фотопротекторної здатності кверцетину.

Матеріали і методи дослідження. Визначення здатності кверцетину поглинати УФ-випромінювання проводили за допомогою UV-Vis спектрофотометра Specord 200 (Analytik Jena, Німеччина), який налаштовували на вимірювання оптичної густини світло-пропускання в інтервалі 200-400 нм. Випробовувані розчини з концентрацією кверцетину 1, 2, 5, 10, 15 та 20 мМ рівномірно розподіляли на пластирі 3М Micropore площею 5,6 см², який розміщували на стінці кювети та проводили вимірювання величини світлопропускання.

Результати дослідження. За результатами експериментального дослідження встановлено, що кверцетин володіє фотопротекторними властивостями. Розрахунок SPF продемонстрував концентраційну залежність фотопротекторних властивостей кверцетину. Значення SPF при концентрації 1 мМ дорівнює 1,69, а при концентрації 20 мМ дорівнює 8,28.

Висновки.

УФ-фотопротекторний ефект кверцетину є дозозалежним. Отримані дані дають змогу стверджувати про перспективність використання даного флавоноїду у виробництві сонцезахисних засобів.

ВИБІР ОПТИМАЛЬНИХ УМОВ ЕКСТРАГУВАННЯ ЛИСТЯ ЛОПУХА ВЕЛИКОГО

Стома Н.І., Ніколайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, кафедра технологій фармацевтичних препаратів, м. Харків, Україна, e-mail: nina.nik@i.ua

Актуальним завданням сьогодення є пошук нових джерел лікарської рослинної сировини і вивчення рослин, які традиційно використовуються в народній медицині. У цьому аспекті привертає увагу лопух великий. У багатьох країнах проводять дослідження з вивчення хімічного складу, фармакологічної активності різних частин лопуха великого і розробка препаратів на їх основі.

Лопух великий застосовують як в народній медицині, так і в сучасній фітотерапії. Як лікарську сировину для виготовлення лікувальних засобів використовують зазвичай корінь лопуха великого. У народній медицині широко застосовують листя першого року як протизапальний, протипухлинний, діуретичний, потогінний і жовчогінний засіб, зовні – як ранозагоюючий, регенеруючий засіб. Експериментально доведена антибактеріальна активність. У науковій медицині донині листя не знайшли широкого застосування, і при заготівлі коренів лопуха надземна частина практично не використовувалася.

Мета дослідження: При розробці способу отримання екстракту з листя лопуха великого необхідно знайти оптимальні умови екстрагування з метою максимального вивільнення діючих речовин при мінімальних витратах екстрагента і часу.

Матеріал і методи дослідження. Листя лопуха великого є перспективною сировиною для впровадження в медичну практику і розробку на їх основі лікарських препаратів. Екстрагування здійснювали методом мацерації при нагріванні і методом перколяції в екстракторі Timatic Micro (фірма «Technolab», Італія).

Екстрактори серії Timatic Micro призначені для лабораторного використання при роботі з невеликими кількостями продукту і розчинника.

Результати дослідження. Екстракція проводиться при кімнатній температурі і отриманий екстракт зберігає ті ж природні властивості і характеристики активних компонентів. Значення виснаження лікарської рослинної сировини значно вище, ніж при традиційних методах екстракції, таких як мацерація і перколяція. Ця сучасна технологія дозволяє застосовувати різні типи розчинників (вода, спирти, гліцерин, масла) і ґрунтується на дії надмірного тиску – зниження тиску (компресія-декомпресія) і перколяції біологічного матеріалу. З метою визначення оптимальних умов екстрагування для кожного експерименту було побудовано графіки залежності основних критеріїв ефективності процесу екстракції від зміни співвідношення «сировина : екстрагент».

Висновки. На основі проведених досліджень найкращий вихід екстрактивних речовин з листя лопуха спостерігається при таких умовах: маса завантаження 100,0-150,0 г; екстрагент 40% етанол; температура – $20 \pm 2^\circ\text{C}$; швидкість екстрагування 3-4 мл/хв.; співвідношення «сировина:екстрагент» – 1:6 - 1:7.

ТВЕРДА ДИСПЕРСНА СИСТЕМА ГЕСПЕРИДИНУ ІНГІБУЄ ПРОЦЕС ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ БІЛКІВ

Купрійчук І.В.¹, Харитоненко Г.І.¹, Бессарабов В.І.¹, Кузьміна Г.І.¹, Таран Д.С.¹, Лісовий В.М.^{1,2}, Лижнюк В.В.¹, Костюк В.Г.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: kuprijcukirina840@gmail.com

²Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, м. Київ, Україна.

В останні роки з'являється все більше доказів того, що оксидативний стрес відіграє ключову роль у патофізіології багатьох захворювань, зокрема у розвитку та прогресуванні нейродегенеративних розладів. Відомо, що оксидативний стрес зумовлений дисбалансом між рівнем прооксидатних та антиоксидантних захисних систем організму, що призводить до генерації надмірної кількості активних форм кисню (АФК), які, у свою чергу, пошкоджують важливі біологічні структури: білки, ліпіди, вуглеводи, нуклеїнові кислоти. При цьому окиснювальне пошкодження білків викликає

чи не найбільше занепокоєння, адже є однією з модифікацій, яка провокує серйозне порушення біологічних функцій і загибелі клітин.

Літературні джерела свідчать, що доступна на даний момент фармакотерапія оксидативного стресу та, відповідно, захворювань, виникнення чи прогресування яких він провокує, передбачає використання антиоксидантів – сполук, які захищають або відновлюють клітинні структури від окисного пошкодження. Відомо, що один із найважливіших та найбільших класів антиоксидантів представляють фенольні сполуки, зокрема біофлавоноїди. Серед великої кількості цього класу сполук, одним із відомих представників є гесперидин. Його антиоксидантний потенціал був підтверджений на багатьох модельних системах вивчення антиоксидантних властивостей. Однак даний біофлавоноїд має низьку розчинність та відповідно низьку біодоступність. Літературні дані свідчать про те, що перспективним підходом для покращення розчинності багатьох біофлавоноїдів, а зокрема й гесперидину, є метод утворення твердих дисперсних систем (ТДС). Це підтверджує перспективу розробки ТДС гесперидину та вивчення її антиоксидантних властивостей у системі перекисного окиснення білків.

Мета дослідження: дослідження антиоксидантних властивостей твердої дисперсної системи гесперидину в модельній біологічній системі перекисного окиснення білків.

Матеріал і методи дослідження. Полімерну тверду дисперсну систему гесперидину готували на основі полімерного носія полівінілпіролідону К-17 (ПВП К-17) методом відцентрового формування волокон.

Дослідження антиоксидантних властивостей гесперидину та ТДС на його основі здійснювали за методикою, згідно якої антиоксидантна активність сполуки визначається за її здатністю інгібувати перекисне окиснення білків у біологічній моделі. За даною методикою визначали рівень оптичної густини продукту, який утворився під час взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ). Оптичну густину утворених динітрофенілгідразонів реєстрували спектрофотометрично при наступних хвилях 356, 370, 430 і 530 нм на спектрофотометрі Specord 200 (Analytik Jena, Німеччина). Зразок порівняння був представлений системою, що складалася із розчину ліофілізованої сироватки крові людини та окиснювальної системи.

Результати дослідження. При проведенні досліджень було визначено оптичну густину (в перерахунку на 1 мл сироватки крові) утворених динітрофенілгідразонів за впливу окиснювальної системи та в присутності ТДС гесперидину в концентраціях 25, 50 і 100 мкМ. Згідно отриманих результатів дослідження залежності оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру від різних концентрацій водного розчину ТДС гесперидину у системі при довжині хвилі $\lambda=356$ нм встановлено, що при використанні ТДС гесперидину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів

зменшується у 1,12; 1,52 та 1,74 рази відповідно ($C_0=21,47$, $C_{25}=19,21$, $C_{50}=14,15$; $C_{100}=12,35$).

Результати досліджень залежності оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру при додаванні у систему ТДС гесперидину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ при довжині хвилі $\lambda=370$ нм свідчить, що кількість показник утворених динітрофенілгідразонів нейтрального характеру зменшується у 1,05; 1,42 та 1,63 рази ($C_0=20,29$, $C_{25}=19,54$, $C_{50}=14,28$; $C_{100}=12,26$).

При використанні ТДС гесперидину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів основного характеру при довжині хвилі $\lambda=430$ нм також достовірно зменшується. При додаванні у систему перекисного окиснення білків ТДС гесперидину у концентрації 25 мкМ показник оптичної густини утворених динітрофенілгідразонів зменшується в 1,52 раза. При використанні ТДС у концентраціях 50 та 100 мкМ цей показник зменшується у 2,02 та 2,24 рази відповідно ($C_0=16,76$, $C_{25}=11,03$, $C_{50}=8,31$; $C_{100}=6,93$).

Кількість утворених динітрофенілгідразонів основного характеру за довжини хвилі $\lambda=530$ нм при додаванні у систему перекисного окиснення білків ТДС гесперидину у концентраціях 25, 50 та 100 мкМ зменшується відповідно у 3,55; 6,92 та 14,86 рази ($C_0=10,25$, $C_{25}=2,89$, $C_{50}=1,48$; $C_{100}=0,69$).

Отже, підтверджено, що гесперидин у складі твердої дисперсної системи з ПВП К-17, утвореної методом відцентрового формування волокон, ефективно інгібує процес окисної деструкції білків у модельній біологічній системі. При цьому з підвищенням концентрації у системі твердої дисперсної системи гесперидину збільшується інгібуюча дія на процес перекисного окиснення білків, що вказує на дозозалежний антиоксидантний ефект у цій системі.

Висновки. Встановлено, що гесперидин у складі ТДС, отриманої методом відцентрового формування волокон, ефективно інгібує перебіг процесу перекисного окиснення білків. Досліджувана ТДС може бути перспективним активним фармацевтичним інгредієнтом для розробки лікарського засобу з антиоксидатними властивостями.

РОЗРОБКА МОДЕЛЬНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ РОЗЛАДІВ

Сіхарулідзе А.С.¹, Корнієвський Я.Г.¹, Кулик В.Б.^{1,2}

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна

²Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна, e-mail: Kulyk@biph.kiev.ua

Числені клінічні звіти останніх років свідчать, що поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) досягає загрозливих масштабів у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, включаючи Україну. Досить висока поширеність гіпертонічної хвороби серед осіб працездатного віку створює додаткове економічне навантаження на бюджет країн. Вітчизняні та міжнародні клінічні рекомендації з лікування АГ пропонують надавати перевагу використанню комбінацій препаратів різних груп. Фіксовані комбінації забезпечують додаткові переваги для пацієнтів і програм охорони здоров'я, включаючи простіші режими дозування, покращену прихильність і кращий контроль артеріального тиску. Значну частину фармацевтичного ринку України займають подвійні комбінації антигіпертензивних препаратів, в той час, як на потрійні комбінації припадає лише 13,63 % ринку. З точки зору ефективності потрійні комбінації мають більшу перевагу, оскільки дозволяють досягти кращого результату у лікуванні АГ. Тому розробка трьохкомпонентних комбінованих антигіпертензивних препаратів на основі аналізу фармакокінетичних та фармакодинамічних показників окремо взятих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) дасть змогу поліпшити ефективність лікування та зменшити ступінь побічного впливу лікарського засобу.

Мета дослідження: запропонувати склад та технологію виробництва модельної фармацевтичної композиції (МФК), що містить 3 АФІ для лікування артеріальної гіпертензії. Розробити технологічну схему виробництва МФК та здійснити вибір основного технологічного обладнання.

Матеріал і методи дослідження. Аналіз наукових джерел, навчально-методичної літератури, патентів, каталогів технологічного обладнання; застосування матеріалів міжнародних та вітчизняних нормативно-правових актів та стандартів, настанов щодо розробки, виробництва лікарських засобів та управління якістю.

Результати дослідження. Артеріальна гіпертензія є поширеним, але контрольованим захворюванням, яке вражає 30-45 % населення. Незважаючи на широкий спектр уже наявних фармакологічних (а також немедикаментозних) засобів контролю артеріального тиску, частота виникнення інсультів (як непрямий показник рівня артеріального тиску в популяції) має тенденцію до зростання в країнах Європи. Таким чином,

існує очевидний медичний попит на нові підходи до лікування високого кров'яного тиску, одночасно зростає й інтерес до розробки нових фармакологічних засобів. Відомо, що застосування комбінованої терапії для лікування АГ вже налагоджено на практиці та в діючих рекомендаціях, де дві або більше антигіпертензивних молекули об'єднують для отримання стійкого та тривалого зниження артеріального тиску, чи для усунення негативних побічних ефектів одна одної. У цьому повідомленні, розглянуто можливість оптимізації використання доступних варіантів лікування за допомогою створення МФК в твердій лікарській формі (таблетка), що містить 3 компоненти: атенололу (100 мг) в якості кардіоселективного β_1 -адреноблокатору, що чинить антигіпертензивний, антиангінальний та антиаритмічний ефекти; гідрохлортіазиду (25 мг) – діуретик, котрий застосовується для лікування артеріальної гіпертензії як самостійний препарат, так і у комбінації з іншими лікарськими засобами, переважно інгібіторами АПФ та інгібіторами рецепторів ангіотензину-II, у багатьох країнах належить до антигіпертензивних препаратів першої лінії; дилтіазему (10 мг) – є похідним бензотіазепіну та належить до групи блокаторів кальцієвих каналів, діє шляхом розслаблення гладеньких м'язів судин, сприяє зниженню АТ. Допоміжними речовинами для створення запропонованої МФК є: магнію карбонат легкий, крохмаль картопляний, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171). Поєднання аденоблокуючих, діуретичних і м'язорозслаблюючих властивостей може дозволити ефективніше контролювати патологічні процеси в організмі. Створення комбінованого лікарського засобу значно полегшить режим лікування та зменшить кількість вживання ліків. Комбінація різних фармакологічних властивостей в одному засобі допоможе зменшити ризик побічних ефектів, оскільки дози кожного компонента будуть оптимізовані для мінімізації негативних наслідків.

Висновки.

1. Запропонований склад трьохкомпонентної МФК для лікування АГ містить: атенололу (100 мг), гідрохлортіазиду (25 мг) і дилтіазему (10 мг), кожна з цих АФІ впливає на окремі молекулярні механізми та має свої фармакологічні властивості які сприяють зниженню артеріального тиску.
2. Створення МФК на основі вище зазначених складників дасть змогу одночасно зменшити навантаження на серце та контролювати рівень артеріального тиску, вилучити надлишкову рідину з периферичного кровообігу, що знизить об'єм циркулюючої крові, сприятиме зниженню тонуусу гладкої мускулатури судин.
3. Комбінування цих АФІ в МФК забезпечить комплексний підхід до лікування АГ та матиме ряд переваг: зниження дози кожного компонента із зазначених складників, зниження ризику резистентності до цих АФІ, зручність застосування порівняно з окремо взятими препаратами створених на основі цих АФІ.

4. Розроблена технологічна схема виробництва модельної композиції складається з 5 стадій, а саме: підготовка сировини, отримання маси для таблетування, таблетування та знепилення таблеток-ядер, отримання таблеток покритих оболонкою, фасування, пакування та маркування.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЕКСТРАКТІВ *FICARIA VERNA*

Карпюк В.Р.¹, Конечна Р.Т.¹, Конечний Ю.Т.², Пошивак О.Б.³, Пінячко О.Р.³

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

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра мікробіології, м. Львів, Україна

³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедри фармакології, м. Львів, Україна

Трава *Ficaria verna* містить комплекс біологічно активних сполук (сапоніни, протоанемонін, анемонін, аскорбінову кислоту, каротин), що мають широкий спектр фармакологічних властивостей (сечогінна, відхаркувальна, проносна, протизапальна, ранозагоювальна та кровоочисна властивостями) та використовується в народній медицині при лікуванні бронхіту, запору, трахеїту, геморою, шкірних висипань, вугрів, діатезу, гінгівіту, поліартриту, стоматиту та ран.

Мета дослідження: експериментально дослідити гостру токсичність водно-етанольних екстрактів трави *Ficaria verna* на тваринах (щурах).

Матеріали та методи дослідження. Трава *Ficaria verna* служила рослинною сировиною для отримання екстрактів методом мацерації. Екстрагент - 40% (об/об) та 70% (об/об) водні розчини етанолу, співвідношення рослинної сировини та екстрагенту становило 1:20. Дослідження гострої токсичності екстрактів *Ficaria verna* проводили на безпородних білих щурах обох статей масою 180-220 г. На початку експерименту тварин розділили на 7 груп по 6 особин у кожній. За 24 год до введення витягів щурів позбавили їжі. Досліджувані екстракти *Ficaria verna* вводили одноразово внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду в кількості 5000, 10000 та 15000 мг/кг. У кожній з 6 груп тварини отримували по одній дозі певного виду екстракту, а 7-ма група щурів була інтактною. Після проведення експерименту тварин не годували ще 4 год, проте тварини мали вільний доступ до води.

Відповідно до методичних рекомендацій, при підборі доз, під час вивчення гострої токсичності за умов внутрішньошлункового введення орієнтувалися на максимальну дозу IV класу токсичності – 5000 мг/кг. Спостереження за тваринами проводили протягом двох тижнів після проведення

експерименту: реєстрували прояви порушень фізіологічного стану щурів, динаміку маси тіла, рівень смертності. Протягом досліджуваного періоду тварини мали звичайний раціон з вільним доступом до води та їжі.

Результати дослідження. При спостереженні за тваринами протягом 2 тижнів не було виявлено загибелі в жодній експериментальній групі. Порівняння поведінки щурів, споживання води та їжі піддослідними й інтактними тваринами свідчило про відсутність відмінностей. Спостереження за динамікою маси тіла щурів показало відсутність відмінностей при порівнянні з групою інтактного контролю, тварини обох груп рівномірно набирали масу.

Висновки.

1. Результати вивчення гострої токсичності екстрактів рослинної сировини *Ficaria verna* свідчать про відсутність будь-яких токсичних проявів при внутрішньошлунковому введенні білим щурам в дозах 5000, 10000 та 15000 мг/кг.

2. Згідно отриманих результатів екстракти рослинної сировини *Ficaria verna* відносяться до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини).

РОЗРОБКА СКЛАДУ М'ЯКИХ КАПСУЛ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ПРИРОДНОЇ СИРОВИНИ

Манський О.А., Січкара А.А., Ганган Г.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Сечостатева система людини являє собою комплекс органів репродуктивної та сечовидільної систем, що анатомічно та фізіологічно зв'язані між собою. Репродуктивна система відповідає за статеве розмноження з метою продовження роду. Сечовидільна система відповідає за збереження рівноваги біологічних рідин та електролітів за рахунок фільтрації крові та утворення сечі з видалених з крові продуктів обміну речовин.

Основним органом сечовидільної системи є нирки. З січевидільних шляхів інфекція може потрапити до нирок, що призводить до розвитку пієлонефриту. Близько 90% випадків пієлонефриту викликано кишковою паличкою. Перебіг хвороби ускладнюється в тому випадку, коли послаблена імунна система. При несвоєчасному або неефективному лікуванні спостерігається розвиток хронічної хвороби нирок. У важких випадках це призводить до ниркової недостатності та смерті.

При цьому, за останні роки в Україні спостерігається стабільне зростання захворюваності населення на хвороби сечовидільної системи. Так, серед дорослого населення зріст негативної тенденції склав 58,8%, а серед дитячого населення – 83,2% відповідно.

Таким чином, створення лікарського препарату комбінованої дії, антимікробної та імуномодельючої, для лікування верхніх відділів

сечовидільної системи є актуальною проблемою для сучасної клінічної медицини.

Метою досліджень був вибір оптимальної лікарської форми, обґрунтування складу лікарського засобу для лікування захворювань нирок.

Як лікарську форму нами було обрано м'які капсули, що обумовлено зручністю у використанні та привабливістю з точки зору технології.

Методи досліджень. Дослідження проводились згідно стандартних методик ДФУ та характеризуються достовірністю та відтвореністю отриманих результатів.

В якості діючої речовини нами були обрані рідкий екстракт бузини чорної та імуномодулятор. Рідкий екстракт бузини чорної розроблено та одержано в НТУ «ХП» під керівництвом доц. Домарьова А.П.

Імуномодулятор рослинного походження отримано проф. Божковим А.І., Інститут біології при ХНУ ім. В.Н. Каразіна.

Рідкий екстракт бузини чорної чинить антимікробну дію, яка підсилюється імуномодельюючим ефектом імуномодулятора рослинного походження (у вигляді густого екстракту).

Оцінку якості м'яких капсул проводили згідно з вимогами ДФУ.

Таким чином, обрано лікарську форму і обґрунтовано склад лікарського засобу комплексної, антимікробної та імуномодельюючої, дії для лікування захворювань нирок.

ПРОДУКТИВНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ГРИБІВ В БІОКОНВЕРСІЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Молдожонова Ю.М.¹, Атаманчук А.Р.², Бісько Н.А.², Нікітіна О.О.¹

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

²Інститут ботаніки ім. М.Г. Холодного, відділ мікології м. Київ, Україна, e-mail: mycol@botany.kiev.ua

З грибів виділено різні групи цінних речовин: низькомолекулярні сполуки, полісахариди, білки та їх комплекси, що мають протипухлинну, противірусну, протимікробну та антиоксидантну дію. Гриби білої гнилі здатні до біоконверсії лігніну і викликають зменшення його молекулярної маси в двічі. Ксилотрофи деметоксилюють та окислюють лігнін, виявляючи високий рівень антиоксидантної активності. До морфологічних груп лікарської рослинної сировини, що мають значний вміст лігніну відносяться: *Cortex*, *Cormi*, *Strobili*, *Fructus*, *Radices*, *Rhizomata* та ін. Їх лігніно-целюлозні комплекси у фармацевтичному виробництві відкидаються ще на першому етапі технологічного процесу екстракції, тоді як лігнін - унікальний полімер фенілпропаноїдів, до яких відносяться кумарова, корична, кофейна, ферулова, синапова кислоти та їх похідні.

Мета дослідження: з'ясувати можливість твердофазного культивування лікарських ксилотрофних базидіальних грибів на субстратах з лікарської рослинної сировини *Quercus cortex* та *Alni fructus* для подальшого застосування у фармацевтичному виробництві.

Матеріал і методи дослідження. Вивчали штами 5 видів ксилотрофних базидіальних грибів: *Shizophyllum commune*, *Pleurotus ostreatus*, *Trametes versicolor*, *Flammulina velutipes*, *Lentinula edodes* з колекції відділу мікології Інституту ботаніки імені М. Г. Холодного НАН України. У якості субстратів для культивування використовували зволожену лікарську рослинну сировину *Quercus cortex* та *Alni fructus*.

Результати дослідження. Після інокуляції субстратів в стерильних умовах на 7 день експерименту відмічалось, що всі досліджені лікарські гриби зростали на зволжених супліддях вільхи і корі дубу. Спостерігалось рівномірне обростання твердих субстратів міцелієм макроміцетів, з виключенням *Pleurotus ostreatus*, заселеного на вільхи супліддя. На 47 день експерименту найкраще обростання показав субстрат *Quercus cortex* у випадку зі штамами *Pleurotus ostreatus* та *Lentinula edodes*. *Alni fructus* виявився кращим для утворення міцелію штамами *Lentinula edodes*, *Trametes versicolor* та *Shizophyllum commune*. Контрольні випробування піддавалися умовам стерилізації і 47-добової експозиції в однаковому режимі з дослідними варіантами і залишалися незмінними.

Висновки.

Всі штами лікарських базидіальних грибів *Shizophyllum commune*, *Pleurotus ostreatus*, *Trametes versicolor*, *Flammulina velutipes*, *Lentinula edodes* в експерименті виявили здатність до твердофазного культивування на зволжених субстратах з лікарської рослинної сировини *Quercus cortex* та *Alni fructus* без додаткових компонентів живлення і можуть використатися для подальших досліджень.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РОЗЧИНІВ НАНОЧАСТИНОК ТІОСУЛЬФОНАТ/РАМНОЛПІД ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

**Щеглова Н.С.¹, Прокопало А.М.^{1,3}, Лубенець В.І.², Решетняк О.В.³,
Карпенко О.В.¹**

¹Відділення фізико-хімії горючих копалин Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, м. Львів, Україна, e-mail: zaurnyuka@gmail.com

²Національний університет «Львівська політехніка», Інститут хімії та хімічної технології, кафедра технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології, м. Львів, Україна

³Львівський національний університет ім. Івана Франка, хімічний факультет, кафедра фізичної та колоїдної хімії, м. Львів, Україна

Актуальною проблемою сучасності є подолання резистентності патогенних мікроорганізмів до антибіотиків. Перспективним вирішенням цієї проблеми є створення композицій і наночастинок біоцидних речовин з сурфактантами біогенної природи (біосурфактантами). Завдяки амфіфільній природі вони виявляють поверхневу, емульгуювальну активність, мають низькі критичні концентрації міцелоутворення, змочувальні, зволожувальні властивості, здатність до сольобілізації шляхом утворювання мікроемульсій. Окрім того, рамноліпіди володіють антибактеріальною, протигрибковою, противірусною дією, разом з тим характеризуються екологічною безпекою і низькою токсичністю. Важливою характеристикою біосурфактантів є вплив на проникність клітинних мембран [1]. Зазначені властивості сприяють підсиленню дії гідрофобних біологічно активних речовин, а також стабілізації ліпосом [2] і наночастинок металів [3].

Найбільш вивченими біосурфактантами є рамноліпіди. Властивості рамноліпідів було використано для підвищення розчинності та біодоступності етилового ефіру п-амінобензолтіосульфонової кислоти (ETS). ETS має антиоксидантну, антимікробну, противірусну, протипухлинну активність. Проте він є малорозчинним у воді. Раніше нами було показано підвищення антимікробної активності ETS у композиціях з рамноліпідами щодо низки тестових культур мікроорганізмів [4]

Мета дослідження: синтез наночастинок ETS/рамноліпіди, визначення фізико-хімічних характеристик і антимікробної дії та порівняння їх активності із відповідними композиціями.

Матеріал і методи дослідження. Визначення розчинності ETS проводили за модифікованою методикою: 50 мг ETS розтирали, поступово додаючи воду (рН 7,2), доводили об'єм до 50 мл, обробляли в УЗ-бані впродовж 15 хв за 35°C. Витримували 24 год у темряві при температурі 27°C та знову обробляли в УЗ-бані. Отриману суспензію центрифугували 10 хв (6 тис. об/хв), осад зважували.

Композицію ETS/рамноліпід отримували згідно з методикою [5] у нашій модифікації: 0,03г ETS розчиняли у 30 мл розчину рамноліпідів 1 г/л (рН 7,2), обробляли композиції в УЗ-бані впродовж 15 хв. при 35°C, витримували розчини ніч у темряві при 27°C та повторно обробляли в УЗ-бані.

Для отримання наночастинок ETS/рамноліпіди розроблену композицію пропускали через мембранний фільтр PTFE з розміром пор 0,22 мкм.

Розміри міцелярних структур у водному розчині вимірювали методом динамічного світлорозсіювання на приладі DynaProNanoStar (Wyatt Technology, USA) за технологією неінвазивного зворотного світлорозсіювання при 298 К

Кількість ETS у наночастинках визначали за вмістом сірки колбовим методом визначення галогенів та сірки. Поверхневий натяг вимірювали на тензіометрі К4 фірми Kruss. Емульгування розроблених препаратів проводили щодо соняшникової олії.

Результати дослідження. Відомо, що ETS належить до малорозчинних сполук. Проте, за модифікованою методикою (обробка в УЗ водяній бані при нагріванні) розчинність ETS у воді становила 87,8%. Отриманий розчин виявив високу антимікробну активність щодо тестових мікроорганізмів, проте був нестабільним – впродовж 24 год випадав осад. Стабілізацію розчину ETS проводили за використання рамноліпідів шляхом отримання композицій та

наночастинок. Методом динамічного розсіювання світла встановлено, що композиція ETS/рамноліпід містить переважно 3 фракції наночастинок розміром 2,5 нм, 21 нм та 138 нм з

полідисперсністю 0,57 (Рис. 1). Розчин наночастинок більш гомогенний і переважно містить фракцію частинок розміром 109 нм з

полідисперсністю 0,40. Поверхневий натяг розчинів обох отриманих препаратів становив 30,5 мН/м, тоді як для водного розчину ETS – 55,0 мН/м.

Контактні кути змочування препаратів композицій і наночастинок ETS/рамноліпід щодо різних типів поверхонь або зменшуються (скло-наночастинок, фторопласт-наночастинок) або залишаються сталими (Рис. 2).

За даними літератури [6] наночастинок меншого розміру за однакової концентрації більше впливають на кути змочування. Емульгувальна активність E24 розроблених препаратів щодо соняшникової олії зростала при збільшенні концентрації рамноліпідів і складала від 44 до 58%.

Визначено антимікробну активність одержаних розчинів наночастинок та композиції ETS/рамноліпід. Встановлено, що мінімальні інгібувальна та бактерицидна концентрації обох препаратів щодо тест-культури *Staphylococcus aureus* становили 0,0014 г/л та 0,0029 г/л відповідно (у перерахунку на концентрацію ETS).

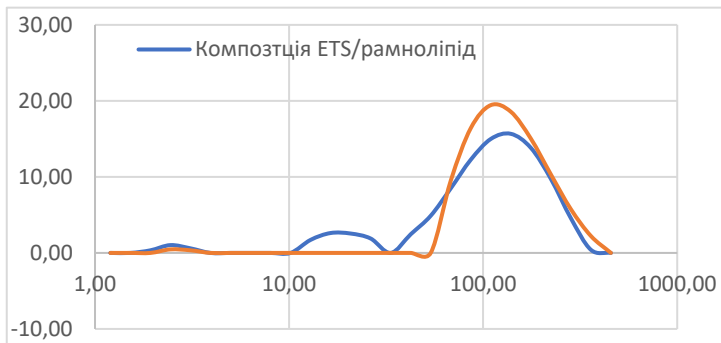


Рисунок 1. Дані динамічного розсіювання світла одержаних міцелярних структур ETS/рамноліпід у водному розчині (рН 7,2)

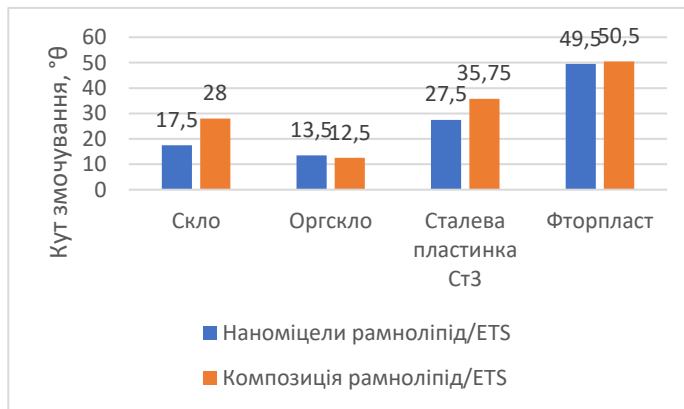


Рисунок 2 Кути змочування розчинами композицій наночастинок ETS/рамноліпід різних поверхонь

Враховуючи підтверджену літературними даними нетоксичність і біосумісність рамноліпідів до живих клітин та глобальну проблему резистентності штамів-патогенів до антибіотиків, отримані наночастинки ETS/рамноліпід з високою антимікробною активністю є перспективними для сучасної фармації.

Висновки.

Встановлено фізико-хімічні характеристики композицій та наночастинок ETS/рамноліпід. Показано, що обидва препарати містять нанорозмірні міцели, які виявляють високу антимікробну активність щодо бактерій *S. aureus*.

Список літератури.

1. A.Motta, M.Donato, G.Mobbili, P.Mariani, R.Itri, F.Spinozzi. (2022). Unveiling the mono-rhamnolipid and di-rhamnolipid mechanisms of action upon plasma membrane models, *Journal of Colloid and Interface Science*, 624, 579-592. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.05.145>.
2. B.Sanches, C.Rocha, J.Bedoya, V.Silva, P.Silva, A.Fusco-Almeida, M.Chorilli, J.Contiero, E.Crusca, R.Marchetto. (2021). Rhamnolipid-Based Liposomes as Promising Nano-Carriers for Enhancing the Antibacterial Activity of Peptides Derived from Bacterial Toxin-Antitoxin Systems. *Int J Nanomedicine*, 16, 925–939. doi: 10.2147/IJN.S283400
3. A.Salazar-Bryam, I.Yoshimura, L.Santos, C.Moura, C.Santos, V.Silva, R.Lovaglio, R.Marques, M.Contiero. (2021). Silver nanoparticles stabilized by rhamnolipids: Effect of pH. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 205, 111883.
4. Швець В. В., Карпенко О.В., Лубенець В.І., Новіков В.П. (2017). Антимікробна активність композицій на основі тіосульфатів і біогенних поверхнево-активних речовин щодо фітопатогенів. *Наукові вісти НТУУ "КПІ"*, 3, 89–94.
5. Müller F. et al. (2017). Rhamnolipids form drug-loaded nanoparticles for dermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 116, 31-37.
6. Hasda, Savitri. Effect of nanoparticles on the wetting of different solid surfaces. Diss. 2011.

РОЗРОБЛЕННЯ КОСМЕТИЧНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ КОНВАЛІЇ ТА МУЦИНУ СЛИЗУ РАВЛИКА *ASCHATINA FULICA STANDART*

Федорова О.В., Петріна Р.О., Гавриляк В.В.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Великий арсенал косметичних засобів, що випускається вітчизняною та зарубіжною промисловістю, не здатний повністю задовольнити попит сучасної косметології. Це пояснюється неможливістю прийняти до уваги індивідуальні особливості кожного споживача: стать, вік, тип шкіри,

чутливість до діючих та допоміжних речовин тощо. Саме тому доцільно використовувати препарати на рослинній безпечній сировині, а також, екстемпоральні косметичні засоби.

Метою роботи було розроблення лінії лікувально-косметичних препаратів на основі екстракту конвалії та муцину слизу равлика *Achatina fulica standart*. Багатий мікроелементами і живильними речовинами склад слизу равликів, є ідеальним натуральним засобом для інтенсивної регенерації і насичення шкіри поживними речовинами. Позитивна дія слизу равлика на шкіру 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.

Особливої уваги заслуговує проблемна шкіра з елементами акне. Для вирішення цієї проблеми було використано настоянку конвалії у поєднанні з муцином равлика.

Матеріали та методи. Екстракт слизу равлика *Achatina fulica standart*, екстракт квітів конвалії, основа з використанням ефірних та базової олії.

Для одержання слизу равлика використовували метод вібрації та струшування. Для успішного використання в якості сировини для лікувально-косметичних засобів було проведено ряд досліджень з безпечності слизу. Екстракт конвалії отримано методом настоювання у водно-спиртовому розчині протягом 7 днів при кімнатній температурі у темряві при співвідношенні сировина:екстрагент – 1:10. Використовувались три методи – спектроскопія, мікробіологічні методи посіву на грибкові та бактеріальні форми.

Результати дослідження. Одержаний слиз равлика та екстракт конвалії стандартизовано та додано усі необхідні компоненти в певних кількостях для отримання кремоподібної консистенції світло-жовтого кольору, колоїдно- та термостабільну.

Розроблений рецепт для проблемної шкіри з елементами акне:

- слиз равлика – 5 мл
- настоянка квітів конвалії- 20 мл
- ефірна олія насіння моркви дикої – 10 крапель
- ефірна олія герані – 5 крапель
- ефірна олія чайного дерева – 5 крапель
- мигдалева олія – 10 мл

Висновки.

1. Розроблено склад косметичного засобу для проблемної шкіри з елементами акне на основі екстракту конваліх та муцину слизу равлика.
2. Ефективність розроблених ЛКЗ свідчить про необхідність та доцільність подальших досліджень та удосконалення технологій їх створення.

ДОСЛІДЖЕННЯ ІЗ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОГО НАПОВНЮВАЧА З МЕТОЮ ВИКОРИСТАННЯ У ТЕХНОЛОГІЇ ПРЯМОГО ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК

Грошовий Т.А., Демчук М.Б., Павлюк Б.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, м. Тернопіль, Україна, e-mail: pavljukm@tdmu.edu.ua

На фармацевтичному ринку допоміжних речовин спостерігається тенденція до створення комбінованих ексципієнтів та їх впровадження у технологію прямого пресування таблеток. Комплексна допоміжна речовина має певні переваги над використанням окремих моноексципієнтів. Насамперед, зменшується кількість технологічних операцій, зникає небезпека сепарації порошкової суміші при вібрації, також високошвидкісні таблетпреси вимагають від допоміжних речовин оптимальних показників текучості і здатності до пресування. Комплексний ексципієнт може функціонально замінити дві і більше монокомпонентні допоміжні речовини в складі твердої лікарської форми; покращити розчинність, стабільність і біодоступність лікарських речовин.

Мета дослідження: розробка складу, технології отримання та дослідження комбінованого наповнювача на основі цукрів.

Матеріали і методи дослідження: як базові речовини для отримання наповнювача ми обрали лактози моногідрат, фруктозу, маніт та цукрову пудру. Для підвищення дезінтегруючого ефекту у склад вводили розпушувачі. Для надання специфічних властивостей наповнювачу використовували сорбенти, а для отримання гомогенної маси – зволожуючі речовини. Для вивчення 16 допоміжних речовин чотирьох груп використовували дисперсійний аналіз, матрицю 4x4 греко-латинського квадрату. Технологія отримання сумішей комплексного наповнювача передбачала використання вологої грануляції. Висушену та подрібнену порошкову масу досліджували за основними технологічними показниками.

Результати дослідження: найбільші значення насипної густини до та після усадки отримували при використанні суміші мікрокристалічної целюлози (МКЦ) з натрій карбоксиметилцелюлозою (КМЦ), яка мала переваги над крохмалем картопляним, крохмалем кукурудзяним та арбоцелом Р 290. Вплив природи цукрів на насипну густину сумішей можна показати наступним рядом переваг: цукор пудра > лактоза моногідрат 200 > фруктоза > маніт. Найменший час висипання сумішей із лійки отримано у випадку використання суміш МКЦ з КМЦ, фруктози, аеросил 200 із групи сорбентів та 1 % розчину метилцелюлози МЦ 100 із групи зв'язуючих речовин.

Висновки. Проведені дослідження показали, що отримані гранульовані маси відповідали вимогам, необхідних для прямого пресування. Значення вільної насипної маси та насипної маси після усадки вказує на належне

компактування при заповненні матриці. Кут природнього відкосу у більшості серій був меншим 41°, що теж вказує на придатність мас до прямого пресування.

РОЗРОБКА СКЛАДУ РІДКОГО ЕКСТРАКТУ АНТИМІКРОБНОЇ ТА ІМУНОМОДЕЛЮЮЧОЇ ДІЇ

Манський О.А.¹, Січкара А.А.¹, Ляшенко В.В.¹, Домарьов А.П.²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

²НТУ «ХП», м. Харків, Україна

На сьогодні постійно збільшується кількість хворих на інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів. Так, близько 25% від всього населення планети страждає від гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). І, хоча ГРЗ діагностуються протягом всього року, восени та взимку вони носять масовий характер. Це пов'язане, перш за все, з сезонним послабленням захисних функцій імунної системи, частим переохолодженням організму, наявністю хронічних захворювань.

В групі ризику знаходяться діти та люди похилого віку. Своєчасне лікування ГРЗ є запорукою швидкого одужання, тоді як недолікована хвороба може призвести до розвитку запалень легень та інших, небезпечних для життя, захворювань.

Таким чином, створення ефективного лікарського препарату для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів з імуномодельючим ефектом є актуальною проблемою для сучасної клінічної медицини.

ГРЗ можуть бути викликані як респіраторними вірусами, так і хвороботворними бактеріями. Природа походження суттєво впливатиме на вибір ефективної схеми лікування. Так, антимікробні препарати ефективні лише для лікування ГРЗ бактеріального характеру.

Метою даних досліджень була розробка та обґрунтування складу рідкого екстракту комбінованої, антимікробної та імуномодельючої, дії.

Вибір нами рідкого екстракту, як лікарської форми, обумовлений можливістю використання як складової при виготовленні сиропів для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів мікробного походження.

Методи досліджень. Дослідження проводились згідно стандартних методик ДФУ та характеризуються достовірністю та відтвореністю отриманих результатів.

Як вихідну сировину використовували ягоди смородини чорної та шкірку гранату звичайного.

Обрана комбінація вихідної сировини має антимікробну дію. Імуномодельючий ефект досягається за рахунок вмісту великої кількості вітаміну С в ягодах чорної смородини.

В якості екстрагенту був обраний етил необхідної концентрації 96%. Як підкислювач використовувалась лимонна кислота. Екстрагент відганяли

при температурі 60 °С. Як метод екстрагування була обрана ремацерація. Оцінку якості рідкого екстракту проводили згідно з вимогами ДФУ. Таким чином, обґрунтовано склад та технологію рідкого екстракту комплексної, антимікробної та імуномодельючої, дії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів.

ВИБІР МАТЕМАТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ОТРИМАННЯ БІОСУРФАКТАНТІВ У БІОТЕХНОЛОГІЇ

Январьов Є.Б., Гавриляк В.В.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра ТБСФБ, м. Львів, Україна

Біотехнологія відкрила безмежні можливості для виробництва різноманітних біологічних продуктів, таких як фармацевтичні препарати, біопаливо, ферменти та інші біологічні агенти. Їх виробництво може бути дорогим та складним процесом, і тому оптимізація є ключовою задачею, як з точки зору економічної ефективності, так і екологічної доцільності. У цьому контексті математичне моделювання біотехнологічних процесів, а також вибір математичної моделі відіграють важливу роль. З цією метою найчастіше використовують два основні типи математичних моделей - лінійну та поліноміальну регресії. Розуміння цих моделей допомагає визначити, яку з них найкраще використати для конкретної ситуації.

Мета дослідження: порівняння лінійної та поліноміальної моделі з точки зору їх точності та здатності апроксимувати дані.

Матеріали і методи дослідження. Аналіз даних, опублікованих Phulpoto et al. (2020), про особливості синтезу біосурфактантів штамом *Bacillus nealsonii* S2MT за допомогою лінійної регресії. Модель має шість незалежних (температура, рН, швидкість перемішування, концентрації NH_4NO_3 , дріжджовий екстракт та NaCl) та одну залежну змінну (вихід біосурфактанту).

Результати дослідження. Отримана лінійна модель має коефіцієнт детермінації на рівні 0,73, що свідчить про те, що вона пояснює лише 73% варіації в даних. Сума квадратів залишків для лінійної моделі складає 61537,67, а отже лінійна модель не зовсім точно відображає складні залежності між змінними та має високу величину залишкової похибки. У порівнянні з цим поліноміальна модель має вищий коефіцієнт детермінації на рівні 0,99, що свідчить про значно вищу точність у поясненні варіації в даних. Сума квадратів залишків для поліноміальної моделі є нижча і складає 939,09, а, отже, поліноміальна модель набагато краще апроксимує дані та має низьку величину залишкової похибки.

Висновки.

1. Вищий коефіцієнт детермінації та нижча сума квадратів залишків вказує, що поліноміальна модель є точнішою та краще враховує складні залежності, що дозволяє точніше прогнозувати біотехнологічні процеси.
2. Оптимальний вибір моделі залежить від складності процесу та доступних даних. У біотехнології, де багато параметрів можуть впливати на

виробництво біологічних продуктів, правильний аналіз і вибір моделей відіграє важливу роль у досягненні ефективних та стабільних виробничих процесів.

Ключові слова: математичне моделювання, лінійна регресія, поліноміальна регресія.

- Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проєкту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities»

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ СКАНУЮЧОЇ КАЛОРИМЕТРІЇ ДЛЯ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ЧИСТОТИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Привалко Є.Г., Пантюха В.М.

Національний медичний університет імені Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, Київ, Україна, e-mail: elprival@ukr.net

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК) – це високочутлива техніка, яка використовується у фармацевтичній галузі для визначення чистоти ліків, яку можна оцінити за характером плавлення, що спостерігається на записаній термограмі.

Мета дослідження: застосування ДСК у фармацевтичній сфері.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження чистоти препаратів методом ДСК.

Результати дослідження. Диференціальна скануюча калориметрія, яка використовується для вимірювання питомої теплоємності як функції температури, стає все більш популярною для аналізу чистоти через невелику кількість необхідного зразка (1-10 мг) і відносно короткий час аналізу. Температура плавлення є сильним показником чистоти препарату. Теоретично, абсолютно чистий кристалічний зразок повинен давати нескінченно вузький перехід, тоді як підвищене розширення пов'язане з домішками. Таким чином, форма піку плавлення пов'язана з різною конформацією або взаємодією з наповнювачем, що призводить до утворення плеча. Поліморфи (аморфний стан, кристалічний стан, склоподібний стан) зазвичай демонструють подібні властивості в газоподібному та рідкому станах, демонструючи відмінності у твердому стані. Крім того, вміст води також є критичним параметром, який змінюється в залежності від наявності різних гідратів в одному лікарському продукті (гідратні поліморфи). Відхилення від профілю, очікуваного для чистої сполуки, також можуть надати інформацію про стабільність зразка.

Висновки. 1. Домішки знижують температуру плавлення препарату.

2. Поліморфні переходи можна виміряти.

3. Диференціальна скануюча калориметрія забезпечує визначення вмісту води та гідратів.

Section 2 Nanotechnologies of increasing bioavailability and controlling the release of active pharmaceutical ingredients from drugs.

APPLICATION OF BIOSURFACTANTS IN NANOTECHNOLOGY-BASED DRUG DELIVERY SYSTEMS

Kozlovska A.V., Havryliak V.V.

Lviv Polytechnic National University, *Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine, e-mail: alisa.kozlovska.bt.2022@lpnu.ua*

Drug delivery systems play a crucial role in pharmaceutical and medicinal sciences, serving as formulations or devices/vehicles that enable the controlled administration and release of the active ingredients to specific parts of the body via various routes depending on the desired effect and the nature of the disease, thereby enhancing efficiency and safety [1].

Among the new drug delivery systems, nanotechnology-based ones show significant prospects as they can overcome some of the constraints like instability, low bioavailability etc. However, the synthesis of nanoparticles is usually related to application or formation of substances which can be hazardous to environment and humans.

Biosurfactants have proved to be an efficient eco-friendly alternative to synthetic compounds. The use of biosurfactants in drug delivery holds promise for improving drug solubility, achieving controlled release, ensuring biocompatibility, providing protection and enabling targeted delivery.

The aim of the study: The purpose of the research is to emphasize biosurfactants' characteristics determinative for their role in drug delivery and explore different types of drug delivery systems based on biosurfactants.

Materials and methods of the study. Collecting and examining scientific papers that are relevant to the subject.

Results. Nanoparticles, nanoemulsions and liposomes are distinct types of drug delivery systems utilized in various medical applications. Nanoparticles are dispersed particulates or solid particles that have a size range of 10–1000 nm. Nanoemulsions are therefore colloidal systems composed of oil, water and surfactants. They have small droplet sizes and can enhance drug solubility and stability. Liposomes are vesicles formed by hydrating a mixture of cholesterol and phospholipids. They enhance the efficacy of drugs by prolonging their retention in the circulatory system and shielding them from the surrounding biological environment. Highly efficient production of the mentioned structures can be conducted using biosurfactants.

Biosurfactants can act as stabilizers, reducing agents and templates in the synthesis of nanoparticles, thus enabling precise control over their size, shape and surface properties. An examination of the literature regarding the biosynthesis of metal nanoparticles unveiled that biosurfactants produced by *Pseudomonas*

aeruginosa (rhamnolipid) and *Bacillus subtilis* (surfactin) have been used extensively in this field, especially for production of gold and silver nanoparticles. According to previous research studies, stable AuNPs were formed by treating an aqueous HAuCl₄ solution using the biosurfactants as reducing agents (reduction of Au³⁺ ions). In other words, culture supernatant of *Pseudomonas aeruginosa* contains reductases, produced and secreted by the microorganism which is responsible for production of nanoparticles. In another recent research, a cryogel nanocomposite scaffold was developed, incorporating the antimicrobial agent usnic acid encapsulated in rhamnolipid biosurfactant nanoparticles. This design served a dual function, exhibiting antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* biofilm and promoting bone regeneration. The utilization of rhamnolipid biosurfactant in the formulation of nanovesicles not only enhanced the solubility of usnic acid but also improved the antimicrobial efficacy of the drug. Several rhamnolipids were also used as nano-carriers for different hydrophobic drugs like Nile red or tacrolimus for skin delivery in ex vivo studies, and it was demonstrated that rhamnolipid nanoparticles efficiently deliver Nile red into the skin without causing toxic effects at concentrations higher than CMC values. In a different study, rhamnolipids were employed along with tea-tree oil to create a biocompatible nanoemulsion for delivering the herbal drug tanshinone-IIA (TSIIA). This herbal drug is utilized in the treatment of acute lung injury (ALI), a severe condition frequently encountered in patients with COVID-19. Biosurfactants have been increasingly utilized in the preparation of liposomes to replace PEG-lipids that may cause hypersensitivity reactions. Glycolipids, in particular, can be employed to develop liposomes, as demonstrated with rhamnolipid-modified curcumin-loaded liposomes. By integrating biosurfactants into liposome compositions, various benefits can be realized. Initially, biosurfactants have the capability to bolster the stability and integrity of liposomes, optimize the efficiency of drug delivery, extend their shelf life, and prevent aggregation.

Liposomes with a biosurfactant mannosylerythriol lipid (MEL-A) were found useful as alternatives to viral vectors for gene transfection and gene regulation which refer to the transmission of DNAs or small (21–23 nucleic acid) interfering double-stranded RNAs (siRNAs) for regulation of specific gene expression in the target cells.

Conclusions.

1. The interest and ongoing research persist in exploring and refining the application of biosurfactants as efficient and environmentally friendly elements in pharmaceuticals and biomedical components. This is primarily attributed to their distinctive positive properties aligning with the growing environmental consciousness, lifestyle preferences, health goals, and the global commitment to sustainability.

2. Although there are numerous studies that investigate methods and prospects of application of biosurfactants, this field requires further examination and search for ways to reduce the synthesis costs before implementing a widespread therapeutic approach.

ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ МЕФЕНАМНОВОЇ КИСЛОТИ МЕТОДАМИ ВОЛОГОГО ГРАНУЛЮВАННЯ

Яременко В.В.^{1,2}, Гурєєва С.М.^{1,3}, Іщенко О.В.², Гой А.М.^{1,3}

¹АТ "Фармак", e-mail: v.yaremenko@farmak.ua

² Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження

³ Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації

Більшість лікарських засобів, у тому числі протизапальних, мають низьку розчинність у воді, що впливає на їх біодоступність і терапевтичну ефективність. Тому багато протизапальних препаратів мають досить великі дозування. Одним з найбільш перспективних варіантів подолання цієї проблеми є застосування твердих дисперсних систем (ТДС), у яких фармацевтично прийнятні полімери можуть захоплювати молекули діючої речовини, утворюючи аморфну структуру. Діюча речовина разом з гідрофільним полімерним носієм демонструє кращу змочуваність, водопоглинаючу здатність і пористість часток, завдяки чому підвищується її розчинення.

Для отримання твердих дисперсних систем загалом прийнятими та найбільш розповсюдженими є наступні методи:

- випаровування розчинника (solvent evaporation);
- розпилювальне сушіння (spray drying);
- екструзія гарячого розплаву (hot melt extrusion);
- спільне подрібнення (co-milling, co-grinding);
- високоенергетичне змішування (KinetiSol[®]);

В той же час наряду з вищезгаданими методами перспективним є дослідження можливості використання звичних для фармацевтичної промисловості методів вологого гранулювання таких як гранулювання в псевдозрідженому шарі (fluid bed granulation) та гранулювання високого зсуву (high shear granulation).

Мета дослідження: вивчення перспектив використання методів вологого гранулювання в псевдозрідженому шарі (fluid bed granulation) та гранулювання високого зсуву (high shear granulation) на ряду з іншими загалом прийнятими методами отримання твердих дисперсних систем.

Матеріали і методи дослідження. Мефенамінова кислота (МК) Shaanxi Baoxin Pharmaceutical co. ltd, Китай Полівінілпіролідон K17 (ПВП K17) ISP, США, Полівінілпіролідон K25 (ПВП K25) Boai NKY Pharmaceuticals Ltd, Китай, Гідроксипропілметилцелюлоза Tylopur 605 (ГПМЦ 5 мПа·с) SE Tylose GmbH & Co. KG, Німеччина Полісорбат-80 (Твін-80) Merck KGaA, Німеччина.

Тверді дисперсні системи виготовлені методом вологого гранулювання на обладнанні GPCG 2 Lab Systems Fluid Bed Dryer, Glatt, Німеччина та Vertical Lab Granulator VG 65/10, Glatt, Німеччина.

Тверді дисперсні системи виготовлені методом розпилювального сушіння (Spray Drying) на обладнанні Mini Spray Dryer B-290, BUCHI, Швейцарія та медом спільного подрібнення (co-milling) на обладнанні Analysette 3 Spartan Fritsch, Німеччина.

Результати дослідження. ТДС виготовлені методами вологого гранулювання, методом розпилювального сушіння та спільного подрібнення. Показник розчинення визначали методом спектрофотометрії, як кількість мефенамінової кислоти, що перейшла в розчин за 30 хвилин. Середовище розчинення – вода, температура (37±0,5) °С..

Досліджено розчинення отриманих зразків твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти, результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники розчинення ТДС мефенамінової кислоти

№	Склад	Спів-відношення	Технологія	Розчинення, г/л	Підвищення розчинення, разів
0	Мефенамінова кислота (МК)	---	---	0,021	---
1	МК : ПВП К17: Твін-80	(5 : 94,5: 0,1)	гранулювання високого зсуву	0,037	1,78
2	МК : ПВП К17: Твін-80	(5 : 94,5: 0,1)	гранулювання в псевдозрідженому шарі	0,011	0,54
3	МК : ГПМЦ 5 мПа·с	(5 : 95)	гранулювання високого зсуву	0,181	8,60
4	МК: ГПМЦ 5 мПа·с	(5 : 95)	гранулювання в псевдозрідженому шарі	0,199	9,46
5	МК : ПВП К30	(50 : 50)	розпилювальне сушіння	0,071	3,37
6	МК : ПВП К30	(50 : 50)	спільне подрібнення	0,059	2,83
7	МК : ГПМЦ 5 мПа·с	(50 : 50)	розпилювальне сушіння	0,076	3,60
8	МК : ГПМЦ 5 мПа·с	(50 : 50)	спільне подрібнення	0,116	5,52

Висновки.

Методи вологого гранулювання дають можливості для отримання твердих дисперсних систем з мефенаміновою кислотою і значно покращують її розчинення. ТДС мефенамінової кислоти та гідроксипропілметилцелюлози виготовлені методом вологого гранулювання за технологією високого зсуву та технологією псевдозрідженого шару демонструють підвищення розчинення в 8,60 та 9,46 разів відповідно. В той же час в ТДС з полівінілпіролідом отримані методами вологого гранулювання не демонструють зростання розчинення мефенамінової кислоти.

ПИТАННЯ ЩОДО ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБКИ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ СИСТЕМ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

Сатуновський Д.В., Мітіна Н.Б.

Український державний хіміко-технологічний університет, кафедра біотехнології та безпеки життєдіяльності, м. Дніпро, Україна, e-mail: satunovskyy@gmail.com

Трансдермальні системи доставки ліків (TDDS) з модифікованим вивільненням відіграють ключову роль у фармацевтиці, оскільки вони дозволяють точно контролювати вивільнення активних інгредієнтів. Це забезпечує рівномірну концентрацію лікарського засобу в крові, знижуючи ризик побічних ефектів та підвищуючи ефективність лікування. Крім того, трансдермальні системи зменшують частоту дозування, що є зручним для пацієнтів, підвищуючи їх прихильність до лікування.

Мета дослідження: теоретично дослідити ефективність розробки трансдермальних систем з модифікованим вивільненням.

Матеріали і методи дослідження. Застосування теоретичних методів дослідження.

Результати дослідження. Модифікація вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів може включати різні підходи, зокрема використання біорозкладних полімерів, нанотехнологій або інших новітніх методів. Ефективність та зниження побічних ефектів є основними перевагами трансдермальних систем доставки ліків з модифікованим вивільненням. TDDS дозволяють точно контролювати концентрацію активних інгредієнтів в крові, забезпечуючи стабільний терапевтичний ефект. Внаслідок цього знижується ризик перепадів концентрації лікарського засобу, що веде до зменшення побічних ефектів. Крім того, оскільки лікарські засоби доставляються безпосередньо в кровообіг, оминаючи шлунково-кишковий тракт, це зменшує вплив лікарського засобу на шлунково-кишкову систему, знижуючи відповідні побічні ефекти. Механізми контрольованого вивільнення лікарських засобів у TDDS зазвичай базуються на використанні спеціалізованих полімерних матриць або мембран, які регулюють швидкість, з якою активні інгредієнти проникають через шкіру та вивільняються в організм. Полімери можуть бути розроблені таким чином, щоб вони розкладалися або набухали, реагуючи на специфічні умови (рН, вологість, температура), що дозволить точно контролювати рівень вивільнення ліків. Іншим підходом є використання мікро- або нанотехнологій, які дозволяють створювати капсули або мікрочастинки, що контролюють вивільнення лікарських засобів у більш точний та цілеспрямований спосіб. Тому, майбутні наші дослідження орієнтовані на розробку полімерного матеріалу та методів, що дозволять досягти більшої точності у доставці лікарських засобів, а також інтеграцію з цифровими технологіями для кращого моніторингу та

управління лікуванням. Таким чином, розвиток трансдермальних систем з модифікованим вивільненням відкриває нові можливості для персоналізованої медицини та зміцнює їх роль у сучасному лікуванні.

Висновки.

Створення трансдермальної системи доставки ліків з модифікованим вивільненням забезпечить: покращення біодоступності активних інгредієнтів; контроль вивільнення лікарських засобів; безпеку та зниження побічних ефектів; комфорт лікування; підвищення потенціалу для розвитку фармацевтичної галузі.

ЛІПОСОМИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНА СИСТЕМА ДОСТАВКИ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Двінських Н.В., Хохленкова Н.В., Кащенко О.В.

Національний фармацевтичний університет, кафедра біотехнології, м. Харків, Україна, e-mail: begunova1203@gmail.com

Ліпосоми являють собою невеликі самозамкнені сферичні структури з концентричним ліпідним бішаром, які інкапсулюють в центрі водну фазу. Вони були відкриті в 1965 році і з тих пір широко використовуються завдяки їх унікальній здатності інкапсулювати гідрофільні агенти (гідрофільні ліки, ДНК, РНК тощо) у внутрішньому водному ядрі та гідрофобні ліки всередині ліпідної частини шарів, що робить їх універсальними терапевтичними носіями. Вони нетоксичні, забезпечують захист речовини, що міститься в них, від контакту з біологічним середовищем. Крім того, вони можуть забезпечувати доставку вмісту ліпосом у клітину при злитті їх мембрани з клітинною. Також ліпосоми поступово вивільняють лікарську речовину, що збільшує її час дії.

Переваги цих везикул як носіїв лікарських засобів очевидні: отримані з природних фосфоліпідів ліпосоми, на відміну від полімерних систем доставки повністю біосумісні та здатні до повної біодеградації, придатні для включення в них багатьох біомолекул, у тому числі ферментів, гормонів, вітамінів, антибіотиків, імуномодуляторів, цитостатиків, які є активними фармацевтичними інгредієнтами. Включені в ліпосоми лікарські речовини стають більш стійкими в організмі, оскільки ізольовані ліпідною мембраною від шкідливих впливів зовнішніх умов, зокрема, від руйнування в шлунково-кишковому тракті, і в свою чергу меншою мірою чинять загальнотоксичну дію на організм. Унікальною особливістю ліпосом є можливість доставки лікарських засобів до клітин, з якими вони взаємодіють, шляхом злиття або ендоцитозу. Модифікуючи мембрану ліпосом молекулами, що забезпечують «впізнавання» клітини або органу-мішені, можна здійснювати направлене транспортування лікарських засобів. Тому дослідження, спрямовані на розробку ліпосомальних лікарських засобів, є актуальними.

Мета дослідження: аналіз сучасних тенденцій у застосуванні ліпосом у медицині, шляхів маніпулювання фізико-хімічними характеристиками ліпосом для створення за їх допомогою гнучких систем доставки ліків, здатних впливати на різні захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Методи опрацювання інформації з наукових публікацій та інших джерел: скринінг даних та їх порівняльний аналіз, систематизація.

Результати дослідження. За складом та способом доставки ліпосоми поділяють на:

- звичайні ліпосоми. Вони є першим поколінням ліпосом і складаються з позитивно заряджених, негативно заряджених або незаряджених фосфоліпідів і холестерину. Ці ліпосоми призначені для поліпшення терапевтичного індексу ліків, наприклад, таких як доксорубіцин та амфотерицин, які у інкапсульованому в ліпосоми вигляді мають меншу токсичність і поліпшену доставку ліків. Але такі ліпосоми, хоча й мають клінічну ефективність, швидко виводяться з організму;

- рН-чутливі ліпосоми. Коли ці ліпосоми стикаються зі зміною рН (зниженням), везикули дестабілізуються, тим самим вивільняючи їхній вміст. Вони є ідеальним транспортом для специфічної доставки протипухлинних препаратів, оскільки патологічні ракові тканини мають рН нижче за нормальний фізіологічний рівень;

- катіонні ліпосоми. Оскільки вони містять позитивно заряджений фосфоліпід, то можуть бути пов'язані іонними взаємодіями з негативно зарядженими нуклеїновими кислотами, такими як мРНК, молекули дволанцюгової РНК. Ці ліпосоми вважаються ідеальними для доставки генів;

- імуноліпосоми. Для їх створення антитіла або фрагменти антитіл зливаються з поверхнею ліпосом і можуть активно націлюватися на конкретну тканину через зв'язування зі специфічними для пухлинних клітин рецепторами. Ці ліпосоми можуть специфічно доставляти ліки до ракових клітин. Також вони демонструють перспективні результати в генній терапії для доставки ліків через гематоенцефалічний бар'єр;

- довго циркулюючі ліпосоми. Виготовляються з моносіалогангліозиду, поліетиленгліколю, похідних глюкуроніду тощо. Порівняно із звичайними ліпосомами, ці модифіковані ліпосоми не розпізнаються і не поглинаються спонтанно ретикулоендотеліальною системою, тому період напіврозпаду їх у крові збільшується. Вони пасивно дифундують в пухлинні тканини і є корисними для візуалізації та терапії пухлин.

У літературі описані різні методи одержання ліпосом. Це такі, як конвекційний, звуковий методи, метод високого тиску, метод розчинення та

видалення детергенту та метод випаровування зі зверненням фаз. Кожен із цих способів має свої особливості. Методом озвучування отримують з великих багатоламелярних або гігантських одношарових ліпосом, отриманих конвекційним методом, одношарові везикули діаметром 15-50 нм. Однак, цей метод не підходить для термочутливих речовин, як ДНК, білки тощо, які включають в ліпосоми, а також може призводити до окислення та гідролізу фосфоліпідів. Методом високого тиску отримують одношарові везикули, але лише у невеликій кількості. Для отримання великої кількості таких ліпосом використовують метод розчинення та видалення детергенту. Методом випаровування та звернення фаз отримують великі одношарові везикули. Порівняно з везикулами, отриманими методом гідратації тонкої плівки з наступною звуковою обробкою, ліпосоми, отримані методом випаровування зі зверненням фаз, мають більший об'єм захопленої водної фази та більшу ефективність інкапсуляції гідрофільних ліків. Але також останній метод має недолік – можливість денатурації деяких білків або розрив ланцюгів ДНК матеріалу, який підлягає інкапсуляції, в процесі механічної обробки.

Висновки.

Проведене інформаційно-аналітичне дослідження тенденцій застосування ліпосом для діагностики та терапії різних захворювань, що залежить від їх фізико-хімічних характеристик та особливостей, обумовлених способами отримання ліпосомальних носіїв та властивостями активних біомолекул, які в них завантажують, демонструє сучасність та перспективність ліпосомальних систем доставки. З'ясовані основні переваги та недоліки способів отримання ліпосом для виявлення перспектив створення та вдосконалення нових засобів з інкапсульованими ліками, та визначення можливості їхнього більш широкого використання у медичній практиці.

ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНІ КОМПЛЕКСИ АЛЬГІНАТУ НАТРИЮ З ІНКОРПОРОВАНИМ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

Рябов С.В., Кобріна Л.В., Штомпель В.І., Синельников С.І.

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, відділ модифікації полімерів, м. Київ, Україна, e-mail: sergii.riabov@gmail.com

Один із перспективних напрямків в сучасному підході до інкапсулювання лікарських препаратів пов'язаний з використанням поліелектролітних комплексів (ПЕК). Явища інтерполімерних взаємодій та утворення комплексів поліелектролітів є предметом інтенсивних фундаментальних та прикладних досліджень [1-5]. ПЕК доволі перспективний клас полімерних матеріалів для використання в різних галузях біотехнології, екології, мембранної технології, фармації та медицини тощо. Тому створення нових ПЕК є актуальною задачею хімії та модифікації полімерів, рішення якої може послужити основою для створення нових біоподібних матеріалів медико-біологічного призначення: засоби направленої доставки лікарських

препаратів та ліків з високою терапевтичною активністю, систем для інкапсулювання біологічних речовин, антибактеріальних плівок для тимчасового захисту шкіри, покриття для відновлення ран, субстратів для генної терапії тощо [6-8]. Перспективними компонентами при утворенні ПЕК є альгінатні полімери. Безпосередньо альгінат натрію (АН) завдяки своїй водорозчинності, нетоксичності, високій загущуючій здатності має широке застосування в харчовій, медичній, косметичній, текстильній та інших галузях промисловості [10-12]. Оскільки АН є природним поліаніоном, цікавим є його використання при одержанні ПЕК, наприклад з широко відомим полікатионом – поліетиленіміном (ПЕІ). Дексаметазон (ДМ) – синтетичний препарат з групи глюкокортикоїдних гормонів для парентерального, перорального та місцевого застосування. ДМ включено до списку основних лікарських засобів ВООЗ. Препарат має протизапальну, протиалергічну та імуносупресивну дію. У червні 2020 р. командою вчених з Оксфордського університету було повідомлено, що ДМ може суттєво знижати ризик смерті у пацієнтів з важкою формою коронавірусної хвороби. Відомо, що ДМ практично не розчинний у воді. У свою чергу, здатність циклодекстринів утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами дозволяє значно підвищити розчинність лікарських препаратів та пролонгацію їх терапевтичної дії [13]. Тому, на нашу думку, цікавим є комбінація таких різних за своєю природою компонентів полімерної матриці як ПЕК на основі альгінату натрію та комплексу включення на основі похідного циклодекстрину з лікарською речовиною, що може дати цікавий синергічний ефект при вивільненні останньої з полімерної матриці.

Мета дослідження: Дослідження структури комплексу включення на основі похідного β-циклодекстрину і дексаметазону, вихідного ПЕК та ПЕК із комплексом включення.

Матеріали і методи дослідження. Для проведення експериментальної роботи використовували наступні реагенти:

Альгінат натрію (АН), ММ (мономерного фрагменту $C_6H_7O_6Na$) 198; реактив фірми Aldrich. Поліетиленімін (ПЕІ) – синтетичний полімер виробництва фірми Aldrich, $M_n = 10000$.

Поліелектролітний комплекс (ПЕК) на основі АН та ПЕІ одержували за схемою, наведеною на рис.1:

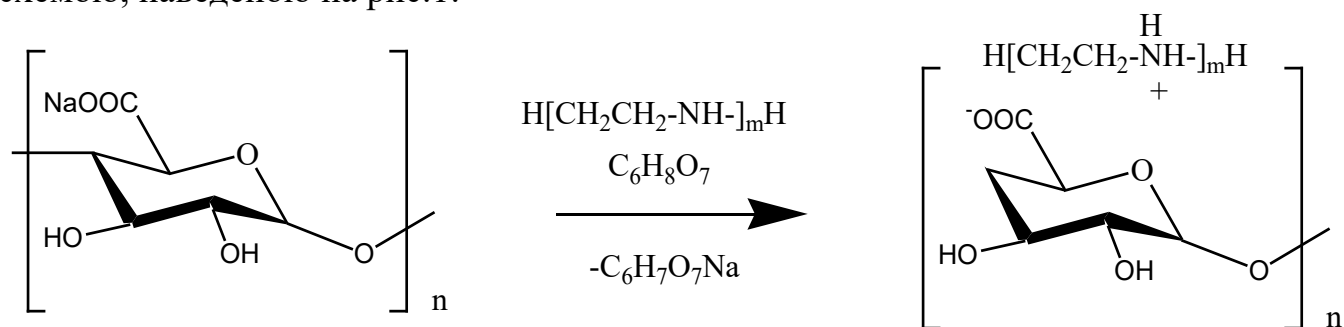


Рис.1 Схема синтезу ПЕК

Натрієва сіль сульфобутилового етеру- β -циклодекстрину (СБ- β -ЦД), $D_s=6,5$ (рис. 2).

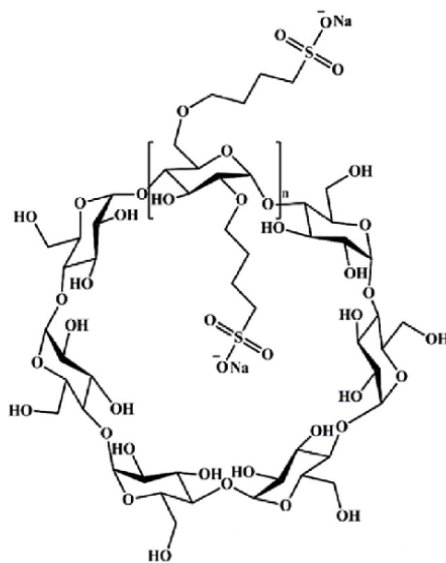


Рис. 2. Структурна формула СБ- β -ЦД

Дексаметазон (ДМ) ($C_{22}H_{29}FO_5$; 9-Фторо-11,17-дигідрокси-17-(2-гідроксиацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,11,12,14,15,16-окагідроциклопента[а]фенант-рен-3-ОН) — медичний та ветеринарний лікарський засіб, синтетичний глюкокортикостероїд.

На основі СБ- β -ЦД і ДМ отримували у водному розчині комплекс включення, який вводили у розчин ПЕК під час синтезу.

Експериментальні зразки плівок готували методом поливу: формувальний розчин наносили на поліпропіленову поверхню та сушили плівку при кімнатній температурі до постійної ваги.

Результати дослідження. Дослідження структури комплексу включення, ПЕК та ПЕК із комплексом включення проводили методом дифракції рентгенівських променів (XRD) із використанням рентгенівського дифрактометра XRD-7000 (Shimadzu, Японія).

На першому етапі роботи досліджували структуру отриманого комплексу і порівнювали її з вихідними компонентами комплексу. На дифрактограмі СБ- β -ЦД є кілька дискретних максимумів різної інтенсивності із кутовим положенням ($2\theta_m$), рівним $12,6^\circ$, $18,8^\circ$, $23,8^\circ$ і $35,6^\circ$, що характеризують кристалічну структуру цієї макроциклічної сполуки. Встановлено, що СБ- β -ЦД має аморфно-кристалічну структуру, яка є основною в отриманому комплексі-включення із ДМ. Проведений розрахунок розміру кристалітів (L) за рівнянням Шеррера для СБ- β -ЦД показав, що розмір кристалітів становить лише близько 2,3 нм. Цей розмір кристалітів залишається незмінним і при утворенні комплексу включення. Проведена оцінка розмірів кристалів ДМ (за кутовою напівшириною найбільш інтенсивного дифракційного максимуму при $2\theta_m=19,7^\circ$) показала, що $L\approx 22,4$ нм. На

другому етапі досліджували структуру отриманого ПЕК. За даними методу дифракції рентгенівських променів (рис. 3), АН має аморфно-кристалічну структуру з відносним рівнем кристалічності $X_{cr} \approx 20,4\%$. У свою чергу, ПЕІ має аморфну структуру. Синтезований ПЕК має аморфно-кристалічну структуру, у якій домінуючою є структура АН з $X_{cr} \approx 7,0\%$.

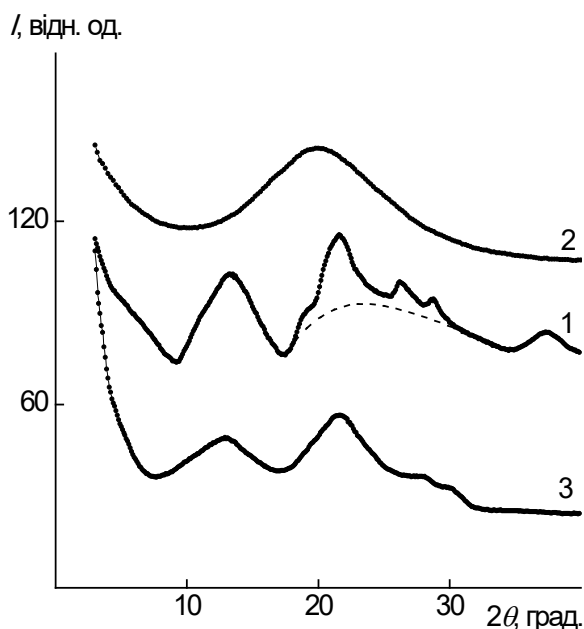


Рис. 3. Рентгенівські дифрактограми АН (1), ПЕІ (2) та ПЕК (3)
 При порівнянні рентгенівських дифрактограм вихідного ПЕК і ПЕК із комплексом включення виявили прояв на дифрактограмі двох інтенсивних дифузних дифракційних максимумів при $2\theta_m \approx 13,0^\circ$ та $21,6^\circ$, кутове положення та співвідношення інтенсивностей яких є аналогічним як для зразка ПЕК. Однак на дифрактограмі ПЕК із комплексом включення більш чіткою стала вершина дифракційного максимуму при $2\theta_m \approx 21,6^\circ$, крім цього має прояв малоінтенсивний дифракційний максимум при $2\theta_m \approx 37,8^\circ$, форма і кутове положення якого є подібним до форми і кутового положення аналогічного дифракційного максимуму на рентгенівській дифрактограмі АН. Виявлені відмінності у рентгенівських дифрактограмах зразків є свідченням існування взаємодії між ПЕК і комплексом включення за рахунок як кулонівських сил між іонними групами самого ПЕК, так і водневих зв'язків між протоно-донорними і протоноакцепторними полярними групами комплексу. На це вказує прояв на дифрактограмі ПЕК із комплексом включенням малоінтенсивного максимуму при $2\theta_m \approx 37,8^\circ$ (рис. 4).

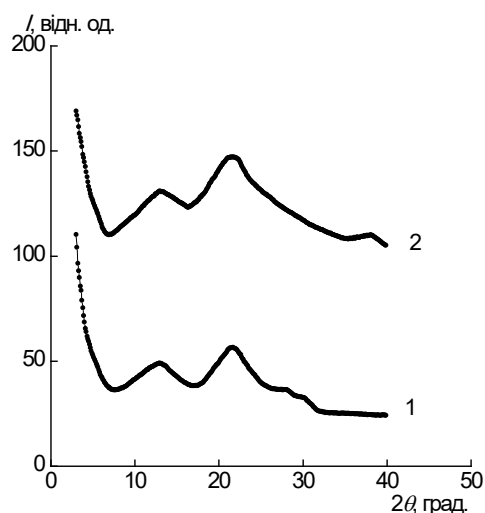


Рис. 4. Рентгенівські дифрактограми зразків: вихідний ПЕК (1) та ПЕК із комплексом включення (2)

Висновки.

Таким чином, отримані попередні результати доводять, що зміни у структурі ПЕК, а також ПЕК із комплексом включення пов'язані із складними взаємодіями (йон-дипольні, водневі зв'язки) між усіма компонентами цієї системи. В подальшому будуть досліджені процеси вивільнення лікарської речовини - дексаметазону з поліелектролітних комплексів у різних середовищах і умовах з метою знаходження оптимальних параметрів для їх практичного застосування

Список літератури

1. Srivastava A., Yavvari P. S., Awasthi A. K., Sharma A., & Bajaj A. (2019) Emerging Biomedical Applications of Polyaspartic Acid-Derived Biodegradable Polyelectrolytes and Polyelectrolyte Complexes. *J. Mater. Chem. B*, 7 (13): 2102-2122. <https://doi.org/10.1039/C8TB02962H>.
2. Bhattarai A., Ghimire Y. A (2020) Review on Polyelectrolytes (PES) and Polyelectrolyte Complexes (PECs). *Inter. J. of Engineering Research & technology*, 9(8):876-889. <http://www.ijert.org>.
3. Lankalapalli S., Kolapalli V.R.M. (2009) A Review of their Applicability in Drug Delivery Technology. *Indian J Pharm Sci.*, 71(5): 481-487. doi: [10.4103/0250-474X.58165](https://doi.org/10.4103/0250-474X.58165).
4. Mecerreyes D. (2011) Polymeric ionic liquids: Broadening the properties and applications of polyelectrolytes. *Progress in Polymer Science*, 36(12):1629-1648. <http://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.05.007>.
5. Venditti I. (2019) Morphologies and functionalities of polymeric nanocarriers as chemical tools for drug delivery: a review. *Journal of King Saud University Science*, 31(3):398-411. <http://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.10.004>.
6. Meka V.S., Sing M.K.G., Pichika M.R., Nali S.R., Kolapalli V.R.M., & Kesharwani P.(2017) A comprehensive review on polyelectrolyte complexes. *Drug Discovery Today*, 22(11):1697-1706. <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.008>.

7. Boddohi S., Moore N., Johnson P.A., & Kipper M.J.(2009) Polysaccharide-Based Polyelectrolyte Complex Nanoparticles from Chitosan, Heparin, and Hyaluronan. *Biomacromolecules*, 10(6):1402-1409. [http:// doi.org/10.1021/bm801513e](http://doi.org/10.1021/bm801513e).
8. Pack D.W., Hoffman A.S., Pun S., & Stayton, P.S.(2005) Design and Development of Polymers for Gene Delivery. *Nat. Rev. Drug. Discov*, 5(4): 581–593. <https://doi.org/10.1038/nrd1775>.
9. Smidsrod O., Skjak G.(1990) Alginate as immobilization matrix for cells. *Trends in Biotechnology*, 8: 71-78. [http:// doi.org/10.1016/0167-7799\(90\)90139-O](http://doi.org/10.1016/0167-7799(90)90139-O).
10. Raus R.A., Nawawi W.M.F.W., Nasaruddin R. R.(2021) Alginate and alginate composites for biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3): 280-306. <http://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.10.001>.
11. Orel L.A., Sinelnikov S.I., Kobrina L.V., Boyko V.V., Riabov S.V.(2017) Polymer matrices based on sodium alginate: synthesis and kinetics of the release of metoprolol. *Voprosy khimii i khimicheskoi technologii*, 6: 32-38.
12. Orel L.A., Sinelnikov S.I., Radchenko O.A., Kobrina L.V., Boyko V.V., Riabov S.V. (2018) β -cyclodextrins influence in alginate matrices on the release kinetics of quercetin. *Ukr. Chem. Journal*, 84(4): 86-93.
13. Рябов С.В., Бойко В.В., Кобрина Л.В. (2019) Циклодекстрини та функціональні полімерні матеріали на їх основі. Київ: Наукова думка, 129 с.

БІОКОМПОЗИТИ В ФАРМАЦІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ: ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ТА ШЛЯХИ ПОШУКУ

Сидоряк О.І., Заярнюк Н.Л.

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

Біокомпозити – матеріали, утворені матрицею (смолою) і армовані натуральними волокнами, теж використовуються в різних технологіях. Якщо ж розмова стосується фармації, біотехнології, медицини найчастіше використовують термін «наноккомпозити». В їх склад не завжди входять компоненти біогенного походження, але їх фізико-хімічні властивості та здатність взаємодіяти з мікробними клітинами робить їх перспективними лікарськими засобами.

Мета дослідження: проаналізувати наукові публікації щодо наноккомпозитів, які містять компоненти біогенного походження, перспектив їх застосування у фармації та біотехнологіях, планування шляхів одержання.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалами були публікації в наукометричних базах даних та патенти, які були опрацьовані за допомогою бібліометричного аналізу.

Результати дослідження. Наноккомпозити найчастіше розглядають як тверді нанорозмірні частинки, які складаються з різних доменів: матриці (полімерної, керамічної, гідрогелевої тощо) з нанонаповнювачами. Використовують метали, їх оксиди: дуже часто використовують срібло, золото, титан, мідь та її оксиди; мають різні властивості, також використовують оксид кремнію. Серед біополімерів найчастіше використовують хітозан. Дуже цікавими є наночастинки на основі графену. В склад наноккомпозитів часто входять біологічно активні речовини. Наприклад, наноккомпозитний біоматеріал для лікування зубних каналів – нанодіам (наноалмаз) вбудований в матрицю з гутаперчи, який функціоналізовано амоксициліном. Деякі науковці розглядають біоккомпозити як дисперсні системи, які містять нанорозмірні частинки, що складаються з біологічно активних сполук та біополімерів або біосурфактантів мікробного походження. Існує також зовсім інший погляд на біоккомпозити, як набір необхідних організму біоелементів: вуглеводів, білків, ліпідів і нуклеїнових кислот. Але саме наноккомпозити мають перспективи стати біосенсорами, інтелектуальними біоматеріалами та біороботами, зокрема для знищення бактерій та вірусів, основою систем адресної доставки ліків нового покоління, однак не варто забувати про токсичність наночастинок, яка завжди потребує додаткових досліджень.

Висновок.

Успішне застосування наноккомпозитів визначається правильним підбором матриці та наповнювача, вплив має склад, розміри, метод одержання, морфологія поверхні тощо; отже перспективним є цільовий синтез необхідного нанобіоккомпозиту.

*Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проекту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities»

ДОКІНГ ЯК МЕТОД АНАЛІЗУ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ ПРОТЕЇНАМИ ТА ЛІГАНДАМИ ДЛЯ РОЗРОБКИ ПРЕПАРАТІВ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ.

Наконечний В.І., Гавриляк В.В.

Національний університет «Львівська політехніка», Інститут ІХХТ, кафедра ТБСФБ, м. Львів, Україна, e-mail: viktor.nakonechnyi.mnbtm.2022@lpnu.ua

Проблематика дерматології охоплює широкий спектр станів, від звичайних шкірних захворювань до складних дерматологічних розладів. Сучасна фармацевтика прагне відповісти на ці виклики, розробляючи новітні лікарські форми та методи таргетної доставки активних речовин.

Мета дослідження: оцінка взаємодії між молекулами лікарських речовин чи компонентів косметичних засобів догляду за шкірою та біологічними мішенями — білками та рецепторами для подальшого використання в плівках пролонгованого вивільнення.

Матеріал і методи дослідження. З Банку Даних Білків (PDB) були отримані структури протеїнів, які мають безросередній зв'язок з деякими захворюваннями шкіри, а саме: MMP13(Matrix Metalloproteinase 13), PARP1(Poly(ADP-ribose) Polymerase 1), EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor), FGFR1(Fibroblast Growth Factor Receptor 1), BACE1(Beta-Site APP-Cleaving Enzyme 1) та CASP3 (Caspase 3). Центри докінгу розраховували за допомогою ChimeraX. Як ліганди були обрані біологічно активні речовини, які найчастіше використовують у косметичних засобах для догляду за шкірою: ретинол, гіалуронову кислоту, саліцилову кислоту, ніацинамід, гліколеву кислоту, гліцерин, естрадіол, прогестерон і алантоїн. Основою дослідження був комп'ютерний докінг між протеїном та лігандом.

Результати дослідження. Серед обраних лігандів найбільшу здатність до зв'язування показали естрадіол та прогестерон, найслабшу — гліколева кислота. Естрадіол демонструє хорошу здатність до зв'язування з більшістю білків, особливо з PARP1, EGFR та FGFR1. Для ретинолу та гіалуронової кислота виявлено сильні взаємодії з білками, що вказує на їх потенційну ефективність у дерматології. Результати докінгу показали що найкращі взаємодії були виявлені між лігандами естрадіолом, прогестероном, ретинолом та білками PARP1 та MMP13, EGFR, FGFR1. Для CASP3 та BACE1 характерний найбільший розкид оцінки докінгу, що може свідчити про різноманітний спектр взаємодій.

Висновки.

Вивчення взаємодій протеїнів та лігандів через докінг дає змогу ідентифікувати сполуки, які можуть стати основою лікарських препаратів для ефективного лікування захворювань шкіри, а також для оцінки їх пролонгованого вивільнення.

ТЕХНОЛОГІЯ ЕЛЕКТРОФОРМУВАННЯ ВОЛОКНИСТИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ БІОСУМІСНИХ ПОЛІМЕРІВ

Іщенко О. В., Плаван В.П., Ляшок І.О., Кучинська Д.А.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра прикладної екології, технології полімерів та хімічних волокон, e-mail: e.ishchenko5@gmail.com

Одним із способів отримання нетканих матеріалів медичного призначення є електроформування. Цей спосіб характеризується безперервністю і одночасністю здійснення всіх основних стадій формування волокон в єдиному робочому просторі, в результаті чого відразу утворюється кінцева продукція. Це дозволяє формувати волокнисті матеріали широкого асортименту і призначення.

Мета дослідження: Розробка технології одержання ультратонких нетканих матеріалів на основі полімерної композиції полівінілового спирту та

полівінілацетату з додаванням біосумісних полімерів – крохмалю, желатину та хітозану, які обробляли та розчиняли у молочній та оцтовій кислотах.

Матеріал і методи дослідження.

Для одержання нетканих матеріалів використовували полівініловий спирт (ПВС марки 16/1 масова частка ацетатних груп, не більше 0,9-1,7%) та полівінілацетат ПВА (CAS № 9003-20-7) з додаванням крохмалю (CAS: 9005-25-8), желатину (CAS № 9000-70-8) та хітозану (CAS № 9012-76-4). Як розчинник використовували водні розчини молочної (LA) (60 %-вий, CAS № 50-21-5) та оцтової (AcA) (40%-вий, CAS 64-19-7) кислот.

Препарат СГ-112 – 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію-3-нітроантранілат, відноситься до похідних 9-аміноакридину.

Вплив термостабілізації на сорбційні властивості нетканих матеріалів оцінювали гравіметричним методом. Зразки нетканих матеріалів досліджували з використанням електронного скануючого мікроскопу MIRA3 TESCAN та проводили вимірювання поперечних розмірів волокон методом аналізу отриманих цифрових зображень в програмному пакеті ImageJ з наступною статистичною обробкою та графічним аналізом отриманих даних. Паропроникність нетканих матеріалів та плівок визначали за методикою ГОСТ 7730-89. Дослідження грибостійкості плівок та нетканих матеріалів проводили в поживному середовищі Чапека-Докса.

Результати дослідження.

Технологія електроформування волокнистих матеріалів на основі біосумісних полімерів має ряд принципових особливостей, що відрізняють її від інших методів формування волокнистих матеріалів. За технологією в роботі були отримані неткані матеріали на основі композицій з ПВС та ПВА з додаванням крохмалю, обробленого молочною (LA) і оцтовою (AcA) кислотами, желатину, хітозану, розчиненого в молочній або оцтовій кислотах та антисептичних речовин (препарат СГ-112).

Неткані матеріали отримані з композицій на основі крохмалю, додавання СГ-112 покращує процес електроформування, волокна рівномірні за діаметром, але мають включення зерен крохмалю. Аналіз статистичного розподілу діаметрів волокон показав, що матеріал містить 100 % ультра тонких волокон з діаметром 0,1-0,4 мкм.

Одержані неткані матеріали на основі ПВС і ПВА з додаванням желатину містять ультратонкі волокна з діаметрами у діапазоні 0,10-0,65 мкм. Додавання оцтовокислих розчинів желатину не погіршує формуючу здатність та дозволяє отримати волокна більшого діаметру та з рівномірним розподілом за діаметром. При визначенні водопоглинання зразків ПВС/оцтовокислий желатин (7/3) спостерігали після перших 10 хв водопоглинання 500 %, а через 55 хв максимальні 680 %. Подальше перебування у воді призводило до переходу у гелеподібний стан. Застосування желатина дозволяє розширити сферу використання отриманих нетканих полімерних матеріалів завдяки широкому діапазону реакційноздатних груп колагену та можливості їх поєднання з ліками, вітамінами, антиоксидантами тощо. Додавання до складу композиції

антисептичного препарату СГ-112 покращуює властивості нетканних матеріалів, а саме здатність до водопоглинання (400-650 %) та паропроникність (2,60-2,98 мг/см²·год).

Одержано неткані матеріали на основі ПВС і ПВА з додаванням хітозану, розчиненого у молочній або оцтовій кислотах та антисептичної речовини СГ-112 для надання фармакотерапевтичних властивостей. Встановлено, що стабільне електроформування відбувається для зразків ПВС/Хт+ЛА (4/1), ПВС/Хт+АсА (5/1), ПВА/Хт+ЛА (4/1). При відстані між електродами в межах 6-9 см при напруженні електричного поля більше 4 кВ/см. Одержані ультратонкі волокна з середнім діаметром 0,17 і 0,24 мкм для композицій з ПВС, та 0,57 і 0,59 мкм для ПВА.

Встановлено, що процес термостабілізації протягом 1-2 години знижує сорбційні властивості на 100-200 %, але за рахунок утворення зшитої системи ці неткані матеріали здатні забезпечити пролонгацію вивільнення АФІ.

Встановлено, що одержані неткані матеріали методом електроформування порівняно з плівками мають показники паропроникності у 4-6 разів вищі. Високі значення паропроникності нетканних матеріалів є наслідком відкритої пористої структури нетканних матеріалів та наявності сполучених пор. Присутність антисептичної речовини СГ-112 у складі полімерної композиції на паропроникність як плівок, так і нетканних матеріалів не впливає.

Дослідження грибостійкості плівок та нетканних матеріалів на основі ПВА/желатин СГ-112 показали відсутність росту грибів на чашці, що може свідчити про активну дію АФІ внаслідок вивільнення з матеріалів.

Висновки.

1. Композицій на основі біосумісних полімерів і з додаванням антимікробного препарату СГ-112 забезпечують пролонгований протигрибковий ефект.
2. Розроблені та удосконалені технології отримання нетканних матеріалів на основі водорозчинних ПВС, ПВА з додаванням крохмалю, хітозану, желатину.

ПОЛІСАХАРИДИ ЯК ПЕРЕНОСНИКИ ДЛЯ НАНОДОСТАВКИ ЛІКІВ

Карабут І.О., Нікітіна О.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації

Створення систем доставки ліків – надзвичайно важливе застосування природних полімерів. Наночосії, розроблені на їх основі, мають хорошу біосумісність і не тільки можуть покращити стабільність ліків у крові, але й виконують функцію повільного і контрольованого вивільнення, можуть

значно продовжити час дії ліків, значно покращити фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості, покращити дотримання режиму лікування та корисні для лікування таких захворювань, як діабет та ішемічна хвороба серця. Полісахариди є одним з важливих типів природних біополімерів і більш широко використовуються для створення наномедичних препаратів завдяки своїй відносній хімічній стабільності, великому потенціалу хімічної модифікації та низькій вартості обробки. Крім того вони мають високий профіль безпеки, меншу токсичність та підвищену проникність. Застосування нанодоставки у фармації зростає з кожним днем. За останні роки було доведено, що полісахариди дуже потужний матеріал для розробки композицій на основі наночастинок для доставки ліків, як повідомляється в багатьох оглядових статтях.

Мета дослідження: визначити які природні полісахариди використовуються для доставки ліків, їхні переваги та перспективи.

Матеріал і методи дослідження.

Статті наукових досліджень зі сайтів ScienceDirect, Bentham Science Publishers, MDPI та Taylor & Francis. Вивчення результатів досліджень із різних статей та їх аналіз за вибраною тематикою.

Результати дослідження.

Доставка ліків - це комплексні методи, прийоми та технології для модифікації та покращення властивостей лікарських засобів. На сьогодні ця галузь є однією з найбільш активно досліджуваних у всьому світі. Особливий акцент в досліджах робиться на створенні нових лікарських форм за допомогою нанотехнологій. Системи нанодоставки ліків розглядають для удосконалення фармакологічних і терапевтичних властивостей лікарських препаратів. Вони допомагають подолати проблеми розчинності та діють як наноносії для доставки лікарських засобів до визначених місць. Таким чином система доставки ліків повинна бути розроблена так, щоб зберігати певний час у визначеному місці та вивільнити належну кількість діючої речовини із визначеною швидкістю. Гарними прикладами систем нанодоставки ліків є наноемульсії, наноліпосоми, наногідрогелі, наночастинки та нановолокна. До того ж нанокапсульовані вантажі є цілком безпечними для доставки ліків, через відсутність токсичності та реактогенності, а також легкодоступність, дешевизну, біосумісність і біорозкладність. Полісахариди широко використовуються як допоміжні компоненти у виготовленні вантажів для фармацевтичних та клінічних застосувань. Вони мають фізико-хімічні властивості, які дозволяють зручне виробництво нанокапсульованих вантажів для транспортування лікарських засобів. Вибір підходящого полісахариду залежить від місця і способу випуску ліків (Rehman A., Jafari S.M., Tong Q. та ін., 2020).

Природні полісахариди легко розчиняються у воді, є нетоксичними та не викликають імунологічних реакцій. Вони також піддаються легкій модифікації, що робить дослідження природних полісахаридів як наноносіїв дуже перспективним. Крім різноманітних фармакологічних активностей, вони можуть бути використані як носії ліків для їх доставки. Природні

полісахариди, які використовуються в доставці ліків це зазвичай біополімери, виділені з кількох джерел, такі як рослини (целюлоза, пектин), тварини (хітозан, хондроїтин), мікробні (ксантанова камедь, пулулан, декстран) і водорості (альгінати, фукоїдани), які складаються більше ніж з десяти моносахаридів, що зв'язані між собою глікозидними зв'язками у ланцюги (Layek B., Mandal S., 2020). Така сировина вважається безпечною, стабільною, біосумісною та відносно недорогою.

Хітозан - це один із найбільш використовуваних полісахаридів для нанодоставки ліків в організмі. Він виробляється з хітину (джерелами є ракоподібні, головоногі молюски, каракатиці, комахи, гриби) шляхом деацетилювання в лужному середовищі. За структурою хітозан є лінійним полісахаридом. Властивості та дію хітозану у біологічних системах можна змінити за допомогою фізичної та хімічної модифікації його хімічної структури. Наночастинки хітозану широко використовуються в фармацевтичній галузі. Головні переваги використання це підвищена стабільність препарату, зменшення побічних ефектів лікарського засобу, зниження дози, покращена зручність використання, підвищена ефективність лікарського засобу, поліпшена біодоступність препарату, зменшення загальних витрат (Mikušová V., Mikuš P. та ін., 2021). Прикладами застосування наночастинок і нанокомпозитів хітозану для доставки ліків є пероральна доставка ліків (протидіабетичні, протипухлинні, антигіпертензивні, протизапальні, пероральні вакцини та інші препарати), очна доставка ліків, інтраназальна доставка ліків (місцева та системна доставка, доставка через ніс у мозок), легенева доставка ліків, пародонтальна доставка ліків, дермальна та трансдермальна доставка ліків (Huang G., Chen Y., Li Y. та ін, 2015). Наразі, активні наукові дослідження спрямовані на подальше удосконалення характеристик хітозану. Шляхом хімічних модифікацій чистого хітозану або шляхом комбінування хітозану з іншими полімерами або неорганічними матеріалами, докладають зусилля з метою покращити його низьку розчинність у фізіологічному рН, реакцію на зовнішні стимули та специфічність взаємодії з складними біологічними системами. В результаті таких зусиль були створені модифіковані наночастинки та нанокомпозити на основі хітозану з покращеними характеристиками (Popescu R., Ghica M.V., Dinu-Pîrvu C.E. та ін., 2020).

Декстран – це природна та відновлювана біологічна молекула, що має здатність біологічно розкладатися, а також гарну біосумісність. Молекулярна маса і ступінь розгалуження сильно залежать від джерела добування полісахариду. Декстран може легко піддаватися хімічній модифікації і дозволяє створювати різноманітні похідні (Huang G., Chen Y., Li Y. та ін., 2015). Його властивості, такі як висока розчинність у воді, здатність до біодеградації та можливість поліпшити стабільність систем доставки ліків та уникнути агрегації в кровообігу, роблять його ідеальним для розробки нових систем доставки (Chen F., Huang G., Huang H. та ін., 2020). Декстран та його модифіковані варіанти представляють собою функціональні полімери, які можуть бути використані для створення

спеціальних систем доставки ліків. Ксантанова камедь - природний аніонний полісахарид, отримуваний з бактерій *Xanthomonas* (Cortes H. та ін., 2020). Через свої фізико-хімічні властивості, ксантанова камедь знаходить застосування в розробці систем доставки ліків. Недавні дослідження в цій галузі показали, що камедь можна використовувати для створення противірусних носіїв, антибактеріальних транспортерів, трансдермальних пластирів, вагінальних препаратів та протипухлинних засобів (Bhardwaj T.R. та ін., 2000). Незважаючи на вже досягнутий прогрес, безпека та специфіка націлювання залишаються актуальними проблемами у подальшому розвитку лікарських засобів з використанням наночастинок.

Серед рослинних полімерів наявні специфічні, що притаманні певним видам рослин. Одним із рослинних прикладів для доставки ліків є полісахарид дягелю китайського, він широко використовується в народній китайській медицині. Це водорозчинний полісахарид, який в основному складається з глюкози, галактози, арабінози, рамнози, фукози, ксилози і галактуронової кислоти (Nai J., Zhang C., Shao H. та ін., 2021). Дягель лікарський – це рослина родини селерових, що зростає в Китаї. Він проявляє різноманітну фармакологічну активність, включаючи стимулювання гемопоезу, підвищення імунітету, протизапальну, антиоксидантну, антивірусну та захисну дію на печінку. Як природний полісахарид, він може мати потенційне використання як носій для ліків.

Висновки.

1. Доставка ліків представляє собою важливу галузь досліджень, яка зосереджена на модифікації та покращенні властивостей лікарських засобів. Полісахариди отримані з рослин, грибів і мікроорганізмів, представляють собою важливий ресурс для розробки нових систем доставки ліків.

2. Механізм дії окремих полісахаридних полімерів має бути додатково вивчений, що може прокласти шлях до раціональнішого дизайну ад'ювантів на основі наночастинок з полісахаридів.

3. Велика частина досліджень наноносіїв на основі полісахаридів обмежується доклінічними умовами, і ці полісахаридні наночастинок з потенційною клінічною цінністю все ще потребують подальшого вивчення. Всі накопичені дані про цінні біологічні та фізико-хімічні властивості полісахаридів дають основу для використанні їх у якості перспективних біоматеріалів.

РОЗРОБКА ПРОЛОНГОВАНОЇ ФОРМИ ЕКСТРАКТУ СУХОГО ВІНОГРАДНИХ КІСТОЧОК

Бібченко І.Ю., Ніколайчук Н.О.

Національний фармацевтичний університет, кафедра технологій фармацевтичних препаратів, м. Харків, Україна, nina.nik@i.ua

Сьогодні зростає тенденція дотримання здорового способу життя. Більшість українців прагне стежити за своїм здоров'ям і дотримуватися правил корисного харчування.

Природа, піклуючись про продовження роду рослин, заклала в їх плоди насіння, наповнені всіма необхідними біологічними речовинами, мінералами і вітамінами, органічними кислотами, весь потенціал для розвитку з них нового паростка, що обумовлює їх цілющі властивості. Користь виноградних кісточок пов'язують з підвищеним вмістом антиоксидантів, покликаних сповільнювати старіння організму, що стосується не тільки органів і систем, але зовнішніх покривних тканин людини. Особливо виділяється здатність, речовин, спрямованих на: захист від окислювальних реакцій і стресу, стимуляцію процесів регенерації клітин і тканин, уповільнення процесів старіння, нейтралізацію впливу зовнішніх факторів навколишнього середовища, відновлення функції еластичності кровоносних судин, зниження ризику утворення тромбів, поліпшення зорової функції, стимуляцію утворення і передачі імпульсів нервових закінчень, що підвищує концентрацію уваги, підвищення імунітету, боротьбу з гельмінтозом. Якщо піддати кісточки лабораторному аналізу, в них можна виявити: поліненасичені жирні кислоти фітостероли; флавоноїди; антиоксиданти; дубильні речовини; вітаміни групи С і Е, групи В, А; мікроелементи, серед яких багато калію, кальцію, натрію, фосфору і магнію.

Мета дослідження – розробка складу і технології таблетованої форми екстракту сухого виноградних кісточок пролонгованої дії.

Матеріал і методи дослідження. В якості об'єкту дослідження використані екстракт сухий виноградних кісточок, допоміжні речовини для таблетованих лікарських форм. При виконання роботи використовували фармакопейні методи визначення фармако-технологічних параметрів та методи контролю якості вихідної сировини, таблеточних мас та пролонгованих (вкритих оболонкою) таблеток.

Результати дослідження. Для вирішення проблеми пролонгації дії лікарських речовин використовуються два підходи: зв'язування лікарської речовини хімічним способом з макромолекулою полімеру та включення лікарської речовини в полімерну напівпроникну матрицю. Другий спосіб широко використовується в технології ліків пролонгованої дії.

Висновки. Розроблено склад і технологію таблетованої форми екстракту сухого виноградних кісточок пролонгованої дії. Для отримання таблеток використаний метод вологої грануляції. В якості матриці для пролонгації була вибрана етилцелюлоза.

Section 3 Fundamental and applied biogerontology and molecular pharmacology.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТІВ *CALENDULA OFFICINALIS*, *PLANTAGO MAJOR*, *FICARIA VERNA* З НАНОЧАСТИНКАМИ СРІБЛА

Загородня Д.С., Юзьків С.Л., Петріна Р.О.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, e-mail: romanna.o.petrina@lpnu.ua

Створення засобів з наночастинками срібла (Ag-NP) для підвищення протимікробної та ранозагоювальної дії є надзвичайно актуальним та описано в останні десятиліття, оскільки вони є безпечні у застосуванні в різних біомедичних і біотехнологічних секторах. Останнім часом Ag-NP використовуються як антимікробні засоби, для загоєння ран, для противірусних та протизапальних цілей, для контролю фітопатогенних мікробів, а також як протиракові клітини та оптичні рецептори. Вони також були використані як каталізатори хімічних реакцій, біосенсори, як антиоксиданти та для доставки ДНК. Ці різноманітні види діяльності можна пояснити унікальними новими властивостями Ag-NP, такими як їх стабільність, каталітична активність, біосумісність, висока провідність та велике співвідношення площі поверхні до об'єму. Зелений синтез Ag-NP може бути досягнутий шляхом використання метаболітів бактерій, грибів, дріжджів, водоростей, актиноміцетів і рослин як відновників і закупорювальних агентів замість небезпечних матеріалів, що використовуються в хімічному і фізичному синтезі. Рослинно-опосередкований зелений синтез Ag-NPs привернув більше уваги завдяки своїй низькій вартості, простоті, масштабованості, екологічності та різноманітності метаболітів, що виділяються рослинами.

Ранозагоювальна дія екстрактів рослинної біомаси у складі космецевтичних засобів є у їхній здатності стимулювати процеси регенерації шкіри і підтримувати її здоров'я. Вторинні метаболіти біомаси рослин сприяють швидкому загоєнню ран, зменшують запалення і заспокоюють уражену шкіру. До таких сполук відносять пептиди, фенольні кислоти, флавоноїди, терпеноїди, сапоніни та інші.

Використання біотехнологічного методу культури тканин дозволяє отримувати біомасу рослин в контрольованих умовах, швидко, на невеликих площах та не знищуючи рослини у природі. Тому є ряд переваг економічних та екологічних, коли зменшуються витрати часу та ресурсів.

Мета дослідження: провести зелений синтез Ag-NP в екстрактах біомаси *Calendula officinalis*, *Plantago major* та *Ficaria verna* та визначити протимікробну та антиоксидантну дію одержаних екстрактів.

Матеріали і методи дослідження. Для дослідження було використано рослини *Calendula officinalis*, *Plantago major*, *Ficaria verna*, оскільки вони мають антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну, протизапальну, ранозагоювальну дію.

Результати дослідження. Отримано біомасу *Calendula officinalis*, *Plantago major* та *Ficaria verna* біотехнологічним методом культури тканин. Проведено зелений синтез в етанольних екстрактах з утворенням наночастинок Ag-NPs, що підтверджено зміною кольору екстрактів після змішування з попередником NPs (AgNO_3) візуально, відтак спектрофотометрично, вимірюванням поглинання в діапазоні довжин хвиль від 340 до 700 нм. Для досягнення цієї мети спектри були виміряні за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV. Як контрольний зразок було взято дистильовану воду і 70% спирт. Підтверджено, що наночастинок утворилися у всіх спиртових екстрактах.

Бактеріостатична активність досліджувалася за допомогою методу лунок в агаризованому середовищі, де у лунки вносили екстракти біомаси рослин з наночастинками. А для порівняння визначали бактеріостатичність тих самих екстрактів. Встановлено, що у всіх досліджуваних зразках є бактеріостатична активність. А саме ми спостерігали зони затримки росту культур бактерій *St. aureus*, *E. coli* щодо зразків з наночастинками. Та дещо менш виражену активність на гриби *C.tenuis* та *A. niger*.

Визначено антиоксидантну дію екстрактів *Calendula officinalis*, *Plantago major* та *Ficaria verna*. Антиоксидантну активність (АОА) досліджуваних рослинних екстрактів визначали за допомогою етанольного розчину реагенту 1,1-дифеніл-2-пікрилгідразилу (DPPH), стійкого вільного радикалу. Свіжий розчин DPPH має фіолетовий колір з максимумом поглинання при 517 нм. Коли молекули антиоксидантів взаємодіють з вільними радикалами DPPH, то фіолетовий колір, як правило, знебарвлюється. АОА всіх досліджуваних екстрактів виражається у відсотках інгібування (%) та значеннях IC_{50} (мкг/мл). Паралельно з вивченням АОА екстрактів біомаси рослин було отримано значення стандартної сполуки аскорбінової кислоти, яка має 100% АОА) та порівняно зі значеннями АОА.

Дослідження АОА екстрактів рослин показало різні значення в межах від 2,46% до 78,14%. Найбільша здатність до нейтралізації радикалів DPPH виявлена для етанольного екстракту суміші *Calendula officinalis* і *Plantago major*.

Екстракти, які мають найвищу антиоксидантну активність, мають найбільшу концентрацію фенолів та флавоноїдів. Феноли є дуже важливими вторинними метаболітами рослин завдяки їх здатності до знищення вільних радикалів гідроксильними групами. Тому вміст фенолів та флавоноїдів у рослинних екстрактах може безпосередньо корелювати з антиоксидантною дією.

Висновки.

1. Одержано наночастинки срібла в екстрактах біомаси рослин *Calendula officinalis*, *Plantago major* та *Ficaria verna*. Візуальним спостереженням і спектрофотометричним аналізом було доведено утворення наночастинок у всіх екстрактах, крім водного екстракту *Calendula officinalis*. Також, було доведена бактерицидна властивість екстрактів з наночастинками.
2. Визначено та підтверджено антиоксидантну та бактерицидну активність отриманих екстрактів і загальний вміст фенольних сполук та флавоноїдів та встановлено, що найбільше цих сполук у суміші *Calendula officinalis* та *Plantago major*.

КОВАЛЕНТНА ТА НЕКОВАЛЕНТНА МОДИФІКАЦІЯ СИНТЕТИЧНИХ І ПРИРОДНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПЛУК ДЛЯ ПІДСИЛЕННЯ ЇХ ПРОТИПУХЛИННОЇ ДІЇ

Стойка Р.С.

Інститут біології клітини НАН України, відділ регуляції проліферації клітин і апоптозу, м Львів, Україна, e-mail: stoika.rostyslav@gmail.com

Похідні тiazолів і 4-тіазолідинонів є привабливими структурами для створення для нових лікоподібних сполук із протипухлинною активністю.

Мета дослідження: дослідити протираковий потенціал цих сполук та визначити шляхи його посилення.

Матеріал і методи дослідження. Для створення нових біологічно активних гетероциклічних сполук запропоновано два методологічні підходи: (1) ковалентна модифікація структури гетероциклічних кілець і приєднаних до них функціональних груп, що посилює їхню біоактивність [1,2]; (2) іммобілізація створених гетероциклічних сполук на полімерній наноплатформі, що забезпечує їхню розчинність у воді та покращує біотолерантність в організмі [3].

Результати дослідження. Встановлено, що гібридні молекули 5-ен-4-тіазолідинону є перспективними протипухлинними чинниками, що діють на РРАР-гамма, топоізомерази II, Bcl-2, тубулін та індукують апоптоз [1]. Для пошуку цих молекулярних мішеней було застосовано моделювання *in silico*. Конденсація тіопірано[2,3-d]тіазолів з Юглоном (5-гідрокси-1,4-нафтохінон, який міститься в рослинах Juglandaceae) значно підвищує протиракову активність гібридних сполук *in vitro* [4]. У той же час їх токсична дія на нормальні лімфоцити крові людини та їх побічні ефекти у лабораторних мишей значно менш виражені, порівняно з ефектами

протиракового препарату доксорубіцину. Виявлено, що біоізостерична заміна 1Н-1,2,3-триазолу 1Н-тетразольним кільцем значно посилює антилейкозну активність (5-бензилтіазол-2-іл)бензамідів [2]. Нам не вдалося створити біологічно активні водорозчинні форми тіазолів і 4-тіазолідинонів шляхом ковалентної модифікації їхніх молекул. Разом з тим, нековалентні комплекси цих молекул із амфіфільним нанорозмірним полімером полі(VEP-co-GMA)-графт-PEG розчинні у воді. Вони є більш потужними індукторами апоптозу в пухлинних клітинах і демонструють вищу біотолерантність у мишей, порівняно з вільною формою цих похідних [3].

Подяка. Автор вдячний за плідну співпрацю проф. Лесяку Р.Б. (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького), проф. Походилу Н. (Львівський національний університет ім. Івана Франка) і проф. Заїченку О.С. (Національний університет «Львівська Політехніка»), які є співвиконавцями роботи.

Список літератури.

- [1] Finiuk N et al. (2022) Eur J Med Chem. Aug 5. 238. 114422.
- [2] Pokhodylo N et al. (2023) Eur J Med Chem. Jan 25, 115126.
- [3] Kobylinska L et al. (2018) Cancer Nanotechnol. 9, art. 11.
- [4] Ivasechko I. et al. (2023) Eur J Med Chem. Vol. 252. – artN. 115304.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІЙ ХЛОРИДУ У ВУШНИХ КРАПЛЯХ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Гончар Я.О., Тимощук О.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, e-mail: tymoshchukolga@ukr.net

Бензалконій хлорид є сумішшю різних хлористих сполук бензалконію. Широко застосовується у фармації, оскільки виявляє антисептичні властивості, має протигрибкову, віруліцидну, антипротозойну та сперміцидну дію; широко застосовується як консервант у лікарських засобах. Використовується у багатьох неспоживчих процесах та виробках, у тому числі слугував альтернативним засобом знезараження поверхонь у період пандемії COVID-19.

Мета дослідження: розробити методику вискоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення бензалконій хлориду у лікарських засобах.

Матеріали і методи дослідження. Метод вискоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення бензалконій хлориду.

Результати дослідження. Встановлено, що у досліджуваних лікарських засобах кількість бензалконій хлориду не перевищує допустиму добову норму споживання. Бензалконій хлорид (також відомий як алкілдиметилбензиламонію хлорид) – це білий, з деякою жовтизною, аморфний порошок, який добре розчинний у воді, спирті, ацетоні. Сфера застосування дуже широка, але переважно застосовується в медичних та косметичних цілях. Часто використовується як консервант для очних, вушних та носових крапель або спреїв; як засіб особистої гігієни (вологі серветки, шампуні, мило тощо); як біоцид у пастилках для горла та ополіскувачах для рота; як сперміцидні креми тощо. Його використання чітко регулюється, оскільки може володіє певною токсичністю та може викликати подразнення шкіри, рогівки, слизових тощо. Регулярний контакт із бензалконій хлоридом може викликати розвиток астми. Для кількісного визначення бензалконій хлориду у досліджуваних лікарських засобах використовували високоефективну рідинну хроматографію – метод розділення, ідентифікації та кількісного визначення речовин. Кількісне визначення досліджуваної речовини здійснювали методом внутрішнього стандарту. Визначення концентрації бензалконій хлориду у підготовлених розчинах лікарських засобів здійснюється із використанням калібрувального графіка залежності оптичної щільності стандартних розчинів від концентрації. Вимірювання досліджуваних зразків здійснювали за допомогою рідинного хроматографа Shimadzu LC-10ADvp згідно з інструкціями до його застосування. Кількість повторень – три. Встановлено, що валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ, а тому зазначену методику доцільно використовувати для кількісного визначення бензалконій хлориду у лікарських засобах.

Висновки.

1. За результатами проведених досліджень було визначено вміст бензалконій хлориду у досліджуваних лікарських засобах за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії.
2. Проведено валідацію дослідженої методики за специфічністю, лінійністю, робастністю та правильністю.
3. Запропонована методика виявила достатню точність вимірювань, а тому її можна застосовувати як альтернативний метод.

ДОСЛІДЖЕННЯ ІНГІБУЮЧИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДЕЗЛОРАТАДИНУ ПРИ ГІДРОЛІЗІ НОВОКАЇНУ БУТИРИЛХОЛІНЕСТЕРАЗОЮ

Смішко Р.О., Удовицький В.В., Лісовий В.М., Лижнюк В.В.,
Бегдай А.О., Бессарабов В.І., Гой А.М.

Київський національний університет технологій та дизайну, факультет
хімічних та біофармацевтичних технологій, м. Київ, Україна,
e-mail: smishko.ro@knutd.edu.ua

Місцеві анестетики широко використовуються для полегшення локалізованих симптомів хронічного та гострого болю. Одним із найбільш відомих і популярних анестезуючих засобів є новокаїн. Однак зазвичай він застосовується для нетривалих медичних маніпуляцій через короткотривалість його дії, яка обумовлена гідролізом новокаїну ферментом бутирилхолінестеразою (БХЕ) в організмі людини. Тому, відповідно, для подовження дії даного місцевого анестетику актуальним завданням є пошук інгібіторів процесу розкладання новокаїну БХЕ.

У даній роботі в якості потенційного інгібітора було обрано антигістамінний активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) другого покоління, – дезлоратадин, адже в науковій літературі наявні дані щодо його здатності інгібувати ацетилхолінестеразу, що, відповідно, підтверджує перспективу перевірки його впливу на БХЕ.

Мета дослідження: вивчення впливу дезлоратадину на швидкість гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження швидкості розкладання новокаїну бутирилхолінестеразою в присутності дезлоратадину проводилися *ex vivo* спектрофотометрично на УФ-спектрофотометрі SPECORD 200 (Analytic Jena, Німеччина). Кількісне вираження швидкостей гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою здійснювали через розрахунок констант швидкості першого порядку.

Результати дослідження. Встановлено, що дезлоратадин виявляє дозозалежні інгібуючі властивості по відношенню до процесу гідролізу новокаїну бутирилхолінестеразою сироватки крові людини. Уже в концентрації 25 мкМ даний антигістамінний АФІ достовірно ($p \leq 0,05$) уповільнює швидкість гідролізу новокаїну в 3,9 рази ($K_n^1 = (0,85 \pm 0,07) \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$; $K_n^1_{25} = (0,22 \pm 0,01) \times 10^{-3} \text{ c}^{-1}$). При збільшенні концентрації дезлоратадину до 50 та 75 мкМ константи швидкості першого порядку відповідно зменшилися у 7,7 та 12,1 рази ($K_n^1_{50} = (0,11 \pm 0,02) \times 10^{-3}$ та $K_n^1_{75} = (0,07 \pm 0,01) \times 10^{-3}$).

Висновки. Згідно з отриманими результатами можна стверджувати, що при використанні комбінації антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта дезлоратадину з новокаїном можна забезпечити пролонгуючий ефект місцевого анестезуючого засобу.

ТВЕРДА ДИСПЕРСНА СИСТЕМА ГЕСПЕРИДИНУ ІНГІБУЄ ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ

Микосянчик В.М., Лісовий В.М., Таран Д.С., Кузьміна Г.І., Бессарабов В.І., Гой А.М.

Київський національний університет технологій та дизайну, факультет хімічних та біофармацевтичних технологій, м. Київ, Україна, e-mail: v.lisovyi@kyivpharma.eu

Відомо, що значущу роль в патофізіології нейродегенеративних захворювань відіграє процес оксидативного стресу, що виникає в результаті нерегульованого утворення активних форм кисню (АФК), які у свою чергу пошкоджують нуклеїнові кислоти, білки і ліпіди. Протягом останніх 70 років велика кількість наукових досліджень свідчить про важливу участь продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у розвитку низки патологічних станів, зокрема таких як нейродегенеративні захворювання, запалення, атеросклероз та навіть рак.

Запобігти перебігу процесу перекисного окиснення ліпідів можна введенням антиоксидантів, найпоширенішими з яких у нашому раціоні є флавоноїди – природні біологічно активні фенольні речовини. Одним з найяскравіших представників цієї групи є гесперидин, що у великих кількостях міститься в цитрусових плодах. Проте, даний біофлавоноїд має низьку розчинність, що впливає на його біодоступність. Згідно аналізу літературних джерел встановлено, що підвищення розчинності гесперидину методом твердих дисперсних систем (ТДС) можна вважати одним із найбільш успішних підходів до покращення його розчинності. Тому велику актуальність представляє розробка ТДС гесперидину та вивчення її антиоксидантних властивостей у системі перекисного окиснення ліпідів.

Мета дослідження: дослідження антиоксидантних властивостей твердої дисперсної системи гесперидину, утвореної методом відцентрового формування волокон, в системі перекисного окиснення ліпідів.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження впливу ТДС гесперидину на процес ПОЛ проводилось з використанням стандартного визначення з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Метод є непрямим та ґрунтується на здатності ТБК реагувати з малоновим діальдегідом (МДА), проміжним продуктом етапу ензиматичного окиснення арахідонової кислоти та кінцевим продуктом окисної деградації ліпідів. Принцип метода – визначення інтенсивності забарвлення, яке утворюється в ході реакції між МДА та ТБК, що протікає в кислому середовищі при високій температурі (100 °С). В результаті реакції утворюється триметиновий комплекс, який має характерний спектр поглинання з максимумом при довжині хвилі 535 нм.

Результати дослідження. Провівши аналіз результатів дослідження можна стверджувати, що додавання водного розчину ТДС гесперидину, яка була виготовлена методом відцентрового формування волокон, до біологічної

моделі, яка представлена контрольною сироваткою крові людини та окиснювальною системою, зменшує кількість утвореного триметинового комплексу. Відповідно кількість продуктів перекисного окиснення ліпідів достовірно зменшується ($p \leq 0,05$). Кількість продуктів ПОЛ при додаванні ТДС гесперидину в концентрації 100 мкМ зменшується в 3,6 разів; в концентрації 50 мкМ – в 2,1 рази; в концентрації 25 мкМ – в 1,4 рази ($C_{(0)} = 14,73 \pm 0,43$ мМ; $C_{(100)} = 4,14 \pm 0,33$ мМ; $C_{(50)} = 6,89 \pm 0,11$ мМ; $C_{(25)} = 10,84 \pm 0,43$ мМ відповідно).

Висновки.

Згідно з отриманими результатами можна стверджувати, що гесперидин у складі ТДС ефективно інгібує процес перекисного окиснення ліпідів. Тому досліджувана ТДС може бути перспективним активним фармацевтичним інгредієнтом для боротьби з нейродегенеративними захворюваннями.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БОРНОЇ КИСЛОТИ В ОЧНИХ КРАПЛЯХ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Куриляк А.Ю., Тимошук О.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, e-mail: tymoshchukolga@ukr.net

Борна кислота набула широкого поширення в багатьох галузях людської діяльності (добриво у сільському господарстві, поглинач нейтронів у ядерній енергетиці, в харчовій промисловості як харчова добавка E284, в медицині як самостійний лікарський засіб так і компонент багатокомпонентних лікарських засобів тощо). В фармації часто використовується розчин борної кислоти в етиловому спирті – борний спирт, та застосовується переважно як антисептик та вушні краплі. Зазвичай може стати небезпечною за умови безконтрольного споживання; летальна доза для дітей становить 4-5 г, а для дорослих – 15-20 г.

Мета дослідження: розробити методику вискоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення борної кислоти у лікарських засобах.

Матеріал і методи дослідження. Метод вискоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення борної кислоти.

Результати дослідження. Було встановлено, що у досліджуваних лікарських засобах кількість борної кислоти не перевищує допустиму добову норму споживання. Борна кислота (також відома як ортоборатна кислота) – це слабка неорганічна кислота, яка є малорозчинною у воді з молярною масою 61,83 г/моль. Це безбарвні або білі кристали, які мають блискучу та масну поверхню. Часто використовується як інсектицид, антисептик та попередник для отримання інших хімічних речовин. Борна кислота поширена в природі у складі багатьох мінералів (бура, борацит,

колеманіт та ін.), у морській воді та в багатьох рослинах (яблука, сливи, груші та інші). В медицині борна кислота використовується у вигляді водних розчинів (для промивання ран та слизових оболонок), спиртових розчинів (для лікування шкіри), у вигляді порошоків (для лікування носа й вух) та мазей. Може викликати подразнення шкіри, очей та органів дихання. Отруєння борною кислотою викликає порушення функцій нирок, печінки, серцево-судинної та нервової системи, репродуктивних органів. Для кількісного визначення борної кислоти у досліджуваних лікарських засобах використовували високоефективну рідинну хроматографію – метод розділення, ідентифікації та кількісного визначення речовин. Кількісне визначення досліджуваної речовини здійснювали методом внутрішнього стандарту. Визначення концентрації борної кислоти у підготовлених розчинах лікарських засобів здійснюється із використанням калібрувального графіка залежності оптичної щільності стандартних розчинів від концентрації. Вимірювання досліджуваних зразків здійснювали за допомогою рідинного хроматографа Shimadzu LC-10ADvp згідно з інструкціями до його застосування. Кількість повторень – три. Встановлено, що валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ, а тому зазначену методику доцільно використовувати для кількісного визначення борної кислоти у лікарських засобах.

Висновки.

1. За результатами проведених досліджень було визначено вміст борної кислоти у досліджуваних лікарських засобах за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії.
2. Проведено валідацію дослідженої методики за специфічністю, лінійністю, робастністю та правильністю.
3. Запропонована методика виявила достатню точність вимірювань, а тому її можна застосовувати як альтернативний метод.

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ В ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ МЕТОДОМ ВЕРХ

Галькевич І.Й.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра токсикологічної та аналітичної хімії, e-mail: iryna.galkevych@gmail.com

Бупропіон, венлафаксин, докsepін, пароксетин, сертралін та флувоксамін призначають для лікування депресій. У зв'язку з воєнним станом, в складі медичної гуманітарної допомоги поступають психотропні засоби, які містять як індивідуальні речовини, так і комбіновані лікарські форми. Для контролю якості цих препаратів необхідно використовувати уніфіковані методики кількісного визначення усіх фармакологічно активних речовин.

Мета дослідження: опрацювати методику кількісного визначення вказаних антидепресантів в складі таблетованих чи капсульованих лікарських форм методом ВЕРХ з використанням твердофазної екстракції (ТФЕ).

Матеріали і методи дослідження. Стандартний метанольний розчин суміші бупропіону, венлафаксину, докsepіну, пароксетину, сертраліну та флувоксаміну із концентрацією кожного компоненту 10 мкг/мл. Водні розчини із таблеток та капсул цих препаратів. Очищення водних розчинів проводили на картриджах Oasis HLD 1cc, 30 mg (Waters, USA). Попередньо сорбент активували 1 мл метанолу та 1 мл води і пропускали по 2 мл водних розчинів. Сорбент промивали 2 мл універсальної буферної суміші (рН = 6,84) та 1 мл води і висушували в потоці азоту. Кожен препарат елюювали 2 мл метанолу. ВЕРХ-аналіз проведено на хроматографі Waters 2690, колонка ACE 5 C18 (250 мм x 4,6 мм), температура колонки в робочому режимі 25°C. Рухома фаза ацетонітрил (розчин А) та 0,1 % водний розчин трифлуорацетатної кислоти (розчин Б), яка подавалась в градієнтному режимі (об'ємні співвідношення А та Б: 1 хв – 90:10; 2 хв – 20 хв – 40:60; 21 хв – 25 хв – 10:90; 26 хв – 30 хв – 95:5). Швидкість подачі рухомої фази 1 мл/хв., об'єм введеної проби 10 мкл. Детекцію досліджуваних препаратів проводили при 230 нм.

Результати дослідження. На хроматограмі досліджувані сполуки виписуються в наступній послідовності: бупропіон ($t_R=15,378\pm 0,011$ хв), венлафаксин ($t_R=15,995\pm 0,007$ хв), буспірон ($t_R=16,369\pm 0,009$ хв), докsepін ($t_R=19,061\pm 0,032$ хв), пароксетин ($t_R=19,878\pm 0,015$ хв), флувоксамін ($t_R=20,372\pm 0,008$ хв) та сертралін ($t_R=21,984\pm 0,012$ хв). Розрахунок кількісного вмісту кожного препарату проведено шляхом порівняння площ піків стандартних розчинів із площею піку речовини, виділеної із лікарської форми, згідно вимог ДФУ. Встановлено, що ступінь вилучення досліджуваних компонентів із водних розчинів сорбентом становить 99,8-99,9 %, а відносна похибка кількісного визначення в паралельних пробах не перевищує 0,17 %.

Висновки.

Запропоновано умови ідентифікації та кількісного визначення 7 антидепресантів в лікарських формах методом ВЕРХ, використовуючи ТФЕ для концентрування та очищення проби із ступенем вилучення до 99,9 %.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ІНГІБУВАННЯ БУТИРИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЛЮДИНИ ПРИ ОТРУЄННІ ФОСФОРОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ

Ллющенко А.О.¹, Харченко А.Ю.¹, Бессарабов В.І.¹, Страшний В.В.¹, Лижнюк В.В.¹, Лісовий В.М.^{1,2}, Мардело В.В.²

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

²Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, м. Київ, Україна

Отруєння фосфорорганічними сполуками (ФОС) є серйозною проблемою серед працівників різних галузей. За оцінками ВООЗ щороку в усьому світі використання ФОС призводить до понад 3 мільйонів випадків гострого важкого отруєння та до 200 000-350 000 смертей через випадковий контакт з ФОС. Тому актуальним завданням фармації є розробка засобів для запобігання отруєння сполуками фосфорорганічної природи.

Мета дослідження: дослідити премедикаційні властивості гесперидину, направлені на фосфорорганічні сполуки.

Матеріали та методи дослідження. Для проведення кінетичних досліджень використовували наступні матеріали та обладнання: УФ-спектрофотометр Optizen POP (Mecasys, Південна Корея), кювету з кварцового скла з товщиною оптичного шару 1 см; водяний термостат; одноканальні автоматичні дозатори 50, 200, 1000 мкл; спирт ізопропіловий; таймер.

Результати дослідження. Оцінка премедикаційних властивостей проводилась за визначенням активності бутирилхолінестерази (БХЕ). З цією метою використано модифікований метод Еллмана, який дозволяє проводити пряму фотометричну реєстрацію швидкості ферментативної реакції. У якості модельної речовини обрано гліфосат.

За результатами дослідження встановлено, що навіть невелика кількість гліфосату в концентрації 5 мМ призводить до значного інгібування бутирилхолінестерази. При збільшенні концентрації гліфосату до 20 мМ, константа швидкості достовірно зменшується майже в 1,8 рази ($p \leq 0,05$). Але при попередньому додаванні в систему гесперидину ступінь інгібування БХЕ гліфосатом зменшується. Було встановлено, що гесперидин у концентрації 200 мкМ здатен зменшити інгібування бутирилхолінестерази гліфосатом у 1,3 рази.

Висновки.

Встановлено, що гесперидин є потенційним активним фармацевтичним інгредієнтом, що може використовуватися для запобігання отруєння фосфорорганічними сполуками.

РОЗРОБКА УМОВ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЙОХІМБІНУ МЕТОДОМ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ

Осипчук Л.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра токсикологічної та аналітичної хімії, e-mail: osipshukl@gmail.com

Йохімбін відноситься до фітохімічних речовин із значним фармакологічним потенціалом: сприяє лікуванню еректильної дисфункції, зменшенню маси тіла, а також має збуджуючий вплив на ЦНС. Спортсмени використовують його для збільшення витривалості при виснажливих тренуваннях. На

сьогоднішній день йохімбін продається не лише в аптеках, як лікарський засіб, а також входить до складу багатьох біологічно-активних добавок, багато з яких реалізовується через мережу інтернет, що збільшує небезпеку передозувань даною сполукою.

Мета дослідження: вивчити характер УФ-спектру та розрахувати показники поглинання йохімбіну в метанольних розчинах.

Матеріали і методи дослідження. Для виготовлення серії стандартних та робочих розчинів використовували йохімбіну гідрохлорид з вмістом діючої речовини 97,0-102,0 % (Вітал Лабораторіс Пвт Лтд, Індія); метанол кваліфікації для "HPLC" grade ($\geq 99,9\%$, Sigma-Aldrich, USA). Зважування проводили на аналітичних вагах моделі Radwag AS 220/C (Польща).

УФ-спектри знімали за допомогою спектрофотометра СФ-56 (діапазон довжин хвиль 200-350 нм, товщина поглинаючого шару 1 см), розчин порівняння – метанол.

Результати дослідження. З метою вивчення характеру УФ-спектру готували метанольний розчини йохімбіну гідрохлориду з концентрацією 20 мкг/мл.

Встановлено, що УФ-спектри йохімбіну в метанольному розчині характеризуються максимумами при 226, 282 та 291 нм.

Для кількісного визначення йохімбіну розраховували питомий $A_{1\text{cm}}^{1\%}$ та молярний (ϵ) показники поглинання в метанольних розчинах, а також встановлювали межі концентрацій, у яких світлопоглинання підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера. Визначення проводили при $\lambda_{\text{max}} = 282$ нм на 5 серіях метанольних розчинів йохімбіну з концентраціями 1,0; 2,0; 5,0; 8,0; 10,0; 15,0 та 20,0 мкг/мл.

Встановлено, що в метанольному розчині йохімбіну $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 201,15$, а $\epsilon = 71295,61$. Світлопоглинання підпорядковується закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрацій від 2,0 мкг/мл до 20 мкг/мл. Межа виявлення становить 1 мкг/мл. Відносна похибка кількісного визначення йохімбіну методом УФ- спектрофотометрії становить 1,89 %. Результати є достовірними, оскільки вкладаються в межі довірчих інтервалів.

Висновки.

Розроблено умови ідентифікації та кількісного визначення йохімбіну методом УФ-спектрофотометрії, які можна використовувати для його визначення в розчинах та витяжках з біологічного матеріалу.

ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДІВ ВИДІЛЕННЯ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ВОРТИОКСЕТИНУ В БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ

Іглицька С.І.

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, кафедра токсикологічної та аналітичної хімії, м. Львів, Україна, e-mail: ihlitska.sophia@gmail.com

Оптимізація методів виділення та визначення антипсихотиків з біологічного матеріалу залишається актуальним завданням хіміко-токсикологічного аналізу.

Мета дослідження: вивчення впливу методу пробопідготовки біологічного матеріалу на кількісне визначення вортиоксетину.

Матеріали і методи дослідження. Для дослідження використовували модельні зразків сироватки, сечі, крові, мозку та печінки з вмістом вортиоксетину від 50 до 1000 нг/мл. При дослідженні крові формені елементи осаджували 10 % розчином трихлороцтової кислоти, а екстракційну очистку проводили гексаном при рН 1-2. Оброблені зразки крові, подрібнені зразки печінки та мозку настоювали з сумішшю ацетонітрилу з 70% перхлоратною кислотою (1:1) при рН 8,5. Отримані екстракти очищали методом ТШХ та визначали вміст вортиоксетину УФ-спектрофотометрично.

Зразки сироватки та сечі (1 мл) розбавляли 1 мл амонійного буфера при рН 8,5. Картриджі для твердофазної екстракції Oasis HLB 30 mg (Waters, USA) активували 1 мл метанолу та кондиціонували 1 мл суміші, що містить воду та амонійний буфер при рН 8,5 (4:1). Потім зразки сечі вводили в колонку зі швидкістю 1 мл/хв. Колонку промивали 1 мл розчину метанол–вода (1:1) і сушили під вакуумом 1 хв. Вортиоксетин двічі елюювали 1 мл суміші, що містить 98% метанолу та 2% оцтової кислоти. Зразок випарювали насухо, розчиняли в метанолі та визначали вміст препарату УФ-спектрофотометрично.

Результати дослідження. Величина R_f вортиоксетину в рухомій фазі суміші ацетон-хлороформ-25 % розчин гідроксиду амонію (10 : 5 : 1) становила $0,42 \pm 0,05$. УФ-спектри елюатів із хроматограм мали максимуми поглинання при 229 ± 2 і 232 ± 2 нм і збігалися з УФ-спектром стандартного розчину вортиоксетину в метанолі. Кількісне визначення проводили при $\lambda_{\text{max}}=232$ нм за рівнянням калібрувальної кривої $y = (0,0154 \pm 0,003)x + (0,021 \pm 0,005)$. У процесі пробопідготовки з крові виділено $37 \pm 1\%$ вортиоксетину, а з тканин – $55 \pm 6\%$. При ізолюванні препарату із сечі та сироватки вдалося виділити вортиоксетин на рівні $92 \pm 0,9\%$.

Висновки.

1. Визначено ефективність ізолювання вортиоксетину з біологічного матеріалу настоюванням проб з сумішшю ацетонітрил-70% перхлоратна кислота (1:1) та поєднання рідинної та твердофазної екстракції на картриджах Oasis HLB забезпечувало ізолювання до 93 % препарату.
2. Розроблені методи рекомендовані для використання в хіміко-токсикологічному аналізі біологічних об'єктів при отруєннях вортиоксетином та вивчення його токсикокінетики.

РОСЛИННІ АЛКАЛОЇДИ – ЛІДЕРИ В ЛІКУВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Басовець В.Д., Згоннік Т.О., Нікітіна О.О.

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

Лікарські рослини історично довели свою цінність як джерело молекул з терапевтичним потенціалом і в даний час, як і раніше, є важливим джерелом для виявлення нових потенційних ліків. Основною групою рослинних сполук, яка надала поштовх розвитку сучасної фармакології завдяки своїм ефектам, є алкалоїди. До них відносяться анальгетики (морфін), протиастматичні (ефедрин), антиаритмічні (хінідин), протипухлинні (вінбластин), антигіпертензивні (резерпін), жарознижуючі (хінін), спазмолітичні (папаверин), гіпоглікемічні (галегін) та ін. сполуки. Багато з них добре вивчені і мають синтетичні аналоги, проте тенденція до зниження кількості нових активних молекул, що надходять на ринок, підвищує науковий інтерес до відкриття ліків із природних джерел, незважаючи на відомі складнощі і перешкоди. Знов під пильну увагу вчених стають рослинні алкалоїди. Підкреслюючи важливість цієї групи сполук, як джерела для препаратів в лікуванні нейродегенеративних захворювань, слід зазначити, що два із схвалених Управлінням з контролю за продуктами та ліками США інгібіторів холінестерази для лікування хвороби Альцгеймера, галантамін і ривастигмін (синтетичне похідне фізостигміну), є алкалоїдами. **Мета дослідження:** проаналізувати наявні фармакологічні засоби і біологічно активні речовини групи алкалоїдів, які мають перспективу в лікуванні та подальшому дослідженні нейродегенеративних захворювань.

Матеріал і методи дослідження. PubMed, MDPI, огляд та аналіз матеріалів досліджень.

Результати дослідження. Фармакологічні засоби, схвалені Управлінням з контролю за продуктами та ліками США, включають інгібітори ацетилхолінестерази (AChE) та антагоністи іонотропних рецепторів глутамату, що селективно зв'язують N-метил-D-аспартат (NMDAR). Інгібітори ацетилхолінестерази, такі як донепезил, галантамін та ривастигмін, поліпшують холінергічну передачу і сприяють покращенню пам'яті та когнітивних функцій у хворих на хворобу Альцгеймера (ХА). Використання мемантину для лікування від помірної до тяжкої ХА є однією з ефективних стратегій нейропротекції. Цей лікарський препарат блокує рецептори NMDAR, запобігаючи надлишковому припливу кальцію в нейрони та розвитку ексайтотоксичності, яка може призвести до нейрональної смерті. Мемантин може бути використаний як монотерапія або в комбінації з іншими інгібіторами AChE, такими як донепезил, для лікування ХА. Ця комбінована терапія може підвищити ефективність лікування та покращити якість життя пацієнтів. Алкалоїди Амарилісових є важливою групою вторинних метаболітів, які виробляються рослинами

родини *Amaryllidaceae* J.St.-Hil. і мають широкий спектр біологічної активності, включаючи протипухлинну, антибактеріальну, антиоксидантну, протигрибкову, протизапальну, інгібіторну дію на ацетилхолінестеразу та інші. Один з найвідоміших алкалоїдів амарилісових - галантамін, що виявляється конкурентним інгібітором ацетилхолінестерази та має здатність модулювати нікотинові рецептори, підсилюючи відповідь на ацетилхолін та збільшуючи його доступність. З моменту введення галантаміну як препарату від деменції в 2001 році, алкалоїди рослин родини *Amaryllidaceae* пізніше й інші ізохінолінові алкалоїди були однією з найбільш вивчених в цьому напрямку груп алкалоїдів. Галантамін був виділений з рослин, таких як *Ungernia victoris* Vved. ex Artjush. (Унгернія Віктора), *Galanthus nivalis* L. (Підсніжник звичайний), та рослин роду *Narcissus* spp. (Нарцис). Цей алкалоїд спочатку використовувався для лікування поліомієліту та невропатичного болю, ізолювався вперше в 1950-х роках. В подальшому було схвалено синтетичний галантамін для лікування хвороби Альцгеймера. Галантамін виявився потужним засобом, що впливає на холінергічну систему. Він не лише інгібує активність ферменту АСhЕ, але й алостерично модулює роботу рецепторів нікотину. Це дозволяє підвищити рівень ацетилхоліну в мозку та покращити нейротрансмісію. Галантамін виявив свої антиоксидантні властивості, здатність поглинати активні форми кисню, що допомагає захищати нейрони від окисного стресу. Крім того, він сприяє нейрогенезу та може зменшити цитотоксичність. Дослідження підтверджують, що галантамін може покращити когнітивні функції та побутову активність у пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Однак важливо враховувати побічні ефекти, такі як нудота та діарея, при лікуванні цим алкалоїдом. Можлива комбінована терапія галантаміну з іншими ліками для досягнення кращих результатів у лікуванні цієї хвороби. Існує гіпотеза, що можна використовувати галантамін і мемантин разом для усунення порушень в обох системах. За останні кілька років було виділено декілька сполук нових типів структури та оцінено їхню біологічну активність, пов'язану з ХА. Гуперзин А відноситься до групи хінолінових алкалоїдів, що міститься в плауні *Huperzia selago* (Thunb.) A.Love&D.Love, століттями використовувався в китайській народній медицині для лікування деменції. Лікування Гуперизином А сприяє нейропротекторному ефекту шляхом впливу на холінергічну передачу сигналів, збільшуючи експресію нейротрофічного фактора, покращуючи синаптичну активність і антагонізуючи NMDAR, а також модулюючи рівень реактивних форм кисню та сприяючи виживанню нейронів. Один з механізмів нейропротекторної дії Гуперзину А полягає в підвищенні екзоцитозу синаптичних везикул та вивільненні нейромедіаторів, що сприяє збереженню синаптичної активності. Цей процес важливий для підтримки нейронної функції та запобігання нейрональній смерті. Гуперизин А має вищу ефективність інгібування ацетилхолін естерази, ніж галантамін, донепезил і ривастигмін, що призначаються зазвичай. Берберин, як і галантамін відноситься до

ізохінолінових алкалоїдів, широко розповсюджений в рослинах різних родин, звичайно поширений в родині Барбарисові, отримується з коренів різних видів барбарису екстракцією спиртом і органічними розчинниками. Він відзначається відмінною здатністю проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і надавати потужний нейропротекторний ефект проти різних нейродегенеративних захворювань, включаючи ХА, хворобу Паркінсона, церебральну ішемію, психічну депресію, шизофренію та тривогу. Ця властивість берберину відкриває перспективи для подальших досліджень та розвитку нейропротекції в лікуванні цих захворювань. Використання нанотехнологій та методів доставки ліків «ніс-до-мозку» дозволяє поліпшити здатність берберину досягати мозку та специфічно впливати на центральну нервову систему. Це дає можливість мінімізації побічних ефектів при лікуванні берберином нейродегенеративних станів. Молекулярні механізми нейропротекції, які розглядаються при використанні берберину, включають інгібування: окисного стресу, запальної відповіді, різних механізмів клітинної смерті та активацію різних сигнальних шляхів. Алкалоїд відзначається своєю здатністю поглинати різні види активних форм кисню та азоту, такі як супероксидний аніон, оксид азоту, гідроксильний радикал і пероксинітрит. Дослідження показують, що берберин ефективно знижує рівень окислювального стресу, відновлюючи клітинний окислювально-відновний баланс через вибіркове пригнічення факторів, що спричиняють окислювальний стрес, і посилення активності антиоксидантних ферментів. Такий підхід допомагає захищати нервові тканини від окисного стресу та зменшує нейродегенерацію. Кофеїн є природним пуриновим алкалоїдом, в якому три метильні групи розташовані в положеннях 1, 3 і 7 (1,3,7-триметилксантин). Кофеїн, ключовий психоактивний інгредієнт кави, є нейростимулятором короткої дії з відомим нейромодуляторним впливом на мозок шляхом інгібування фосфодієстерази, мобілізації внутрішньоклітинного кальцію, антагонізму рецепторів аденозину та модуляції функції рецептора гамма-аміномасляної кислоти. Кофеїн здатний знижувати рівень бета-амілоїдних білків та тау-фосфорилування, що поліпшує когнітивні функції та захищає нейрони. Клінічні дослідження також показують, що кофеїн є когнітивним нормалізатором, а не когнітивним покращувачем. Більше того, клінічні дослідження показують, що нейропротекторний ефект кофеїну може залежати від статі. Кофеїн має протизапальні та антиоксидантні властивості, які можуть бути корисні у зменшенні запалення та окисного стресу у хворих на хворобу Альцгеймера. Серед протоалкалоїдів перспективним виявився капсаїцин - основний капсаїциноїд, що міститься в гострому перці і відповідає за його гостроту. Він виявляє широкий спектр біологічних властивостей і діє як гіполіпідемічний, антиоксидантний та протизапальний засіб. Капсаїцин зменшує пошкодження синапсів та гіперфосфорилування тау в моделях мишей, що зазнали стресу. Глюкокон'юговані монотерпенові індольні алкалоїди виділені з *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Jacks. родини Маренові. На основі ВЕРХ виявлено 10 алкалоїдів, які зачіпали 90 мішеней

проти ХА. Потенційна мережа мішеней ХА для алкалоїдів показала, що кориноксин, коринантеїн, ізоринхофілін, дигідрокоринатеїн та ізокориноксеїн, найближчим часом ймовірно, стануть ключовими компонентами для лікування ХА.

Висновки.

1. Використання двох схвалених Управлінням з контролю за продуктами та ліками США інгібіторів холінергези - галантаміну і рівастигміну, стимулювали інтерес до виявлення алкалоїдів, які можна використовувати в лікуванні нейродегенеративних захворювань.

2. Алкалоїди родини Амарилісових, мають потенціал як інгібітори ацетилхолінергези та модулятори рецепторів нікотину, що покращує холінергічну передачу та захищає нейрони від окисного стресу. Галантамін покращує когнітивні функції та побутову активність пацієнтів з хворобою Альцгеймера, але має побічні ефекти.

3. Новим потужним претендентом в створення ліків для терапії нейродегенеративних захворювань виявляється берберин, про це свідчить його багатогранність та ефективність у захисті нейронів та збереженні нейрологічного здоров'я, також важливим є поширення і значний вміст берберину в рослинах, що здавна і успішно культивуються по всьому світу, зокрема в Україні.

4. Недавні дослідження підтверджують, що алкалоїди можуть використовуватися як у звичайних, так і нових підходах до лікування нейродегенеративних захворювань. Ефективність лікування та якість життя пацієнтів може бути підвищена шляхом використання комбінованої терапії алкалоїдів інгібіторів ацетилхолінергези з метаматином; використання нанотехнологій та методів доставки ліків дає можливість мінімізувати побічні ефекти при лікуванні алкалоїдами нейродегенеративних станів.

ВПЛИВ *n*-АМІНОБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОНАТУ КАЛІЮ НА МЕМБРАННИЙ ПОТЕНЦІАЛ ТА АТФ-азну АКТИВНІСТЬ ПЛАЗМАТИЧНОЇ МЕМБРАНИ ЗАРОДКІВ В'ЮНА (*Misgurnus fossilis L.*)

Яремкевич О.С., Лубенець В.І.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: yaremkevych.os@gmail.com

Розвиток хімії сірковмісних органічних сполук має важливе наукове та практичне значення. Серед них особливе місце займають похідні тіосульфокислот загальної формули RSO_2SR' . Поруч з практичним значенням ці сполуки представляють безперечний теоретичний інтерес як моделі для вивчення взаємозв'язку між структурою, реакційною здатністю і біологічною активністю. Тіосульфони проявляють надзвичайно широкий спектр біологічної дії та поруч з низькою токсичністю, мають сильніші

лікувальні властивості і є стабільнішими, ніж їх близький аналог природний антибіотик аліцин – діюча субстанція культури родини Alliaceae – часнику (*Allium sativum* L.).

Мета дослідження: встановлення змін динаміки трансмембранного потенціалу (ТМП) плазматичних мембран зародків в'юна та зміни активності мембранного ферменту Na^+, K^+ -АТФази протягом періоду синхронних дроблень бластомерів у ранньому ембріогенезі за дії *n*-амінобензентіосульфону (АТК).

Матеріал і методи дослідження. Дослідження АТК проводили на зародках прісноводної риби в'юна *Misgurnus fossilis* L. Овуляцію в'юна стимулювали внутрішньом'язовим введенням самкам хоріогонічного гонадотропіну (500 од.). Ікру запліднювали в чашках Петрі за класичною методикою. Сім'яники отримували після декапітації та розтину черевної порожнини самців. Через 5–10 хв після запліднення зиготи відмивали й інкубували у фізіологічному розчині Гольтфретера при температурі 20–22 °С.

Зміни ТМП протягом перших дроблень і бластуляції при мінімальному пошкодженні морфологічної та функціональної цілісності зародків використано мікроелектродну установку для електрофізіологічних досліджень.

Для проведення біохімічних досліджень зародки в'юна інкубували у розчині *n*-амінобензентіосульфону калію протягом перших поділів бластомерів, а саме 60, 150, 210, 270 і 330 хв після запліднення яйцеклітин під час стадій, які відповідають першому дробленню зиготи (2 бластомери), четвертому (16 бластомерів), шостому (64 бластомери), восьмому (256 бластомерів) та десятому (1024 бластомери), відповідно. Мікросомну фракцію мембран зародків в'юна одержували методом диференційного центрифугування у градієнті густини сахарози. Активність Na^+, K^+ -АТФази (КФ 3.6.1.37) (в мкмольх P_i /хв на 1 мг білка) клітин на різних стадіях бластуляції оцінювали за різницею вмісту неорганічного фосфату (P_i), утвореного в середовищі інкубації за наявності та відсутності в ньому фрагментів мембран, а також з урахуванням поправки на вміст у мембранному препараті ендogenous P_i . Кількість продукту реакції P_i тестували модифікованим методом Фіске-Суббароу, а вміст білка в мембранному препараті – методом Лоурі.

Відмінності між значеннями в контрольній та експериментальній групах визначали за допомогою ANOVA, де відмінності вважали достовірними при $P < 0,05$ (з поправкою Бонферроні). Результати були визначені як середнє \pm стандартна помилка ($\bar{x} \pm SE$) при $n=5$.

n-Амінобензентіосульфону калію (АТК) синтезували на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ “Львівська політехніка”. Будова та індивідуальність даної речовини підтверджена методами тонкошарової хроматографії (ТШХ), даними інфрачервоної спектроскопії (ІЧ), протонного ядерномагнітного резонансу (^1H ЯМР) та даними елементного аналізу.

Результати дослідження. У результаті проведених досліджень виявлено, що під час неперервної реєстрації ТМП зародків, інкубованих в середовищі

з додаванням АТК, спостерігаються недостовірні аперіодичні зміни його рівня. При збереженні коливань ТМП періоди третього та шостого поділів за тривалістю дещо були менші ніж у контролі. Четвертий і п'ятий клітинні поділи характеризувалися навпаки незначним збільшенням тривалості періоду коливань ТПМ. Окрім того, при збереженні наростання максимальних значень коливань МП у порівнянні з контролем, нами виявлено достовірне ($P < 0,05$) збільшення амплітуди коливань у третьому поділі на 5,3мВ та на 5,1мВ на стадії 32 бластомерів.

У ході проведених досліджень *in vitro* активності Na^+, K^+ -АТФази встановлено, що дія АТК (у концентраціях 10^{-3} – 10^{-8} М) упродовж 6-ти годин розвитку зародків призводить до виражених змін активності Na^+, K^+ -АТФази зародків порівняно з контролем. Встановлено, що дія речовини у високих концентраціях призводить до зниження активності ферменту зародків на $60,6 \pm 2,6\%$ і характеризується інгібувальною дією.

Висновки. 1. Встановлено, що під час неперервної реєстрації ТМП зародків, інкубованих в середовищі з додаванням *n*-амінобензентіосульфону калію у концентрації 10^{-3} М, спостерігаються недостовірні аперіодичні зміни його рівня. Такі результати демонструють про незначне, але порушення електрогенезу клітинних мембран за умов впливу АТК та свідчать про зміни проникності плазматичної мембрани і транспорту електрогенних іонів, котрі можуть міняти активність низки ензимів, в тому числі Na^+, K^+ -АТФази.

2. Встановлено, що у дослідженнях *in vitro* дія тіосульфону у низьких концентраціях призводить до зниження активності ферменту зародків на $60,6 \pm 2,6\%$ і характеризується інгібувальною дією, а у концентраціях 10^{-8} М веде до підвищення активності Na^+, K^+ -АТФази зародків у порівнянні з контролем.

ВПЛИВ ДОКСОРУБЦИНУ НА ВМІСТ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ

Микитенко А.О.

Полтавський державний медичний університет, кафедра біологічної та біоорганічної хімії, м. Полтава, Україна,
e-mail: mykytenkoandrej18@gmail.com

Патогенез хронічного алкогольного гепатиту є багатофакторним, і тривалий прийом алкоголю індукує активацію зірчастих клітин і призводить до прогресуючого фіброзу. Аденозинмонофосфаткіназа (АМРК) відіграє важливу роль у регулюванні клітинного стресу, енергетичного гомеостазу та запобігає розвитку фіброзу печінки за умов хронічного алкогольного гепатиту. Доксорубіцин, препарат, який широко використовується для хіміотерапії онкологічних захворювань, є потужним інгібітором АМРК.

Мета дослідження: встановити вплив доксорубіцину на загальний вміст глікозаміногліканів та їх гепарин-гепаранової, кератан-дерматанової та хондроїтинової фракцій в печінці щурів за умов хронічного алкогольного гепатиту.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконані на 24 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, вагою 180-220 г. Тварини були розділені на 4 групи: I – контрольна;

II група – тварини, яким вводили доксорубіцин внутрішньоочеревинно у дозі 1,25 мг/кг чотири рази на тиждень протягом 63 днів; III група – тварини, яким моделювали алкогольний гепатит методом примусової переривистої алкоголізації протягом 5 днів, з повтором через дві доби шляхом внутрішньоочеревинного введення 16,5% розчину етанолу на 5% розчині глюкози, з розрахунку 4 мл/кг маси тіла. Після чого їх переводили на 10 % етанол в якості єдиного джерела пиття. IV група – тварини, яким моделювали хронічну алкогольну інтоксикацію як в групі III та вводили доксорубіцин за схемою у тварин в групі II. В гомогенаті печінки щурів визначали загальну концентрацію глікозаміногліканів (ГАГ) та концентрації окремих фракцій ГАГ (гепарин-гепаранової, кератан-дерматанової та хондроїтинової) (Volpi N., 1996). Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням критерію Мана-Уїтні.

Результати дослідження. Введення доксорубіцину на фоні хронічного алкогольного гепатиту призводить до підвищення загальної концентрації ГАГ в печінці щурів у 1,12 рази порівняно з групою контролю і в 1,42 рази порівняно з групою тварин з хронічним алкогольним гепатитом та зниження в 1,13 рази порівняно з групою тварин, яким вводили доксорубіцин ($p < 0,05$). Концентрація гепарин-гепаранової фракції ГАГ в печінці щурів знизилась в 1,29 рази за умов введення доксорубіцину на фоні хронічного алкогольного гепатиту порівняно з групою контролю і в 1,7 разів порівняно з групою тварин, яким вводили доксорубіцин та підвищилась в 1,79 рази порівняно з групою щурів, яким моделювали хронічний алкогольний гепатит ($p < 0,05$). Вміст кератан-дерматанової фракції ГАГ в печінці щурів підвищилась в 2,15 рази порівняно з групою тварин, яким вводили доксорубіцин та знизилась в 3 рази порівняно з групою щурів, яким моделювали хронічний алкогольний гепатит ($p < 0,05$). Концентрація хондроїтинової фракції ГАГ в печінці щурів підвищилась в 2 рази за умов введення доксорубіцину на фоні хронічного алкогольного гепатиту порівняно з групою контролю, в 1,74 рази порівняно з групою тварин, яким вводили доксорубіцин та в 2,41 рази порівняно з групою щурів, яким моделювали хронічний алкогольний гепатит ($p < 0,05$).

Висновки. Введення доксорубіцину порушує ремоделювання екстрацелюлярного матриксу печінки за умов алкоголь-індукованого гепатиту та підсилює розпад протеогліканів.

ПОЛІСАХАРИДИ РОСЛИН В ПРОФІЛАКТИЦІ І ЛІКУВАННІ КОГНІТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛІТНЬОГО ВІКУ

Безугла В.А., Нікітіна О.О.

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

Полісахариди являють собою природні полімери з унікальними фізико-хімічними та біологічними властивостями. Раніше природні полімери цукрів використовували здебільше як допоміжні речовини у створенні оптимальних лікарських форм. Останнім часом вони досліджуються за їх різноманітну біологічну дію. Фармакологічна дія полісахаридів може бути імуномодулюючою, адаптогенною, протипухлинною, антигіпертензивною та антигіперліпідемічною, антиоксидантною та протимікробною. Окреслені властивості вказують на те, що певні полісахариди можуть мати потенціал у покращенні когнітивних функцій і в запобіганні когнітивним захворюванням. Це відкриття може мати велике значення для майбутнього лікування та профілактики цих станів. До того, під час досліджень рослинні полісахариди не виявляють жодних отруйних ефектів, тому ці речовини безпечні, мають давню історію використання і загальнодоступні.

Мета дослідження: Ця дослідницька робота спрямована на вдосконалення розуміння ролі полісахаридів у збереженні та відновленні когнітивних функцій у людей ЛІТНЬОГО віку та може дати поштовх для подальших заходів в галузі геронтології та лікуванні нейродегенеративних захворювань.

Матеріал і методи дослідження.

Матеріалом були дослідження впливу полісахаридів рослин на різні складові порушення когнітивної функції. Використовували аналіз мономерної будови полісахаридів і їх фармакологічної дії. Вагомими для роботи були публікації науковометричної бази Scopus та ScienceDirect з обраної тематики.

Результати дослідження.

Протягом останнього десятиліття, різні природні полісахариди, викликали значний інтерес завдяки їхнім антиоксидантним і імуномодулюючим властивостям. За вмістом і біологічним значенням полісахаридів їх можна віднести, або до геміцелюлоз, що належать до складу клітинних стінок, або до резервних полісахаридів, що локалізуються в окремих клітинах і тканинах рослин. Полісахариди з антиоксидантними властивостями активно досліджуються як потенційні сполуки у лікуванні когнітивних захворювань. Стратегії, спрямовані на зменшення оксидативних пошкоджень, виявляються корисними і для полегшення нейродегенеративних симптомів. Недавні дослідження показали, що механізми нейропротекції полісахаридів пов'язані з окислювальним стресом, включаючи функцію мітохондрій, систему антиоксидантного захисту та агрегацію патогенних білків (Deng R., Wang F., Wang L. та

ін., 2023). Серед таких сполук різноманітні за структурою полісахариди *Ginkgo biloba* L., більшість з них складається з рамнози (Rha), галактози (Gal), манози (Man), ксилози (Xyl), арабінози (Ara), глюкози (Glu) і фукози (Fuc) з різними мольними долями окремих кислих полісахаридів, які можуть допомогти в захисті мозкових клітин від окислювального стресу (Fang J., Wang Z., Wang P. та ін., 2020). Кислий полісахарид EbPS-A1 з рослини *Epimedium brevicornum* L. (родина Барбарисові), що містить головним чином галактуронову кислоту, Gal та Rha, а також Ara та глюкуронову кислоту, здатний інгібувати поведінкову дисфункцію, опосередковану поліглутаміном, який бере участь у деяких нейродегенеративних розладах, таких як хвороба Хантінгтона (Ke L., Duan X., Cui J. та ін., 2023). Цікаво, що EbPS-A1 в доклінічних дослідженнях не продовжує тривалість життя нематод, однак він покращує їх виживання в умовах підвищеного окисного стресу (Xiang Y., Zhang J., Li H. та ін., 2017). Полісахариди з купини (*Polygonatum sibiricum* F. Delaroché), які уявляють собою розгалужені молекули з фруктози, манози і глюкуронової кислоти, помітно послаблюють $\text{A}\beta$ -індукований апоптоз клітин шляхом зменшення мітохондріальної дисфункції, що значно сприяє полегшенню симптомів хвороби Альцгеймера (Gong H., Gan X., Li Y. та ін., 2023). Значний потенціал мають полісахариди азійських і європейських видів роду *Lycium* (Miguel M.D.G., 2022). Полісахарид рослини *barbarum* L. містить основний ланцюжок з залишків Gal з розгалуженнями і залишками Gal, Ara і Rha, він зменшує рівень бета-амілоїдних бляшок і таким чином гальмує втрату пам'яті (Tian X., Liang T., Liu Y. та ін., 2019). Ця сполука також інгібує апоптоз (Zhu S., Li X., Dang B., та ін., 2022) і знижує рівень тау-протеїну, основного компонента нейрофібрилярних клубків у хворих на хворобу Альцгеймера (Ho Y.S., Yu M.S., Yang X.F. та ін., 2010). Зниженню аномального накопичення білку сприяють розчинні полісахариди роду *Codonopsis* Wall. Аналіз цукрів *Codonopsis pilisula* (Franch.) Nannf. показав наявність D-Man, D-Glu та D-Xyl з молярним співвідношенням 5,8:1,9:1,0 (Luan F., Ji Y., Peng L. та ін., 2021). Крім того, цей полісахарид має антиоксидантну дію і здатен збільшувати розчинність і стабільність флавоноїдів (Liu M., Zhang G., Zhou K. та ін., 2023). Високі константи зв'язування, демонструють здатність полісахаридів взаємодіяти з флавоноїдами міжмолекулярно з утворенням комплексної системи, що збільшує потенціал флавоноїдів в лікарському засобі. Перспективними терапевтичними властивостями володіють морські глікани: хітин, хітозан та сульфатовані полісахариди, звані глікозаміноглікани, сульфатовані фукани та сульфатовані галактани (Pomin V.H., 2014). Їх лікувальна дія доволі різноманітна, певні структурні закономірності виявляють благотворну дію в лікуванні когнітивних розладів. Фукоїдан є складним сульфатованим полісахаридом, отриманим з морських бурих водоростей, головним чином *Laminaria japonica* Aresch. і *Fucus vesiculosus* L. Результати показали, що фукоїдани підвищують активність супероксиддисмутази, регулюють рівень білків, пов'язаних з апоптозом, що відбивалося на покращенні навчання та

пам'яті в експериментальному порушенні у поведінкових тестах на тваринах (Ji Y., Jin D., Qi J. та ін., 2022). Крім того, нещодавно було показано, що полісахарид з їстівної мікрородорості *Chlorella pyrenoidosa* H.Chick інгібує втрату дофаміну дорсолатеральної частини полосатого тілу мозоку та його метаболітів, зменшує брадикінезію – рухового симптому хвороби Паркінсона (Phoebe C. та ін., 2014).

Висновки.

1. Властивості рослинних полісахаридів включають в себе здатність знижувати рівень вільних радикалів та обмежувати окислювальні пошкодження; знижувати аномальне накопичення білку; інгібувати апоптоз нейронів. Полісахариди виявилися корисними в полегшенні когнітивних та рухових порушень у різних моделях нейродегенеративних захворювань.

2. Всі проаналізовані полісахариди мають гетерополісахаридну будову, у більшості спостерігаються розгалуження. Поліаніонні структури з уронними кислотами є сильнішими антиоксидантами, ніж нейтральні полісахариди.

ІРИДОЇДНІ СПОЛУКИ РОСЛИН РОДУ *PLANTAGO* L. В ЛІКУВАННІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Настояща А.І., Нікітіна О.О.

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

Рослини роду *Plantago* L. широко відомі в етномедицині українців: водними витягами з листя лікують виразкову хворобу шлунку, дизентерію; свіжим листям зупиняють кровотечі; сік використовують як відхаркувальний засіб. Сучасні фармакологічні дослідження довели науковість низькі традиційних властивостей цих рослин. У складі природних сполук подорожників присутні полісахариди, флавоноїди, дубильні речовини, сапоніни, вітамін К, терпеноїди (Ji X, Hou C, Guo X. 2019). Перспективними речовинами в лікуванні нейродегенеративних хвороб серед терпеноїдів виявляються іридоїдні глікозиди, які є типовими для всіх видів роду Подорожник. Важливим для практичної фармації є й широке розповсюдження рослин в різних кліматичних зонах, що забезпечує достатню сировинну базу.

Мета дослідження: полягає у вивченні складу та властивостей іридоїдів рослин роду *Plantago* L. і їх терапевтичного потенціалу у лікуванні хвороби Альцгеймера.

Матеріал і методи дослідження.

Наукові публікації вітчизняних і закордонних вчених з наукометричних баз Scopus, Pub Med, Googl Academia. Методи логічного аналізу літературних даних.

Результати дослідження.

Хвороба Альцгеймера (ХА) - це розлад, пов'язаний з деменцією, викликаний прогресуючим когнітивним погіршенням і порушенням пам'яті. ХА визначається наявністю специфічних нейропатологічних особливостей - позаклітинного відкладення β -амілоїду у формі дифузних невритних бляшок та внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків, що складається з гіперфосфорильованих тау-білків, особливо в нейронах розташованих у гіпокампі та відділах кори головного мозку, ці процеси спричиняють їх втрату. Рослинні іридоїди, такі як каталпол і його похідне 10-О-транс-п-кумароїл, геніпозид, гарпагозид і логанін, а також секоіридоїди, олеуропеїн і його аглікони і олеокантал, мають значну нейропротекторну дію і властивісті уповільнити процес нейродегенерації при ХА (Chen H. та ін., 2022; Meng S., Chen H., Deng C. та ін. 2023.). Рослини роду *Plantago* L. поширені по всьому світу, їх чисельність налічує близько 275 видів. Іридоїдні глікозиди: аукубін, каталпол, плантареналозид і барціозид мають хемосистематичне значення для видів цього роду (Zhang S., Hu J., Sun Y. та ін., 2021). Сполуки відносяться до циклопентанових іридоїдів типу C₉ і C₁₀. Вітчизняна фармація до фармакопейних видів відносить *Plantago maior* L., *Plantago lanceolata* L., *Plantago psyllium* L. та *Plantago ovata* Forssk. До ДФУ 2.0 до цих видів включено п'ять фармакопейних статей на лікарську рослинну сировину. Національна монографія «Подорожника великого листя^N» регламентує визначення вмісту полісахаридів, що представлені пектиновими речовинами та нейтральними гліканами. Їх вміст складає не менше 12 %. Встановлення і отримання іридоїдів з сировини подорожників було вперше проведено шотландськими вченими у 1964 році. Вони досліджували водні витяги листя *Plantago major* L. і *Plantago lanceolata* L., що збирали на пустирях і сушили при 50°C для запобігання розкладання глікозидів. Якісний аналіз показав наявність двох речовин, які реагують на папері з розчином бензидину у трихлороцтовій кислоті і дають забарвлені плями з сильною флуоресценцією в ультрафіолеті. Сіра пляма з рожевою флуоресценцією була ідентифікована як аукубін, інша – рожевого кольору з жовтою флуоресценцією засвідчувала про наявність каталполу. Для виділення кристалічного аукубіну використовували водний екстракт з 9-10 кг листя (500 мл, близько 300 г сухої речовини). Його наносили на колонку, виготовлену з 1-5 кг целіту. Фракції що містять головним чином аукубін, об'єднують (46 г сухої речовини) і наносять на колонку з 900 г целіту. З отриманих фракцій (кожна по 50 мл) з 154 по 196 фракції містять чистий аукубін, вихід 8 г. Для підтвердження ефекту аукубіну на диференціацію нейронів корейські вчені використовували клітини-попередники нейронів переважно з гіпокампу щурів (2018). Досліди підтвердили, що аукубін полегшує ГАМК-ергічну диференціацію культивованих клітин-попередників нейронів, отриманих переважно з дорсального переднього мозку гризунів. Було показано, що аукубін захищає нейрони від загибелі клітин шляхом зміни антиоксидантної здатності. Ці рослинні метаболіти здатні зменшити гіперфосфорильовання тау-білків та утворення нейрофібрилярних клубків. Крім того, вони зменшили когнітивні

порушення шляхом збільшення експресії синаптичних білків. У нервовій системі було показано, що аукубін має нейропротекторну дію, підвищуючи виживаність нейронів і зменшуючи кількість апоптичних клітин. У спробі лікування нейродегенеративних захворювань, включаючи ХА, хворобу Паркінсона та хронічну епілепсію, трансплантація ГАМК-ергічних клітин вже давно привернула велику увагу і була протестована на тваринних моделях. Однак може бути корисно знайти невеликі природні сполуки, що генерують різні типи нейронів із власних клітин-попередників пацієнта, необхідних для пошкодженого мозку, з метою використання їх для профілактики і лікування нейродегенеративних захворювань, замість щеплення екзогенних тканин хірургічними методами.

Висновки.

1. Аукубін сприяє ГАМК-ергічній диференціації клітин-попередників нейронів гризунів. Потрібні дослідження впливу аукубіна на клітини-попередники нейронів людини.
2. Іридоїди можуть стати цінними терапевтичними сполуками у профілактиці або лікуванні пацієнтів із хворобою Альцгеймера.
3. Рослини роду *Plantago* L., що містять різноманітні іридоїдні глікозиди, можуть стати як основою нових лікарських засобів, так і основою для розробки технології отримання активного фармацевтичного інгредієнту - аукубіну.
4. Необхідне вивчення і доповнення показників ідентифікації сировини рослин роду *Plantago* L. і показників випробування кількісного вмісту іридоїдів.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ В ОРАЛЬНИХ РОЗЧИНАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

Колесник І.В., Тимошук О.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, e-mail: tymoshchukolga@ukr.net

Бензойна кислота має тривалу історію застосування. Вона широко використовується в косметичці, харчових продуктах (як речовина, що здатна гальмувати, уповільнювати або зупиняти процес бродіння, підкислення чи інше псування харчових продуктів) і фармацевтиці (як речовина, що спроможна пригнічувати здатність до росту і розмноження грибів).

Мета дослідження: розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення бензойної кислоти у оральних лікарських засобах.

Матеріал і методи дослідження. Спектрофотометричний метод кількісного визначення бензойної кислоти.

Результати дослідження. Було встановлено, що у розрахунку на 1 г лікарського засобу ЛЗ №1 кількість бензойної кислоти не перевищувала 0,125 г, а лікарського засобу ЛЗ №2 – 0,01 г.

Бензойна кислота (Кислота бензойна (ДФУ), Acidum benzoicum (Ph Eur), Benzoic acid (BP, USP, JP, CAS №65–85–0), Benzenecarboxylic acid, benzeneformic acid, E 210, phenylcarboxylic acid) – це ароматична одноосновна карбонова кислота. Вона може чинити шкідливий вплив на здоров'я людини: подразнення очей, шкіри, слизової шлунку тощо. Були зафіксовані незначні алергічні реакції. Також відомі випадки негативного впливу лікарських засобів, які містять бензойну кислоту, на здоров'я астматиків. Мінімальна летальна доза бензойної кислоти для людини становить 500 мг/кг маси тіла. Бензойна кислота та її солі широко застосовують у фармацевтичній промисловості для виробництва протигрибкових препаратів, мазей від корости. А спеціальні ванночки для стоп з застосуванням органічного з'єднання позбавляють від надмірної пітливості, грибка ніг. Крім цього, бензойну кислоту додають в сиропи від кашлю, оскільки вона має відхаркувальну властивість і розріджує мокротиння. Найбільшу антибактеріальну активність виявляє при рН 2,5–4,5. У деяких фармацевтичних мазях бензойну кислоту застосовують як протигрибковий інгредієнт. Антибактеріальні властивості, які залежать від рН розчину, виявляє лише недисоційована бензойна кислота. Найбільшу активність виявляє при зниженні рН <4,5 і майже втрачає свою активність при рН >5,0. Для кількісного визначення бензойної кислоти у досліджуваних лікарських засобах використовували однокомпонентний однохвильовий аналіз – кількісне визначення одного з компонентів лікарського засобу за допомогою вимірювання оптичної густини розчину випробуваного зразка за однієї аналітичної довжини хвилі. Визначення концентрації бензойної кислоти у досліджуваних розчинах здійснюється із використанням калібрувального графіка залежності оптичної щільності стандартних розчинів від концентрації. Як стандартні використали розчини бензойної кислоти в етанолі з концентрацією 10^{-3} , 5×10^{-4} , 10^{-4} , 5×10^{-5} , 10^{-5} та 5×10^{-6} М. Для їх приготування відповідні наважки кристалічної бензойної кислоти розчиняли у 10 мл етанолу. Вимірювання досліджуваних зразків здійснювали за допомогою спектрофотометра ULAB 108 UV згідно з інструкціями до його застосування. Кількість повторень – три. Вміст бензойної кислоти у досліджуваних розчинах (ЛЗ №1 та ЛЗ №2) визначали за допомогою калібрувального графіка.

№ проби	Вміст діючої речовини, мг/мл	
	ЛЗ №1	ЛЗ №2
1	0,123	0,01
2	0,125	0,015
3	0,126	0,07

Встановлено, що валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ, а тому зазначену методику доцільно використовувати для кількісного визначення бензойної кислоти у оральних лікарських засобах.

Висновки.

1. За результатами проведених досліджень було визначено вміст бензойної кислоти у досліджуваних лікарських засобах за допомогою методу спектрофотометрії.
2. Проведено валідацію дослідженої методики за специфічністю, лінійністю, робастністю та правильністю.
3. Запропонована методика виявила достатню точність вимірювань, а тому її можна застосовувати як альтернативний метод.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДИГОКАРМІНУ В ТАБЛЕТОВАНИХ ФОРМАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

Коротченко Ю.А., Тимошук О.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, e-mail: tymoshchukolga@ukr.net

Індигокармін застосовується в фармацевтичній, кондитерській промисловості, має низьку стійкість до редуруючих цукрів, що необхідно враховувати при використанні для забарвлення напоїв. Порошкоподібний барвник застосовують зазвичай у сухих напівфабрикатах. Суміші барвників дозволяють отримати кольори і відтінки, які не вдається створити за допомогою індивідуальних барвників.

Мета дослідження: розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення індигокарміну у таблетованих лікарських засобах.

Матеріал і методи дослідження. Спектрофотометричний метод кількісного визначення індигокарміну.

Результати дослідження. Було встановлено, що у досліджуваних лікарських засобах кількість індигокарміну не перевищує допустиму добову норму споживання.

Індигокармін (також відомий як індиготан, E132) є синтетичним барвником, який додається до складу різноманітних продуктів харчування та надає їм глибокого синього або фіолетового забарвлення. Він вважається безпечним та не характеризується видимим шкідливим впливом на здоров'я людини за умови споживання у допустимих дозах. Цей барвник також набув широкого застосування і у медицині (в тому числі фармації). В медицині індигокармін широко відомий як засіб діагностики (гістологічних досліджень тощо). Крім того, він широко використовується у фармації як барвник і компонент оболонки таблетованих лікарських засобів. За фізико-хімічними властивостями індигокармін є натрієвою сіллю індиго-5,5'-дисульфокислоти з молярною масою 466,36 г/моль; добре розчинний у воді, володіє властивостями кислотно-основного індикатора з інтервалом

переходу рН від синьої форми до жовтої від 11,6 до 14. Для кількісного визначення індигокарміну у досліджуваних таблетованих лікарських засобах використовували однокомпонентний однохвильовий аналіз – кількісне визначення одного з компонентів лікарського засобу за допомогою вимірювання оптичної густини розчину випробуваного зразка за однієї аналітичної довжини хвилі. Визначення концентрації індигокарміну у підготовлених розчинах лікарських засобів здійснюється із використанням калібрувального графіка залежності оптичної щільності стандартних розчинів від концентрації. Як стандартні використали розчини індигокарміну з концентрацією 1, 0,5, 0,25 г/л. Вимірювання досліджуваних зразків здійснювали за допомогою спектрофотометра ULAB 108 UV згідно з інструкціями до його застосування. Кількість повторень – три. Вміст індигокарміну у досліджуваних розчинах (ЛЗ №1 та ЛЗ №2) визначали за допомогою калібрувального графіка.

Встановлено, що валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ, а тому зазначену методику доцільно використовувати для кількісного визначення індигокарміну у таблетованих лікарських засобах.

Висновки.

1. За результатами проведених досліджень було визначено вміст індигокарміну у досліджуваних лікарських засобах за допомогою методу спектрофотометрії.
2. Проведено валідацію дослідженої методики за специфічністю, лінійністю, робастністю та правильністю.
3. Запропонована методика виявила достатню точність вимірювань, а тому її можна застосовувати як альтернативний метод.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ХІНОЛІНОВОГО ЖОВТОГО В ТАБЛЕТОВАНИХ ФОРМАХ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

Хмелевська К.Р., Тимошук О.Б.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, e-mail: tymoshchukolga@ukr.net

Хіноліновий жовтий – дозволений до застосування в Україні барвник, який переважно застосовується у харчовій промисловості та фармації. Немає жодних доказів, що хіноліновий жовтий пов'язаний з будь-якою тривалою токсичністю. Канцерогенних та генотоксичних властивостей не виявлено і також відсутні факти шкідливого впливу на репродукцію та розвиток.

Мета дослідження: розробити спектрофотометричну методику кількісного визначення хінолінового жовтого у таблетованих лікарських засобах.

Матеріал і методи дослідження. Спектрофотометричний метод кількісного визначення хінолінового жовтого.

Результати дослідження. Визначення вмісту хінолінового жовтого у розчинах досліджуваних лікарських засобів показало, що вміст даного барвника відповідає дозволеним нормам застосування в Україні.

Хіноліновий жовтий – це синтетичний азобарвник, який є органічною сполукою гетероциклічного ряду. Він широко використовується у харчовій промисловості (як барвник E104 використовується для фарбування напоїв, льодяників, жувальних гумок, «копченої» риби та інших продуктів з характерним жовто-зеленим кольором), в парфумерії (для виробництва одеколонів), в косметичній промисловості (для виробництва губних помад, фарб, мила тощо) та фармації (як компонент оболонки таблеток форм лікарських засобів). Відомо, що перевищення добової норми споживання може викликати запалення шкіри, кропивницю, анафілаксію, приступи задухи у астматиків тощо. Саме тому в різних країнах, в тому числі й в Україні, посилюється контроль застосування хінолінового жовтого. Для кількісного визначення хінолінового жовтого у досліджуваних таблетованих лікарських засобах використовували однокомпонентний однохвильовий аналіз – кількісне визначення одного з компонентів лікарського засобу за допомогою вимірювання оптичної густини розчину випробуваного зразка за однієї аналітичної довжини хвилі. Визначення концентрації хінолінового жовтого у досліджуваних розчинах здійснюється із використанням калібрувального графіка залежності оптичної щільності стандартних розчинів від концентрації. Для їх приготування відповідні наважки кристалічного хінолінового жовтого розчиняли у 10 мл води. Вимірювання досліджуваних зразків здійснювали за допомогою спектрофотометра ULAB 108 UV згідно з інструкціями до його застосування. Кількість повторень – три. Вміст хінолінового жовтого у досліджуваних розчинах (ЛЗ №1 та ЛЗ №2) визначали за допомогою калібрувального графіка.

Встановлено, що валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності згідно ДФУ, а тому зазначену методику доцільно використовувати для кількісного визначення хінолінового жовтого у таблетованих лікарських засобах.

Висновки.

1. За результатами проведених досліджень було визначено вміст хінолінового жовтого у досліджуваних таблетованих лікарських засобах за допомогою методу спектрофотометрії.
2. Проведено валідацію дослідженої методики за специфічністю, лінійністю, робастністю та правильністю.
3. Запропонована методика виявила достатню точність вимірювань, а тому її можна застосовувати як альтернативний метод.

ПОТЕНЦІАЛ І ОБМЕЖЕННЯ КАНАБІНОЇДІВ У ТЕРАПІЇ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Мустафаєва К.І., Нікітіна О.О.

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

В українському законодавстві від 13 липня 2023 року прийнято регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) в медичних, промислових цілях, науковій та науково-технічній діяльності, що надає можливості вирощування цієї культури і відкриває можливості використання в різних галузях промисловості і медицини. Використання конопель посівних (*Cannabis sativa* L.) у якості ліків підтверджено найстарішою Фармакопеею в світі «Пен-цао цзін», що складено в першому столітті нашої ери на основі усних традицій китайської медицини. На той час показанням до використання канабісу було: ревматичні болі, закрепи, розлади жіночої репродуктивної системи, малярія. Там же наводиться перше згадування про використання канабісу як психоактивного наркотику. Обидва інтереси до медичного канабісу, що стосуються психоактивних ефектів і терепевтичного використання зберігаються й досі.

Мета дослідження: дослідити потенціал і обмеження канабіноїдів з лікарської рослинної сировини коноплі посівної у терапії хвороби Альцгеймера (ХА).

Матеріали і методи дослідження.

Аналіз наукових праць вітчизняних і зарубіжних вчених загальнонауковими методами: при вивченні сучасного стану досліджень засобів рослинного походження в лікуванні когнітивних порушень старечого віку.

Результати дослідження.

Понад 50 мільйонів людей у всьому світі страждають від ХА. Оскільки одним із головних факторів ризику ХА є старіння, а тривалість життя людини постійно збільшується, прогнозується, що кількість випадків подвоїться в наступні десятиліття. Хвороба Альцгеймера характеризується позаклітинним відкладанням β-амілоїдних старечих бляшок і внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків. Наслідком цього накопичення є порушення у роботі головного мозку, що призводить до когнітивних розладів.

Cannabis sativa L. має великий потенціал для лікування різних типів захворювань головного мозку. Фітохімічні речовини, присутні в цій рослині, діють як антиоксиданти, вони підтримують синоптичну пластичність і запобігають втраті нейронів. Каннабідіол (КБД) і тетрагідроканнабінол (ТГК) запобігають окисному пошкодженню, спричиненому гідропероксидом краще, ніж інші антиоксиданти, у хімічній системі на культурах нейронів. Каннабідіол ефективніше захищає від нейротоксичності глутамату, ніж аскорбат або альфа-токоферол, що вказує на те, що він є потужним антиоксидантом (Меріленд, США, 1998). На

доклінічному рівні КБД та ТГК викликають нейропротекторну дію. При цьому нейропротекція не піддається впливу антагоніста каннабіноїдних рецепторів, що вказує на те, що вона від них не залежить. За аналізом доклінічних досліджень *in vivo*, КБД скасовував і запобігав розвитку когнітивного дефіциту у гризунів, а низькі дози ТГК покращили когнітивні функції у старіючих мишей. КБД і ТГК є корисними при лікуванні хвороби Альцгеймера, збільшуючи розчинність амілоїду A β 42 і агрегацію тау-білків. Важливо, що КБД та інші фітохімічні речовини, присутні в *Cannabis sativa*, взаємодіють один з одним у синергічний спосіб і мають більший терапевтичний потенціал при спільному введенні, а не окремо. КБД, на відміну від ТГК, не має психотропних властивостей, що також було підтверджено в нещодавньому дослідженні вчених кафедри психіатрії і психотерапії Гейдельбергського університету, де здорові добровольці не показали жодного впливу на емоційний стан, когнітивну продуктивність або увагу після прийому КБД (2020). У лабораторії клітинної і молекулярної регуляції Національного інституту психічного здоров'я Меріленд, США також довели, що сім днів лікування на мишачої моделі КБД залежно від дози послаблювало нейрозапалення хвороби Альцгеймера. Постійне лікування 20 мг/кг КБД також запобігало дефіциту навчання у фармакологічній мишачій моделі. Дослідження показують, що низькі дози ТГК можуть також покращити когнітивні функції. У людей з хворобою Альцгеймера ТГК покращує збільшення ваги та некогнітивні симптоми. В інших дослідженнях не виявили позитивного впливу ТГК на деменцію, хворобу Альцгеймера, але прийшли до висновку, що до 4,5 мг ТГК на день добре переносяться. Крім того, включення інших каннабіноїдів, зокрема КБД, у формулу може допомогти блокувати негативний вплив ТГК. КБД може протидіяти небажаним ефектам ТГК (наприклад, інтоксикації та седації), одночасно посилюючи знеболювальні та протиблювотні властивості. Комбінація ТГК та інших каннабіноїдів, може призвести до кращих терапевтичних результатів і менших побічних ефектів, ніж лікування очищеними ізолятами каннабіноїдів. На сьогоднішній день єдиною хімічною модифікацією ТГК, яка досягла статусу схваленого препарату Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA), є набілон під назвою «Cesamet» для лікування нудоти та блювоти, пов'язаних з хіміотерапією раку. Було проведено лише кілька клінічних випробувань для оцінки використання ТГК (дронабінол і набілон) або КБД. Наприклад, набілон, синтетичний каннабіноїд, який наразі застосовують для лікування нудоти та блювання, пов'язаних із хіміотерапією, був визнаний ефективним у зменшенні симптомів збудження та агресії у пацієнтів з ХА, але має побічні ефекти: седація, зниження когнітивних функцій.

Висновки.

1. Каннабідіол і тетрагідроканнабінол, що містяться в *Cannabis sativa* L. є корисними при лікуванні хвороби Альцгеймера, збільшуючи розчинність β -амілоїдів і тау-білків.

2. Стратегії комбінованого лікування з кількома канабіноїдами є дійсними кандидатами на нову терапію хвороби Альцгеймера.
3. Дозування та вік пацієнта є вирішальними факторами, пов'язаними з багатогранними ефектами канабіноїдів.
4. Необхідні більш глибокі дослідження, щоб оцінити безпеку, фармакокінетику, фармакодинаміку та ефективність препаратів на основі канабіноїдів для лікування хвороби Альцгеймера.

МОДУЛЯТОРИ АКТИВНОСТІ ПОТЕНЦІАЛКЕРОВАНИХ Na^+ КАНАЛІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ПРОТИБОЛЬОВІ АГЕНТИ

Кулик В.Б.^{1,2}, Єгорова О.В.², Ткаченко Ю.М.², Волкова Т.М.², Венгреньук А.В.², Максимюк О.П.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна

²Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна, e-mail: Kulyk@biph.kiev.ua

Наразі усі відомі знеболюючі засоби мають досить серйозні побічні ефекти, що призводить до певних обмежень у їх використанні в медичній практиці. Саме тому, пошук нових протибольових агентів є нагальною проблемою сучасної фармакології. Наукові джерела стверджують, що потенціалкеровані Na^+ іонні канали відіграють значну роль у розвитку та підтримці хронічного болю, вони забезпечують швидку деполяризацію плазматичної мембрани, беруть участь у генерації больового сигналу та ефективно блокуються тетродотоксином (ТТХ). Na^+ іонні канали експресуються у мембранах ноцицептивних нейронів дорсальних гангліїв і є відомими молекулярними мішенями фармакологічного впливу сучасних місцевих анестетиків. Дослідження впливу нових сполук на зазначені вище іонні канали сприятиме створенню перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів, котрі матимуть антиноцицептивний ефект.

Мета дослідження: скринінг нових синтетичних гетероциклічних сполук щодо їх інгібуючого впливу на потенціалкеровані Na^+ іонні канали сенсорних нейронів дорсальних гангліїв щурів.

Матеріал і методи дослідження. Нейрони дорсальних гангліїв щурів, синтетичні гетероциклічні сполуки; метод фіксації потенціалу на мембрані, реєстрація трансмембранних струмів, метод швидкої зміни розчину на поверхні клітини, культивування нейронів.

Результати дослідження. Після визначення потенційних сайтів зв'язування та аналізу результатів віртуального скринінгу хімічних сполук, було відібрано 43 сполуки – потенційні інгібітори Na^+ іонних каналів сенсорних нейронів. Було створено модель взаємодії іонного каналу та досліджуваних гетероциклічних сполук на поверхні мембрани. Будову сполук підтверджено методами ядерного магнітного резонансу на протонах, а

також хроматомаспектрометрією. З використанням сучасних електрофізіологічних методик, було проведено скринінг активності синтезованих сполук (43 молекули) по відношенню до Na^+ іонних каналів у концентрації 100 мкМ. Об'єктом досліджень була первинна культура сенсорних нейронів дорсальних гангліїв, оскільки в умовах цієї культури зберігається нативна цілісність клітин та їх фізіологічна активність. Крім того, присутній прямий доступ до позаклітинного простору, що дозволяє, з одного боку, легко контролювати умови життєдіяльності, а з іншого – надає можливість прямого впливу на тканину хімічними речовинами потрібної концентрації.

Висновки.

За результатами досліджень було встановлено, що сполуки Z116802612, Z12222865, Z26449000101, Z2826002908 проявляли помірну пригнічуючу дію (25-50%) відносно потенціалкерованих Na^+ іонних каналів у концентрації 100 мкМ/л та є найбільш активними сполуками дослідженого ряду. Подальші дослідження і можлива оптимізація структури цих молекул сприятиме формуванню прототипу нового класу модуляторів активності Na^+ каналів з метою створення протибольових агентів.

ВПЛИВ СУСПЕНЗІЇ ПОРОШКОПОДІБНОГО МІЦЕЛІЮ ГРИБА *GANODERMA LUCIDUM* НА ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Петрин Т.С., Нагалєвська М.Р., Сибірна Н.О.

Львівський національний університет імені Івана Франка, м. Львів, Україна

Метаболічний синдром (МС) – це патологічний стан, який характеризується абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією. На сьогодні існує потреба в пошуку ефективних препаратів для профілактики та терапії цієї патології. Перспективним у цьому плані є використання лікарського гриба роду *Basidiomycete G. lucidum*. Тритерпени та полісахариди ізольовані з *G. lucidum* інгібують диференціацію адипоцитів, а також володіють гіпоглікемічним та гіполіпідемічним ефектами. Проте, залишається нез'ясованим вплив цього гриба на ліпідний профіль плазми крові за експериментального МС. З огляду на це, **метою роботи** було дослідити вплив міцелію гриба *G. lucidum* на показники ліпідограма за вуглеводіндукованого метаболічного синдрому.

Матеріали та методи дослідження. В експериментальних дослідженнях використовували такі групи тварин: 1) контрольні тварини; 2) контрольні тварини, яким протягом 7 діб ($\text{K}+\text{G}^7$) та 14 діб ($\text{K}+\text{G}^{14}$) вводили суспензію міцелію *G. lucidum*; 3) тварини з експериментальним МС (MetS); 4) тварини з МС, яким протягом 7 діб ($\text{MetS} +\text{G}^7$) та 14 діб ($\text{MetS} +\text{G}^{14}$) вводили *G. lucidum*. Ліпідний профіль (ліпопротеїни низької щільності (LDL),

ліпопротеїни високої щільності (HDL), тригліцериди та холестерол) аналізували за допомогою наборів "Філісіт-Діагностика".

Результати. Введення *G. lucidum* тваринам з МС протягом 7 діб та 14 діб зумовлювало зниження концентрації тригліцеридів на 17,8 та 44,8%, відповідно. Концентрація холестеролу зменшилась на 10,7 (MetS+G⁷) та 21,3% (MetS+G¹⁴). Також спостерігається зниження концентрації LDL на 14,8 (MetS +G⁷) та 28,4% (MetS +G¹⁴), на фоні зростання концентрації HDL на 11,9 (MetS +G⁷) та 21,5% (MetS +G¹⁴), у порівнянні з MetS.

Висновки. Встановлені зміни ліпідного профілю у тварин з МС за введення *G. lucidum* вказують на доцільність використання біологічно активних речовин з цього гриба для корекції та лікування дисліпідемії, що супроводжує розвиток МС.

ВПЛИВ ПОХІДНИХ БЕНЗОФУРАНУ НА ПРОЯВИ СУДОМ У ЩУРІВ

Остренко В.О.¹, Кулик В.Б.^{1,2}

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, Київ, Україна, e-mail: viktoriaostrenko14@gmail.com

²Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна, e-mail: Kulyk@biph.kiev.ua

Актуальність дослідження. Близько 20-30% хворих на епілепсію мають судоми, що є стійкими до сучасних терапевтичних засобів. Тому розробка та дослідження нових протиепілептичних сполук є актуальною проблемою для науковців у всьому світі.

Мета дослідження. Вивчення впливу сполук БНФ-118 – (О-(3,4-дихлорбензоіл)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагідродибензо[b,d]фуран-1(2H)-он), БНФ 114 – (О-(4-цинамоіл)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагідродибензо[b,d]фуран-1(2H)-он) та БНФ-221 – (О-(4-хлорбензоіл)оксим 3,4,6,7,8,9-гексагідродибензо[b,d]фуран-1(2H)-он) на судомні прояви у щурів, спричинені введенням підпорогових доз пентилентразолу на 30 добу після моделювання ішемічного пошкодження.

Результати дослідження. У контрольній групі щурів у відповідь на внутрішньочеревне введення пентилентразолу (35 мг/кг) відзначали розвиток генералізованих клонічних судом у середньому через 1015 секунд. Сполука БНФ-221 при внутрішньочеревному введенні (10 мг/кг, однократно/7 днів) значно відстрочила час настання перших судомних проявів (3500 секунд) порівняно з контрольною групою. При цьому відзначалася повна відсутність генералізованих клонічних судом протягом експерименту. Це свідчить про те, що сполука БНФ-221 сприяє суттєвому пригніченню розвитку генералізованих клонічних судом у тварин, спровокованих пентилентразолом, після перенесеного пошкодження, сприяючи нормалізації судомного порогу в період постішемії.

При внутрішньочеревному введенні сполук БНФ-114 (10 мг/кг, однократно/7 днів) та БНФ-118 (10 мг/кг, однократно/ 7 днів) не було помічено значної зміни часу розвитку генералізованих клонічних судом порівнюючи з контрольною групою, що становило 1106 секунд та 1089 секунд відповідно. Таким чином, БНФ-114 та БНФ-118 не проявляли пригнічуючого ефекту на розвиток клонічних судом у тварин після моделювання епілептичних нападів та перенесеного ішемічного пошкодження.

Висновки. З використанням стандартної моделі епілепсії протестовано декілька сполук, що є похідними бензофурану: сполуки БНФ-114 та БНФ-118 не проявляли протисудомної дії, а сполука БНФ-221 достовірно пригнічувала епілептогенез у тварин. Це може вказувати на те, що сполука БНФ-221 володіє значним антиепілептичним потенціалом та потребує подальших фармакологічних досліджень з метою створення новітніх протисудомних лікарських засобів.

Section 4 Active anti-aging ingredients for the food and cosmetic industry.

EXTRACT OF *MALVA SYLVESTRIS* L. AS AN ANTI-AGING AGENT

Kulakivska A., Konechna R.

Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology,
e-mail: anastasiia.kulakivska.bt.2020@lpnu.ua

The causes of aging have been a concern for many years, and a new branch of biotechnology and pharmacy, biogerontology, aims to reduce aging and related diseases. One reason for aging is the increase in reactive oxygen species (ROS), which damages DNA, peroxidates lipids, and oxidative proteins.

Plants contain high levels of antioxidants that can balance ROS levels and prevent scavenging and cell death. *Malva sylvestris* L. (common mallow) has high phenolic and flavonoid contents and is capable of preventing oxidation. Furthermore, the mallow aqueous fraction had anti-inflammatory effects.

Purpose of this study: summarize the data on the application of the antioxidant and anti-inflammatory properties of *Malva sylvestris* L.

Material and methods. Electronic articles about gerontology and the use of *Malva sylvestris* L. on curing and preventing illness caused by ROS.

Result of study. There are many theories explaining aging, one of which is free radical damaging theory. The main idea behind this theory is that reactive oxygen species (ROS), a byproduct of oxidative phosphorylation in mitochondria, damages DNA, lipids, and proteins.

Another damaging theory is the “Inflamm-Aging” Theory, which suggests that aging is caused by ongoing low-level sterile inflammatory processes. For example: illness like Alzheimer, Parkinson, arteriosclerosis, arthritis, multiple sclerosis, osteoporosis and diabetes type II are associated with inflammation.

Malva sylvestris L. – plant of the *Malvaceae* family, that has antioxidant (rutin, gallic, catechic, epicatechic and vanillic acids, and coumarin, quercetin, kaempferol and luteolin) and anti-inflammation properties (malvidin 3-glucoside).

Alzheimer’s disease and other dementias cause nearly 2 million deaths and are the 7th in leading to death according to WHO data. Dysfunction of CNS (central nervous system) and neuron apoptosis begin with sustained activation of glial cells that directly damage the surrounding neurons by creating inflammatory stress (TNF- α , IL-1 β , and IL-6) and oxidative stress (nitric oxide and reactive oxygen species).

In an experiment, Chinese scientists from Xuzhou Hospital discovered that the ethanolic extract of mallow (containing abundant flavonoids) can alleviate astrogliosis and inflammatory stress in LPS-induced depression-like mice.

Various behavioral tests were conducted on mice (from control group or with LPS-induced depression or with treatment of MS extract or control vehicle

group), such as the open field test, Morris water maze, elevated plus-maze, rotarod test, and MS extract reversed the function lesion of the brain after the 6th day of treatment and improved the motor coordination ability. The study of brain tissue showed that the extract of *Malva sylvestris* L. reduce neuron apoptosis both in the cortex and hippocampus. The result of ELISA test on cytokines: the expression of the anti-inflammatory factor IL-4 promoted, and reversed the elevated inflammatory factors IL-1 β /6 and TNF- α level in the brain tissue of LPS-induced depression-like rats. This finding could potentially have significant implications in the treatment of these conditions for human.

Ischemic heart disease (IHD) takes the first place in the WHO scale of the most common root of global death and is responsible for 16% of the world total death. IHD is a cardiovascular disease that develops due to several factors, with increasing levels of reactive oxygen species (ROS) being the most damaging. Although organisms naturally produce superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx), their actions are often insufficient. However, NO (nitric oxide) has been suggested to balance the homeostasis of mitochondrial Ca²⁺ and protect tissues from damage caused by IHD. Additionally, Interleukin (IL)-10 possesses anti-inflammatory and anti-atherogenic properties.

Chinese researcher from Qingdao and Jinin universities investigating the influence of ethanolic extract of *Malva sylvestris* L. as prevention of IHD in white mice. Mallow in general include coumarins and anthocyanins that can protect tissue injury that occurs during myocardial ischemia.

All mice were sorted into 4 groups: the control group, the MI/R group; and the MS 250/500-treated groups, who received 250 and 500 mg/kg MS intragastrically for 15 days. MS extract significantly dropped the level of ST-segment (electrocardiogram measurement), and concentration in serum of AST, LDH, and CK-MB in compared to the dose. Also, the amount of NO in plasma, SOD, LPO, and CAT in myocardial tissues is increased in a dose-depend manner. MS effect on inflammatory cytokines: decreased the levels of IL-1 β , IL-6, and TNF- α and increased the level of IL-10.

This study confirms the effectiveness of mallow extract on IHD in mice and suggest that it may be promising option for clinical studies.

Conclusion:

1. There are so many theories about the reasons for aging. This study analyzed the influence of reactive oxygen species and inflammation that lead to some diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, arteriosclerosis, arthritis, multiple sclerosis, osteoporosis, and diabetes type II.
2. CNS dysfunction can be eased by *Malva sylvestris* L. flavonoids reduce tissue apoptosis in the brain and decreasing the concentration of elevated pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β /6 and TNF- α in both the cortex and hippocampus. In addition to this, they also increasing the concentration of the anti-inflammatory cytokine IL-4.
3. Common mallow extract can be used as prophylaxis for ischemic heart disease: it reduces the level of ST in the heart's electrical activity, and serum biochemical

parameters and rise the concentration of NO and SOD, LPO, CAT. Furthermore, it has been found to increase cytokines IL-10 level.

4. So, the experiment mentioned earlier has promising application good application for the treatment of illness in mice and may be used in a clinical trial.

ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ РОСЛИННИХ КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ З НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЮ ТА ГІПОТЕНЗИВНОЮ ДІЄЮ

Малоштан Л.М., Грубник І.М., Яковлева Л.В., Чорна О.В., Юдіна Ю.В., Великий Д.Л., Демченко І.І.

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», ННМІ, кафедра загальної фармації, м. Харків, Україна, e-mail: lnm004@gmail.com

Одним із важливих факторів в патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) є оксидативний стрес, який виникає під час тривалого надмірного психоемоційного напруження. Оксиданти, а саме активні форми кисню (АФК) відіграють ключову роль в молекулярних механізмах розвитку хвороби. В тканинах відбувається накопичення вільних радикалів (ВР), які потенціюють перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран різних клітин, особливо нейронів. Тривала активація ПОЛ призводить до накопичення кінцевих токсичних продуктів (ВР, жирних кислот (ЖК), альдегідів, кетонів тощо). До того ж у центральній нервовій системі (ЦНС) відбувається зміна чутливості нейронів до нейромедіаторів. Це, в свою чергу, призводить до формування збудження в корі головного мозку та до стійкого порушення механізмів регуляції артеріального тиску (АТ). Зупинити накопичення токсичних продуктів можуть антиоксиданти. До останніх відносяться речовини рослинного походження, флавоноїди, які забезпечують широкий спектр фармакологічної дії.

Мета дослідження: створення дієтичної добавки на основі рослинної сировини, що включає флавоноїди та вітамінний комплекс, які здатні покращувати роботу ЦНС.

Матеріали і методи досліджень. В роботі використані методи системного підходу та аналізу для створення ефективного засобу шляхом вивчення даних наукової літератури щодо ефективності біологічно активних речовин (БАР) в якості антиоксидантних, гіпотензивних та нейропротекторних компонентів дієтичних добавок.

Результати досліджень. З літературних джерел відомо, що екстракт шлемника байкальського (ШБ) зменшує збудливість ЦНС, зменшує напругу при психічній та фізичній втомі. Виявляє гіпотензивні властивості за рахунок седативного, вазодилаторного та спазмолітичного ефектів. Також

відомо, що для екстракта ШБ характерна холінолітична дія та він є антагоністом ацетилхоліна і може гальмувати збудження в симпатичних гангліях нервової системи.

Цілющі властивості ШБ обумовлені наявністю флавоноїдів: байкаліну, байкалеїну, вогонину та інш. БАР, які гальмують ПОЛ, виявляють нейропротекторні, антиоксидантні, анксиолітичні ефекти. Ці речовини мають спорідненість до бензодіазепінових ГАМК-ергічних рецепторів.

До об'єкта нашого дослідження, дієтичної добавки, окрім екстракту ШБ включений також комплекс вітаміну Р, який є біокомплексом флавоноїдів: рутину, кверцетину, фізетину, кемпферолу, рабініну та ін. Рутин використовується для покращення кровообігу. Вважається, що рутин може сприяти зміцненню стінок судин-артерій та капілярів. Здорові судини значно покращують самопочуття людини за рахунок налагодження кровообігу до всіх органів та мозку. Формула рутину схожа на інші форми фенольних сполук, він містить глікозид флавонолу кверцетину, який сполучений із дисахаридом рутинозою. Найчастіше його рекомендують приймати у комплексі з аскорбіновою кислотою. Разом вони активно протидіють розвитку запалення, приймають участь в окисно-відновлювальних процесах Фізетин, як і інші флавоноїди, має багато корисних властивостей. Це активний антиоксидант, здатний захищати клітини мозку від ушкоджень за рахунок підвищення рівню глутатіону у клітинах мозку.

Також є дані відносно того, що фізетин покращує систему міжнейронних зв'язків та сигнальних шляхів, пов'язаних з функцією довготривалої пам'яті. Він допомагає клітинам мозку виробляти білки, які мають вирішальну роль для структури та функціонування клітин мозку. Разом з іншими флавоноїдами (кверцетин) фізетин знижує рівень маркерів запалення в синаптичних гангліях.

Висновки.

1. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що флавоноїди виявляють нейропротекторні, антиоксидантні, гіпотензивні, анксиолітичні, седативні та мембраностабілізуючі властивості.
2. Це дає змогу для перспективи створення дієтичної добавки на основі ШБ та вітамінного комплексу для покращення роботи мозку під час емоційного збудження та тривалого психоемоційного стану.

БІОТЕХНОЛОГІЇ ANTI-AGING НУТРИЄНТІВ

Корочева А.О., Литвинов Г.С.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», факультет біотехнології і біотехніки, кафедра промислової біотехнології та біофармації, e-mail: prombtkpi@gmail.com

У сучасних економічних умовах забезпечення основних проблем людини актуалізувалося питання запобігання біологічного старіння та досягнення активного довголіття. Створився окремий науково-практичний напрям – anti-aging. Наразі у цій сфері досліджуються та пропонуються різноманітні профілактично-терапевтичні підходи. Медичний anti-aging включає у себе діагностику, профілактику та лікування захворювань, які супроводжують вікове старіння. У науковому контексті зусилля зосереджено на пошуку ефективних стратегій запобігання старінню та методів лікування супровідних хвороб. У цьому сенсі anti-aging стратегії включають у себе розроблення комплексних підходів, спрямованих на усі аспекти життєдіяльності людини, зокрема її харчування. У дослідження та запровадження anti-aging підходів вагомим може стати внесок біотехнологічних інновацій, спрямованих на пошук ефективних методів отримання сполук з антивіковою дією.

Мета дослідження: мета-аналіз наявних наукових публікацій, що стосуються біохімічних компонентів харчування людини, які запобігають старінню, та огляд біотехнологій для отримання anti-aging нутрієнтів.

Матеріали і методи дослідження. Для мета-аналізу було використано джерела наукової літератури – тематичні публікації, які знаходяться у вільному доступі у базах даних PubMed та PubMed Central, опубліковані у провідних фахових журналах переважно протягом останніх 5 років.

Аналіз літератури здійснювався шляхом пошуку наявних публікацій про дослідження, що підтверджували anti-aging властивості окремих груп біомолекул. Проаналізовано традиційні та перспективні біотехнології для отримання anti-aging нутрієнтів.

Результати дослідження. У науковій літературі до anti-aging нутрієнтів відносять такі компоненти харчування атомного, молекулярного та клітинного рівнів складності: біосумісні атоми (мікроелементи); амінокислоти; вуглеводи; жирні кислоти; вітаміни; пробіотики.

Anti-aging полісахариди. Опубліковано низку досліджень, в яких продемонструвано наявність у полісахаридів, отриманих з природних джерел, широкого спектру фармакологічних ефектів, зокрема протизапальної, антиоксидантної, імуномодулюючої дії. Виявлено, що полісахариди є перспективними для терапевтичного застосування через свою низьку токсичність. Хоча полісахаридні препарати проти старіння на ринку наразі не представлені, певна сукупність публікацій присвячена окремим сполукам вуглеводної природи з anti-aging властивостями. Так,

антивіковий потенціал притаманний полісахариду дягеля китайського (*Angelica sinensis*) та полісахариду астрагалу (р. *Astragalus*), а також полісахаридам з коренів *Polygala tenuifolia*. Антивіковим ефектом володіють також гетерополісахарид фукоїдан, виділений із ряду морських водоростей, кислотні екстраговані полісахариди *Agaricus bisporus*, полісахариди з *Lycium barbarum*, *Coptis chinensis*, *Bletilla striata*, *Rehmannia glutinosa*; полісахариди, отримані з коренів *Lilium davidii* var. *unicolor* Cotton. Полісахаридні сполуки з anti-aging ефектом отримувались шляхом безпосередньої екстракції із природних джерел (рослин або грибів). Біотехнології масового виробництва anti-aging полісахаридів знаходяться у стадії розроблення.

Anti-aging амінокислоти. Серед амінокислот, метаболізм яких впливає на процеси старіння, основними є гліцин, треонін та серин. Дієта з обмеженим вмістом метіоніну демонструвала позитивний вплив на модельні організми, продовжуючи тривалість їхнього життя. Із зазначених амінокислот треонін і метіонін відносяться до ряду незамінних, тобто не синтезуються в людському організмі та повинні надходити разом із продуктами харчування або харчовими добавками. Найпоширенішим біотехнологічним методом отримання L-треоніну є ферментація із застосуванням *Escherichia coli* в якості продуцента. Перспективними продуцентами метіоніну є *E. coli* та *Corynebacterium glutamicum*, хоча біотехнологія отримання L-метіоніну наразі знаходиться на стадії удосконалення і не є широко застосовуваною.

Anti-aging вітаміни. До anti-aging вітамінів низка публікацій відносить водорозчинні вітаміни групи В, вітамін С, жиророзчинні вітаміни А та його похідні, Е, D, К. Вітамін В₁₂ (ціанкобаламін) покращує когнітивні функції мозку, а вітамін С виконує антиоксидантну функцію. Жиророзчинні вітаміни виступають в ролі антиоксидантів, знижуючи окисний стрес у клітині. Усі вітаміни отримують із застосуванням біотехнологій. Так, найпоширенішою практикою отримання вітаміну С (аскорбінової кислоти) є хімічний синтез, однак однією із стадій процесу є трансформація D-сорбіту в L-сорбозу із застосуванням бактерій роду *Gluconobacter*. Біотехнологічне отримання ціанкобаламіну передбачає ферментацію із застосуванням бактерій *Pseudomonas denitrificans*, *Propionibacterium freudenreichii* або *P. shermanii* або метаногенних бактерій в якості продуцентів.

Anti-aging жирні кислоти. Поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) є ключовими нутрієнтами, що запобігають порушенням метаболізму, пов'язаним із старінням. Встановлено, що омега-3 ПНЖК здатні до модуляції агрегації тромбоцитів, гіпертензії та захисту від сильної деменції. Омега-6 ПНЖК беруть участь в регуляції артеріального тиску, запальних процесів і регенерації. Лінолева та альфа-ліноленова кислоти називаються незамінними жирними кислотами, що мають надходити із продуктами харчування. Мікроскопічними продуцентами ПНЖК, перспективними для застосування у біотехнології, є гамма-протеобактерії, пов'язані з родами *Moritella*, *Photobacteria*, *Shewanella*, *Colwellia*,

Psychromonas і *Vibrio*. Однак наразі основними джерелами ПНЖК вважаються макропродукти харчування – насіння, риба, горіхи тощо.

Anti-aging мікроелементи. Досліджено, що цинк, мідь та селен чинять значний вплив на структури та функції клітинних мембран, їхню чутливість до окислювального пошкодження, а також процеси метаболізму окремих вітамінів. Мідь стимулює дозрівання колагену шкіри. Селенопротеїни сприяють зменшенню запалень, пошкоджень ДНК та впливають на теломери, чинячи антивіковий ефект. Найкраще зазначені елементи засвоюються у зв'язаній формі. Так, цинк найкраще засвоюється у хелатованій формі або у формі солей органічних кислот (цитрат, ацетат, гліцерат тощо). Найкраще засвоюваною формою міді вважається бісгліцинат, а селену – селенометіонін. Для отримання біодоступних форм мікроелементів використовується хімічний синтез із неорганічних сполук з додаванням органічних або амінокислот, вироблених біотехнологічним шляхом. Значних успіхів досягнуто у використанні атомів магнію, функціоналізованих L-треоніном, для профілактики і лікування негативних наслідків нейропсихічних хвороб, зокрема Альцгеймера і Паркінсона.

Клітинні anti-aging біотехнології. У літературі дискутуються перспективи та методики застосування біотехнологічно отриманих пробіотичних препаратів. Визнається можливий позитивний вплив пробіотиків на прояви процесів старіння. У цьому напрямі встановлено, що мікробіоти людей молодого та похилого віку відрізняються за своїм складом. Властивості кишкової мікрофлори і її вплив на процеси метаболізму і функціонування організму можуть відігравати значну роль у запобіганні старінню. Серед типових пробіотичних препаратів, виготовлюваних біотехнологічним шляхом, перспективними для anti-aging вважаються такі, що містять представників нормальної мікрофлори – ентерококи, лактобактерії та біфідобактерії.

Актуальними проблемами для дослідження і розв'язання у сфері anti-aging нутрієнтів є: клінічні випробування; нормативно-правове регулювання; персоналізація впровадження; менеджмент ризиків; контроль якості та безпеки; інвестиційно-економічна політика; екологія виробництв; широке впровадження та удосконалення ефективних технологій, включаючи модернізацію обладнання та пошук вискоефективних продуцентів цільових сполук.

Висновки.

1. Ефективною стратегією в галузі anti-aging є застосування біотехнологій для отримання персоналізованих нутрієнтів, зокрема органічних сполук, що належать до класів амінокислот, вуглеводів, жирних кислот, вітамінів, біосумісних форм атомів, а також пробіотиків.
2. На сьогодні зазначені сполуки отримуються біотехнологічним шляхом для медичних і харчових потреб. Для більшості із них існують усталені біотехнологічні протоколи (більшість амінокислот, вітаміни); для інших біотехнологічні методи є перспективними, знаходяться на стадії розроблення або впровадження.

3. У широкому запровадженні біотехнологій для вирішення anti-aging проблем актуальними є наукові дослідження, клінічні випробовування, а також цільові модифікації та удосконалення відповідних виробничих процесів.

ЗАСТОСУВАННЯ ДРІЖДЖІВ В КОСМЕТОЛОГІЇ

Чорний В.В., Хом`як С.В.

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

В останні десятиліття на планеті суттєво збільшується відсоток людей літнього віку. Відповідно збільшується потреба в дешевих і якісних косметичних засобах. Більшість косметичних засобів, які представлені на ринку, є сумішшю хімічних сполук та інгредієнтів природного походження. **Мета дослідження:** аналіз ринку косметичних засобів на основі пивних дріжджів.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалами дослідження є наукові статті, посібники та Інтернет-джерела, в яких міститься інформація про застосування пивних дріжджів в косметології. Методи дослідження: аналітичний, науково-інформаційний пошук.

Результати дослідження. Пивні дріжджі представлені на ринку косметичних засобів в вигляді таблеток – висушеного автолізу пивних дріжджів. Крім того в препарат вносять комплекс вітамінів та мінералів синтетичного походження. Таблетки як косметичний засіб проявляють загальну дію, а не місцеву, а це ускладнює догляд за шкірою. В той же час маски для обличчя проявляють кращий місцевий ефект, зволожують шкіру та очищають пори. Відомо, що дріжджі застосовуються в народній медицині у вигляді масок. Маски роблять, змішуючи дріжджі з водою, молоком, або рослинними оліями. Перспективним є застосування в косметології дріжджів, в яких збільшений вміст вітамінів та мінералів. Це в свою чергу збільшить ефективність такого препарату. Пропонований косметичний засіб це автолізат пивних дріжджів, які посилено продукують корисні речовини. Висушений автолізат перед використанням необхідно буде розчинити. Такий продукт є повністю природного походження та буде мати невелику собівартість. Для створення даного препарату пропонується штамми *S. cerevisiae* NCYC 388, NRRL Y-12632, ATCC 7754, CBS 1385 та *S. boulardii* через високий вміст вітамінів, зокрема пантенолу, нікотинової кислоти та біотину, що покращують регенерацію клітин епідермісу та зміцнюють тканини. *S. boulardii* це пробіотичні та біотерапевтичні дріжджі з високим вмістом тіаміну, рибофлавіну, ніацину, піридоксину, фолієвої кислоти, пантотенової кислоти, біотину та кобаламіну.

Висновки.

1. Проаналізовано ринок косметичних засобів на наявність подібних продуктів з використанням пивних дріжджів.
2. Запропоновано новий перспективний косметичний засіб та обрано найбільш ефективний штам пивних дріжджів.

СУРФАКТИН ЯК АКТИВНИЙ КОМПОНЕНТ ANTI-AGE КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Боярський Р.В., Заярнюк Н.Л.

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

Перспективними допоміжними речовинами у виробництві фармацевтичних препаратів та косметичних виробів є мікробні біосурфактанти. До таких речовин відноситься сурфактин. Він може виконувати різні функції як допоміжна речовина, але разом з тим він також може бути і діючою речовиною в засобах anti-age косметики.

Мета дослідження: проаналізувати функції сурфактину у anti-age косметичних засобах, склад композицій, що містять сурфактин та вибрати оптимальні інгредієнти.

Матеріали і методи дослідження. У роботі застосовувався для аналізу наукових публікацій бібліометричний метод, для порівняння наведених даних – мета аналіз, для оцінки отриманих зразків застосовувався органолептичний контроль, стандартні методики визначення фізико-хімічних показників. Для отримання зразків використовувався натрію сурфактин косметичного призначення (Хебей, Китай), його композиції із допоміжними речовинами.

Результати дослідження. Сурфактин є потужною поверхнево активною речовиною. Виявлено, що він має антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову, гемолітичну, антимікоплазматичну активність, покращує проникність мембран різного типу та має пороутворювальний ефект, однак має недолік: неспецифічну цитотоксичність при концентраціях від 40 мкМ до 60 мкМ. Сурфактин може використовуватись як піноутворювач, емульгатор, засіб для зволоження та очищення, для запобігання фотостарінню, anti-age засіб, який бореться зі зморшками, є агентом «проникнення в шкіру», пригнічує транспортування ліпідів і може бути корисним для лікування целюліту. Косметичні anti-age композиції містять: спирти (напр. бутандіол, гліцерин, стеариловий спирт, пропіленгліколь), естери (напр. моностеарат гліцерину, ізопропілміристат), складні полісахариди (напр. камеді), олії (напр. арганова, авокадо, зародків пшениці) та вітаміни А, В₆, С, Е, F, К. До того ж вони мають широкий спектр

дії проти бактерій і грибків, що сприяє їх збереженню. Були зроблені зразки засобів, найкращі властивості були у зразків із застосуванням гліцерину, ксантанової камеді та альгінату натрію як допоміжних речовин.

Висновки.

1. Проаналізовано наукові публікації та патенти щодо застосування сурфактину в anti-age косметичних засобах.
2. Здійснено вибір перспективних косметичних композицій.
3. Одержано зразки, проведено оцінювання їх органолептичних показників та фізико-хімічних властивостей, тривають їх подальші дослідження.

- The scientific research was conducted as part of the implementation of the international educational project Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH "Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with European priorities.

ANTI-SKIN-AGING ЕФЕКТ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ ПОТЕНЦІАЛ ЯК ЕФЕКТИВНИХ КОСМЕЦЕВТИЧНИХ КОМПОНЕНТІВ

Ошиток Д. В., Крвавич А.С.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: daria.oshytok.bt.2021@lpnu.ua

З розвитком фармацевтичної та косметичної промисловості в розробці нових засобів все більше до уваги беруться внутрішні ресурси нашого організму, а в науковій спільноті звучать слова «мікробіом», «пробіотики», «біосумісність». Велика кількість засобів на основі звичних для людини мікроорганізмів та їх метаболітів вже використовуються для зволоження шкіри, надання їй пружності та здорового блиску, наразі ведуться розробки засобів, що завдяки власній мікробіоті організму людини володіють природним Anti-Skin-Aging ефектом.

Мета дослідження: збір та аналіз останніх даних щодо антивікового впливу на шкіру пробіотиків та їх метаболітів для подальшої роботи над розробкою ефективного біосумісного космецевтичного препарату.

Матеріали і методи дослідження. Було проведено літературний огляд з використанням таких інтернет-ресурсів: Google Scholar, База патентів України, PubMed, ScienceDirect, ResearchGate.

Результати дослідження. Старіння шкіри, природний і неминучий процес, спричинений структурними та функціональними змінами в клітинах дерми, зумовленими внутрішніми та зовнішніми факторами. Забруднення, УФ-випромінювання, незбалансоване харчування та інші фактори прискорюють появу ознак старіння: ранньої появи зморшок, темних плям і втрати еластичності. У той час як природньо постаріла шкіра має тонкий, атрофічний, дрібнозморшкуватий і сухий епідерміс, передчасно

фотостаріюча шкіра має потовщений епідерміс, неоднорідне забарвлення, глибокі зморшки, в'ялість, тьмяність і шорсткість. Зменшення позаклітинного матриксу (ПКМ), особливо вмісту в ньому колагену, є загальною ознакою старіння шкіри. Антивікова активність пробіотиків та їх метаболітів все більше вивчається в останніх дослідженнях. Нормальна шкіра, як правило, має кислий рН, що допомагає запобігти росту патогенних бактерій, пригнічує активність протеази і допомагає підтримувати вологість шкіри. З віком рН підвищується, стимулюючи активність протеази, що призводить до деградації ПКМ. Деякі пробіотики виробляють кислі метаболіти, такі як молочна кислота, які можуть підтримувати кисле середовище шкіри, а також покращувати її тонус. Місцеве застосування пробіотиків показало багатообіцяючі результати в лікуванні деяких запальних захворювань шкіри, таких як екзема, а також у терапії ран і раку шкіри завдяки їхньому позитивному впливу на мікрофлору шкіри. Зокрема, лактоспорин, що виробляється пробіотичним штамом *B. coagulans* (*W. coagulans*) МТСС5856 показав себе як дієвий засіб у зменшенні зморшок та інших проявів старіння шкіри під час клінічних досліджень. Завдяки термостійкості і здатності зберігати активність в кислому середовищі, лактоспорин є зручним та ефективним інгредієнтом для використання у косметичних засобах. Показано, що даний компонент не лише здатен зменшувати зморшки, але і має антиоксидантну дію, що сприяє захисту шкіри від ультрафіолетового випромінювання та інших шкідливих факторів.

Висновки.

Мікроорганізми природно виробляють біологічно активні речовини, відомі як позаклітинні метаболіти, які можуть стати корисними для покращення здоров'я шкіри. Зокрема, одним з таких метаболітів є лактоспорин, який виявився багатообіцяючим інгредієнтом для косметичної індустрії. Незважаючи на усі зібрані наразі дані, важливо продовжувати дослідження для отримання більш глибокого розуміння властивостей лактоспорину та його можливого впливу на структуру та здоров'я шкіри. В майбутньому, цей метаболіт може стати важливим компонентом косметичних продуктів для покращення стану шкіри та боротьби зі старінням.

Section 5 Ecological, marketing and economic aspects of the industrial production of drugs and cosmetics, functionalized foods for the elderly.

MARKETING ASPECTS OF PROVIDING FUNCTIONALIZED FOOD PRODUCTS FOR ELDERLY PEOPLE

Dmytriv A.Z., Chervetsova V.H., Hubrii Z.V., Shved O.V.

Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology, e-mail: zorianana.v.hubrii@lpnu.ua

Functionalized food products for the elderly are aimed at meeting the special needs and requirements of this population group. Elderly people may have certain physiological, dietary and nutritional restrictions, and require special products to ensure optimal health and living comfort. Also, functional foods must be tasty and attractive to consumers in order to stimulate appetite and improve their eating habits. Ease of opening a package for older people can be an important consideration when choosing a product. It is important to consider possible allergies and other aspects of product safety for this group of consumers.

Designers must take these factors into account when creating functional products that take into account the unique needs and requirements of older adults.

The purpose of the study: to analyze the presence of functionalized drinks for the elderly on the pharmaceutical market of Ukraine.

Research materials and methods. Experimental material, scientific articles, official Internet pages. The research used methods of marketing analysis, structural-functional, comparison method, generalization method and content analysis.

Research results. Elderly people may need special nutrition for various reasons, such as a decrease in muscle mass, deterioration of dental health, the development of osteoporosis, decreased appetite, digestive problems, and others.

Given the potential digestive issues in the elderly, functionalized foods can include easily digestible ingredients and help support healthy gastrointestinal function.

Various probiotic products for the elderly are available on the Ukrainian market. Here are some typical probiotic foods that can be found:

- probiotic yogurts and kefir: Many manufacturers offer yogurts and kefir that contain live cultures of probiotics. These foods may be useful for maintaining gastrointestinal health. Elderly people are able to improve the condition of diarrhea that occurs after taking antibiotics. Also, their use can improve the condition of irritable bowel syndrome.
- probiotic drinks (kombucha, narine, ayran): contain beneficial bacteria that help maintain a healthy intestinal microflora.
- probiotic soups and juices: some manufacturers include probiotics in soups and juices, which can be useful for varying probiotic intake.

- probiotic sachets, powders, capsules, tablets: pharmacies offer probiotic products that are specially designed to support health if there are certain medical problems or dietary restrictions.

- probiotic products for diabetics and lactose-free products: some manufacturers can create probiotic products that take into account dietary restrictions, such as low sugar content for diabetics, as well as allergic reactions to milk lactose.

The assortment and brands of probiotic products of manufacturers in Ukraine may change over time, so it is important to follow market updates and study the information on product packaging to confirm the presence of probiotics and their amount in a specific product.

It has been shown that the administration of probiotics has a beneficial effect on well-being, the state of intestinal microflora, and the immune status of the elderly. Regular consumption of probiotic products is believed to support a lifestyle aimed at longevity.

Studies show the promising use of probiotics for the prevention of osteoporosis. According to researchers from the University of Gothenburg, elderly people should take probiotics to preserve their bones. New evidence suggests that probiotic treatment may be an effective and safe way to prevent the onset of osteoporosis in older adults. With the help of computer tomography, the scientists assessed the levels of bone mass loss in the lower limbs at the beginning and at the end of the experiment. It was found that the women who took the probiotics lost half as much bone mass as the placebo control group.

We studied a probiotic that contained the bacteria *Limosilactobacillus reuteri*, preparations based on it have a wide spectrum of biological action and are widely used in the pharmaceutical, food and veterinary industries abroad, however, the Ukrainian production of probiotic supplements based on this species is not established, despite all the prospects of using this species in similar branches of the economy of Ukraine and the corresponding economic effect from the implementation of such production.

Conclusions.

The development of products with increased functionality intended for consumption by the elderly, which take into account their physiology and age and contribute to the reduction of the probability of age-related diseases, is a key aspect of solving the tasks of extending the active period of life of the aging population. This requires collaboration between medical professionals, nutritionists and technologists to achieve optimal results.

PROSPECTIVE DIRECTIONS OF DOMESTIC CANNABIS-BASED MEDICINES DEVELOPMENT

Pokotylo O.O.

I.Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, e-mail: pharmelena@ukr.net

It was approved changes to the list of narcotic drugs, psychotropic substances and precursors by the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated April 07, 2021 № 324. According to the resolution it was canceled a prohibition and settle a legalization for the substance of isolated cannabidiol (Table II, list 2). Circulation of such psychotropic substances as Dronabinol, Nabilon (synthetic cannabinoid that mimics the action of THC) and Nabiximols (standardized cannabis extract with the same content of THC and cannabidiol) is allowed only in the form of drugs or in the form of substances administered for the production (manufacture) of such drugs. The international experience suggests that a regulated market has more visible controls than it's under prohibition. Thereafter, this enables thousands Ukrainian patients (with drug-resistant forms of epilepsy, cancer, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, the most common neurodegenerative disorders, palliative patients, war veterans with post-traumatic stress disorder) to receive appropriate high quality medical care using cannabis-containing medicines.

Purpose of the work is to review the technological capacities, pharmacological advantages and economic expediency of Ukrainian cannabis-based medicines development for oral administration.

Materials and methods. The materials of periodicals, scientific reference literature and electronic publications were studied. The following methods were used during the study: content analysis of the professional sources of information and generalization it.

The results of the study. According to references data, *Cannabis sativa L.* is a highly profitable crop. Ukraine has a huge capacity for growing “medical cannabis” and the R&D base for formation necessary dosage forms. As it is known, raw *Cannabis sativa L.* contains of two main cannabinoids with pharmacotherapeutic action: delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is the principal psychoactive constituent; and cannabidiol is the most abundant nonpsychoactive phytocannabinoid and may represent a prototype for anti-inflammatory drug development for human pathologies. All over the world, different kinds of *Cannabis sativa L.* are used in three directions - industrial purposes (THC content is less than 0.08%), medical use (manufacture of medicines - THC content is less than 1%) and recreational purposes (for non-medical use - THC content is more than 1%). Although two cannabis-based remedies were legalized in Ukraine: Nabilone and Nabiximols (Sativex); their economic affordability is remained extremely low, because of their price - \$2055 (50 capsules) and \$640 oral spray (10 mL) respectively. So, it's one more obstacle for obtaining high quality health care for Ukrainian patients.

Conclusions. To sum, Ukrainian scientists have all capacities (legal, technological) for development domestic cannabis-based medicines for increasing economic affordability and quality of life and obtaining appropriate medical care.

MARKETING STRATEGY OF "OPEN PRODUCTION" OF MICROMANUFACTURERS FOR THE PRODUCTION OF COSMETICS PRODUCTS

Kotovych O.V., Stasevych M.V.

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

At the current stage of development, the Ukrainian economy is characterised by a high level of instability. The success and development of any enterprise depends on the sales market, which is why domestic craft producers (micro-manufacturers) of cosmetics are paying more and more attention not only to meeting the needs of their customers and their brand loyalty, but also to the formation of a marketing strategy as the main tool for conducting effective business in an ever-changing environment.

Objective of the study: studying the marketing aspects of craft manufacturers of cosmetics in the Ukrainian market.

Material and methods of research. The literature [1-5] on modern marketing strategies was investigated. The activities of 10 domestic craft manufacturers of cosmetics and their content on social networks Facebook, Instagram, TikTok and their official websites were analysed. Among the analysed manufacturers, 3 operate in their own laboratories, 3 - in the workshop, and 4 - in their own production facilities.

Results of the research. Most Ukrainian firms approach the choice of competitive strategy more spontaneously, according to circumstances, rather than as a strategic planning process. As a result, craft producers often change their strategic course, which leads to the inability to achieve high financial results and ensure further business development. The absence of planning and strategy development processes, including competitive strategy, in many Ukrainian craft cosmetics manufacturers leads to their non-competitiveness in the market and inevitable collapse in the future. Sooner or later, every developing company comes to a point where it is no longer satisfied with the characteristics of the domestic market, the political climate or economic conditions in the country.

For most craft cosmetics manufacturers, the market penetration strategy is aimed at maintaining the product's advantage over the competition, already gained through successful sales. The most effective way to strengthen a product's position is through "open production", but it can also involve increased advertising, lower prices, expanded distribution or product modifications. The strategy can be very successful when a cosmetic laboratory has technological or production advantages that allow it to increase its market share at the expense of competitors. Such strategies are usually quite costly because, in addition to investments in technology and production, they are accompanied by the use of low prices compared to competitors. The easiest way to run an "open production" cosmetics micro-manufacturer is to

generate an overarching principle of internet generation through social media. The consumer of a cosmetic product can see the conditions in which the cosmetic product is manufactured, see the company's staff and "know the manufacturer by sight", which helps to increase the level of trust on the part of a potential customer. The benefits of this strategy are obvious, as "open production" disciplines the manufacturer itself and contributes to the continuous improvement of production processes, compliance with applicable laws, and improvement of production conditions.

To create open production content, it is important to be strategic. Firstly, not to publish random content that is not crucial for the client, and secondly, the manufacturer seeks to benefit from new trends to make its brand highly visible in the market. According to HubSpot Research, "half of marketers use video, 47% use images, followed by 33% who publish blog articles, infographics (30%) and podcasts or other audio content (28%)." Of these, video has the highest ROI. It's even more important to invest in trends that have a high ROI, such as short-form video, influencer marketing, and social media DM.

But "open production" also carries a certain risk for the manufacturer, as in addition to the consumer, competitors may also observe its activities, adopting the concept of doing business, purchasing similar equipment, etc. Therefore, in order to pursue an open production strategy, it is necessary to take a responsible approach with a clear plan and understanding of what to show and within what limits.

Conclusions.

1. The majority of Ukrainian craft cosmetics manufacturers make competitive strategic decisions without using systematic strategic planning, which can lead to frequent changes in strategic direction and make it difficult to achieve financial success and sustainable business development. Lack of strategic planning also leads to non-competitiveness in the market and possible bankruptcy of these producers.

2. For craft cosmetics manufacturers, a market penetration strategy focused on maintaining product advantages can be successful, especially if they have technological or production advantages. "Open production" is an effective way to strengthen a product's position, but it requires high costs for advertising, price reduction and product modification.

3. Manufacturers should understand that «open production» strategy can increase consumer trust, but also lead to certain risks, such as competitors who may use the information obtained. Planning and a responsible approach to implementing this strategy is key to success and avoiding negative consequences.

References

1. Consumer Behavior : Building Marketing Strategy, David L. Mothersbaugh, Del I. Hawkins, Susan Bardi Kleiser, Amit Mookerjee, McGraw Hill 2022, 776p;
2. Digital Marketing: Strategy & Tactics, Jeremy Kagan, Siddharth Shekhar Singh, Wiley, Hoboken, 2021, 324p.

3. Digital Marketing Strategy: An Integrated Approach to Online Marketing, Simon Kingsnorth, Kogan Pag, London, 2019, 385p.
4. Innovative Marketing: 30 types of Marketing for Small & Medium Enterprises, Prateek Jain, Notion Press 2020, 252p.
5. Marketing & Strategy: The Secret Chapters B-Schools Don't Teach, Harjas Singh, Harjas Singh 2023, 47p.

RESEARCH OF THE MARKET OF ANTIVIRAL DRUGS IN UKRAINE: MARKETING ASPECT

Kopak N.A., Vasylyuk S.V.

Lviv Polytechnic National University, Institute of Chemistry and Chemical Technology, Department of Technology of Biologically Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, Ukraine

Viral infections pose a substantial challenge to public health and exert a considerable strain on healthcare systems globally [1].

Group J05 ATC is a specific subset under the Anatomical Therapeutic Chemicals (ATC) classification system, which belongs to direct-acting antiviral medicines used for the treatment of viral infections. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system is a well-established and universally accepted approach for categorizing medications according to their anatomical, therapeutic, and chemical properties [2]. The J05 category comprises pharmaceutical agents utilized for the treatment of viral diseases, including but not limited to hepatitis B and C, HIV/AIDS, and influenza.

Introduction: In the context of organizing data on product assortment, assessing the proportion of imported and domestic antiviral drugs for systemic use, evaluating the availability of these products in major pharmacy chains, comparing retail prices of similar drugs, and determining their socio-economic accessibility, a marketing research study is being conducted on the pharmaceutical market of Ukraine.

Objective. In the context of organizing data on product assortment, assessing the proportion of imported and domestic antiviral drugs for systemic use, evaluating the availability of these products in major pharmacy chains, comparing retail prices of similar drugs, and determining their socio-economic accessibility, a marketing research study is being conducted on the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials and methods. The study utilized data sourced from the State Register of Medicines of Ukraine to investigate the process of selecting antiviral drugs for systemic usage[3].

Obtained results. Based on the categorization provided by the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) system, it can be observed that J05 antiviral

medicines, which are intended for systemic use, are categorized under the broader category of Antimicrobial agents for systemic use J.

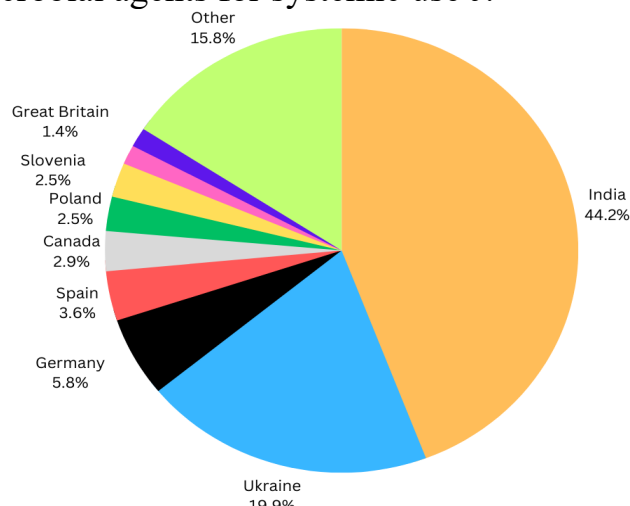


Fig. 1. The allocation of antiviral medications based on their country of origin.

A comprehensive examination of the antiviral pharmaceutical market, categorized by the country of origin, revealed that pharmaceuticals originating from India dominate the market with a substantial market share of 44.2%. This percentage equates to a total of 122 distinct drug names. In comparison, the market share of pharmaceutical products manufactured in Ukraine amounts to merely 19.9%, encompassing a total of 55 distinct medicinal names.

Table 1. Prices of popular drug names in Ukraine's main pharmacy chains.

Drug name	Kyiv region			Lviv region			Kharkiv region		
	Podorozhnyk	Bazhaye mo zdorov'ya	AN C	Podorozhnyk	Bazhaye mo zdorov'ya	AN C	Apteka nyz'ki tsiny №1	Apteka 9-1-1	Apteka optovykh tsin
Acyclovir-Darnytsia 200 mg tablets No. 20 (10x2)	80,74	85,50	70,85	80,09	86,10	73,63	73,00	73,80	73,80
Ribavirin-Astrafarm capsules of 200 mg No. 60 (10x6)	507,20	447,90	468,20	507,20	507,20	507,20	507,20	507,20	507,20
Oseltamivir capsules of 75 mg No. 10	419,80	445,50	417,24	419,80	342,90	419,80	429,22	425,20	429,22
Inosine pranobex 500 mg tablets No. 40 (10x4)	316,70	267,00	305,00	316,70	309,45	305,00	289,50	267,00	289,50

In addition, an examination was conducted on the pricing of the most widely sought-after products available in the major pharmacy chains [4]. To conduct a comparative analysis, we selected four pharmacy chains operating in the Kyiv,

Lviv, and Kharkiv regions, namely Pozhorozhnyk, Bazhaemo zdorovyia - Sirius-95, ANC - Apteka Magnolia LLC, and Apteka 9-1-1.

In order to evaluate the socio-economic accessibility of antifungal pharmaceuticals in the Ukrainian market, we have conducted an analysis of some marketing indicators. Specifically, we have estimated the pricing liquidity ratio (C_{liq}) and the solvency adequacy ratio ($C_{a.s.}$). Indicator $C_{a.s.}$ - reflects the possibility of selling a pharmaceutical product in conditions of low solvency of the population. Indicator C_{liq} -liquidity involves the trade-off between the price at which a drug can be sold, and how quickly it can be sold.

Table 2. Marketing indices for antiviral medications according to socioeconomic level.

Drug name	Drug release form	Producer, country	C_{liq}	$C_{a.s.}$
Acyclovir-Darnytsia	tablets of 200 mg No. 20 (10x2)	Ukraine	0.71	0.59
Acyclovir	tablets of 200 mg No. 20 (10x2)	Ukraine	0.93	0.53
Acyclovir 200 Stada	tablets of 200 mg No. 25 (5x5)	Germany	0.82	1.44
Tamiflu	capsules of 75 mg No. 10	Switzerland	1.1	5.07
Azelta	capsules of 75 mg No. 10	Ukraine	0.72	3.31
Flucap	capsules of 75 mg No. 10	India	1.67	2.15

The analysis shows that the cost of domestically produced medications, and in some cases, medications manufactured in India, is less than that of imported medications containing the same active ingredient. Therefore, developing domestic production of antifungal medications and collaborating with Indian manufacturers would be a logical step toward improving the socioeconomic affordability of antifungal medications for Ukrainian citizens.

Conclusion.

The Ukrainian drugs market features a diverse range of antifungal pharmaceuticals designed for systemic use, originating from manufacturers from a total of 18 different countries. The medications with the highest prevalence are those that are primarily manufactured in India and Ukraine.

The findings from the investigation into the socioeconomic accessibility of antiviral medications in the Ukrainian pharmaceutical market can serve as empirical evidence to support the feasibility of local drug development and the extension of product offerings.

Resources

1. WHO (2009). ATC/DDD Index 2019. World Health Organization. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed March 2023.
2. CDC (2019). Viral Hepatitis. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/hepatitis/index.htm>

3. State register of medicines. URL: <http://www.drlz.com.ua> Accessed March 2023.

4. Official site of Tabletki UA. 2023. <https://tabletki.ua/>

• The research was carried out within the framework of the international educational project Erasmus+ Jean Monnet 101085257 - GoodPharma - ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH "Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities"

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ

Семенчук Ю.М., Стадницька Н.Є.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, e-mail: nataliia.y.stadnytska@lpnu.ua

На даний час існує багато захворювань, які спричиняються патогенними грибами родів *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Mucor*, тощо. Ці мікроорганізми можуть вражати шкіру, нігті, волосся, слизові оболонки, а також внутрішні органи та системи організму. Для лікування цих захворювань використовують препарати які згідно міжнародної системи класифікації лікарських засобів Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (АТС) віднесено до підгрупи J02 Протигрибкових засобів для системного застосування групи J протимікробних засобів для системного застосування.

Мета дослідження: провести аналіз асортименту протигрибкових засобів системного застосування групи (групи J02) на фармацевтичному ринку України.

Матеріали і методи дослідження. Робота виконана з використанням офіційних джерел інформації, дані з яких були опрацьовані, систематизовані з використанням статистичного, кількісного і контент-аналізу.

Результати дослідження. За результатами аналізу даних Державного реєстру лікарських засобів України за серпень 2023 року, було встановлено, що категорія препаратів J02 налічує 130 зареєстрованих препаратів (одиниць). Досліджувана група поділяється на 7 підгруп відповідно до діючих речовин та їх фармакологічної класифікації. Найчисельнішою підгрупою є J02AC01 з міжнародною непатентованою назвою Флуконазол (Fluconazole), що включає 66 од. (51%), а також підгрупа J02AC03 Воріконазол (Voriconazole) 27 од. (21%), всі інші підгрупи мають менше ніж по 12 препаратів. Аналізована група представлена твердими 120 од. (92,5%), рідкими 19 од. (15,5%) та м'якими 1 од. (2%) лікарськими формами, які є монопрепаратами групи протигрибкових засобів (антимікотичних) для системного застосування. Лише препарат «Фуцис» належить до протигрибкових засобів для місцевого

застосування. На вітчизняному фармацевтичному ринку України переважають препарати іноземного виробництва 100 одиниць, що становить 77% від загальної кількості препаратів.

Висновки.

Основу асортименту протигрибкових засобів для системного застосування складають монопрепарати групи антибіотиків у твердих лікарських формах, переважно засоби імпорного виробництва. Це свідчить про необхідність розширення асортименту препаратів вітчизняного виробництва.

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ НА РИНКУ УКРАЇНИ ПРЕПАРАТІВ, АКТИВНИХ ЩОДО МІКОБАКТЕРІЙ

Стангріт А., Ізмерлі Е., Монька Н., Василюк С.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, e-mail: anastasii.stanhrit.bt.2021@lpnu.ua

Захворювання спричинені мікобактеріями займають особливе місце серед соціальних і медичних проблем людства. Такі захворювання часто небезпечні для представників вразливих соціальних груп та пацієнтів з обмеженими можливостями, що може призводити до нерівностей у доступі до лікування. Крім того, деякі види мікобактерій можуть бути стійкими до певних антимікобактеріальних препаратів, що значно ускладнює їх лікування [1]. Вирішення цих проблем включає в себе посилення системи охорони здоров'я, розробку нових лікарських препаратів та вакцин, покращення діагностики та відстеження захворювань, а також забезпечення доступності ефективного лікування для всіх верств населення. Аналіз асортименту зареєстрованих на ринку України препаратів, активних щодо мікобактерій дозволить: визначити чи є достатньою кількість препаратів для вибору ефективного та оптимального лікування; виявити прогалини або обмеження у наявних препаратах і цим самим обґрунтувати потребу у додаткових дослідженнях та розробці нових засобів для лікування конкретних типів мікобактеріозів.

Мета дослідження полягає в системному огляді ринку антимікобактеріальних препаратів та визначені його асортиментної і фірмової структури.

Матеріали і методи дослідження: для проведення досліджень використано дані Державного реєстру лікарських засобів України [2]. У цьому дослідженні застосовували пошуковий, системно-аналітичний та порівняльний методи аналізу.

Результати дослідження. За класифікацією АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) препарати, активні щодо мікобактерій, за кодом J04, відносяться до групи J. Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів України,

станом на 20 липня 2023 року зареєстровано 144 торговельні назви лікарських засобів, які належать до групи J04 (*Препарати, активні щодо мікобактерій*). Найбільша підгрупа за кількістю торговельних назв з коду J04 - це (J04A) препарати для лікування туберкульозу, на них припадає близько 90% зареєстрованих торговельних назв. Ці препарати діють на різні мікобактерії туберкульозу, включаючи резистентні штами. Серед них підгрупа (J04AB) *Антибіотики*, налічує 22 торговельні назви, а підгрупа (J04AK) *Інші препарати для лікування туберкульозу*, включає 70 торговельних назв.

Фармацевтичний ринок препаратів, активних щодо мікобактерій в Україні, представлений переважно індійськими препаратами. Їхня частка становить 64,1%, у той час, коли частка українських становить лише 10%, що на 54% менше.

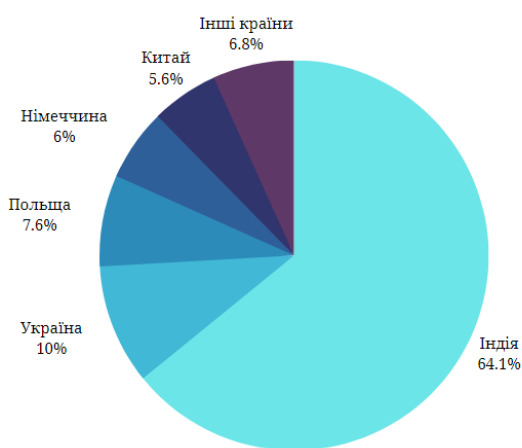


Рис 1. Розподіл препаратів, активних щодо мікобактерій за країною походження

Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України, на 10 листопада 2023 року 62 препарати для лікування туберкульозу та лепри, що зареєстровані в Україні, виробляють 10 індійських компаній. Найбільше препаратів виробляють компанії Люпін Лтд. та Люпін Лімітед (24 препарати), Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед (18 препаратів) та СВІЗЕРА ЛАБС ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД і Мікро Лабс Лімітед (по 7 препаратів кожна компанія).

Решта компаній, такі як Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Оксаліс Лабс, Калікс Кемікалз енд Фармасьютикалз Лімітед, Страйдс Шасун Лімітед, Амсал Хем Прайвіт Лімітед, – мають в асортименті виробництва лише 1 позицію.

Варто зазначити, що на сьогоднішній день в Україні зареєстровано лише 28 препаратів для лікування туберкульозу та лепри, які виробляються українськими виробниками. Найбільше препаратів для лікування туберкульозу та лепри виробляють такі українські компанії: АТ «Фармак» – 9 препаратів; ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» – 6 препаратів; ПрАТ «Технолог» – 6 препаратів; ПрАТ «ДАРНИЦЯ» – 5 препаратів; ПрАТ «КІЇВМЕДПРЕПАРАТ» – 1 препарат; ПрАТ «Юрія-Фарм» – 1 препарат.

Висновки.

1. Проведено системний огляд ринку антимікобактеріальних препаратів та визначено його асортиментну і фірмову структури.
2. Аналіз структури вітчизняного ринку лікарських засобів, активних щодо мікобактерій свідчить про доцільність пошуку вітчизняних антимікобактеріальних субстанцій та їх привабливість з погляду реалізації державної політики імпортозаміщення для забезпечення стабільності та незалежності медичного сектору країни.

Список літератури

1. Поліщук Л.М., Радаєва І.М., Устянська О.В Туберкульоз - соціальна проблема в Україні// Молодий вчений.- 2017.- №11(51).-С.92-95
 2. Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс] URL: <http://www.drlz.com.ua>
- Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проекту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities».

АНАЛІЗ ТРЕНДІВ ВИКОРИСТАННЯ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПРОТЕЗНИХ ЛАЙНЕРІВ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Юнгін І.Б., Мокроусова О.Р.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра біотехнології, шкіри та хутра, м. Київ, Україна, e-mail: iunginivan@gmail.com

Протезні лайнери зазвичай використовуються як перехідний матеріал між залишковою кінцівкою та протезним жорстким гніздом. Основна функція протезного лайнера полягає в захисті залишкової кінцівки від травм, спричинених нормальними навантаженнями та напругою тертя. Як правило, лайнери виготовляють із еластичного матеріалу, і, таким чином, цю частину протеза порівнюють із другою шкірою або «штучною шкірою», що безпосередньо контактує із шкірою пацієнта. На сьогоднішні на ринку представлено понад 70 видів лайнерів для транстибіальної ампутації, які демонструють різні матеріали, методи дизайну та технології виготовлення (Yang et al., 2022). Пошук нових матеріалів, які б відповідали вимогам та вирішували техніко-гігієнічні та клінічні задачі протезування, продовжується.

Мета дослідження: аналіз трендів щодо матеріалів для протезних лайнерів нижніх кінцівок.

Матеріали і методи дослідження. Аналіз наукових публікацій та результатів клінічних досліджень за період 2019-2023 років.

Результати дослідження. Матеріали протезних лайнерів для нижніх кінцівок можна класифікувати як жорсткі піни, наприклад, етил-вініл-ацетатні (Sasaki et al., 2020) та еластомерні матеріали. Серед останніх

найчастіше використовують силікон, уретан та термопластичний еластомер (Clementi et al, 2022). За даними деяких досліджень етил-вініл-ацетатні пінні лайнери забезпечують дещо вищу температуру залишкової кінцівки у порівнянні з еластомерними, але водночас, зберігають функціональність за активної рухливості пацієнта. З 2020 року багато уваги приділяють змінно-фазним матеріалам, завдяки яким можна контролювати зміни температури залишкової кінцівки, зменшити рівень потіння і, відповідно, дискомфорту від протезу. Однак клінічні дослідження (Johnston et al, 2023) не виявили статистично значущих відмінностей між ними та звичайними гелевими лайнерами, а також не підтвердили контроль температури за умови використання пацієнтами протезів з такими лайнерами протягом 6 місяців (Fiedler et al, 2022). Лайнери з м'яких матеріалів покращують амортизацію на кісткових виступах, захищають шкіру від руйнування та забезпечують кращу фіксацію. Поліетиленові лайнери з закритими порами показали кращу довговічність, але мали нижчий коефіцієнт тертя порівняно з силіконовими або поліуретановими. Жорсткіші лайнери можуть більш рівномірно розподілити навантаження на залишкову кінцівку та зменшити максимальний тиск на кісткові ділянки (наприклад, головку малогомілкової кістки); однак вони можуть поставити під загрозу стабільність пацієнта під час функціональної діяльності (Safari et al., 2020).

Висновки.

1. Пошук нових матеріалів для розробки протезних лайнерів продовжується з урахуванням техніко-гігієнічних та клінічних вимог для комфорту та безпеки пацієнтів та часто носить персоніфікований характер.
2. Змінно-фазні матеріали для лайнерів не показали переваги у порівнянні з вже розробленими – різними видами жорстких пін та еластомерних матеріалів, які наразі є найбільш популярними для виготовлення протезних лайнерів.

СТРАТЕГІЯ ЕКОНОМІЧНОГО УСПІХУ СУЧАСНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Хоменко О.І.¹, Ковпак Л.Ю.¹, Кричківська А.М.², Монька Н.Я.², Хоменко А.І.³

¹ВПНЗ «Львівський медичний університет», кафедра фізико-хімічних дисциплін, Львів, Україна, e-mail: khomenkoolena66@gmail.com

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

³Національний університет «Львівська політехніка», кафедра менеджменту і міжнародного підприємництва, Львів, Україна, e-mail: andrii.i.khomenko@lpnu.ua

Сучасні промислові підприємства, зокрема фармацевтичні виробники, знаходяться під впливом різноспрямованих факторів: геополітичних, економічних, соціальних, соціокультурних. З одного боку це веде до глобалізації ринкових відносин, з іншого до зростання конкуренції через інтернаціоналізацію глобальних гравців. Завдяки цифровізації ринки стають більш інноваційними, впровадження нових технологій і продуктів відбувається набагато швидше.

Мета дослідження: є вивчення теоретичних і науково-методичних положень мережевих структур як однієї зі стратегій досягнення економічного успіху фармацевтичних підприємств.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували дані щодо теорії мережоцентричних систем та дані отримані з інформаційних сайтів фармацевтичних підприємств. В роботі застосовані методи логічного аналізу й узагальнень для розкриття теорії формування та класифікації мережевих організацій; системно-структурний метод для формулювання цільових вигід підприємства в мережевій структурі.

Результати дослідження. Основи теорії соціальних мереж (від англ. *social networks*) у 30-50х роках ХХ ст. були закладені у працях Дж. Морено, А. Бейвлас, Х. Левіт, А. Редкліф-Браун, З. Найдел, Дж. Мітчелл. В центрі цієї теорії є те що, учасники мережі характеризуються певними типами взаємодії, вони діють у відповідності до спільних норм і правил. Такі мережі (або системи) взаємодії та поведінкові зразки дозволяють визначити структуру суспільства. Згідно з твердженнями сучасних науковців - найкраща стратегія у спіху у всіх сферах сучасного світу і особливо в економіці - це мережоцентричні системи. Науковці визначають кілька мотивів виникнення мережевих об'єднань, а саме: можливість використання комплементарних ресурсів для створення ціннісних пропозицій, що більшою мірою задовольняють потреби споживачів; зменшення всіх видів витрат виробництва, насамперед трансакційних, які будуються на тривалій взаємодії, довірі та виробленні особливих механізмів координації спільної діяльності з постачальниками, споживачами, що сприяє скороченню термінів постачань, запобігає втратам у логістичних ланцюгах; збільшення виробництва за рахунок розширення збутової мережі та нових споживачів; розподіл ризику та зменшення невизначеності; розширення можливостей у навчанні, обміні інформацією, знаннями та технологіями; можливість спільного фінансування нових проектів; зниження обмеженої раціональності та опортунізму фірм.

Починаючи з 2010-х років формуються нові підходи до вивчення явища мережевої співпраці. Цей етап характеризується розвитком нових (цифрових) мереж створення цінності та кращого досвіду взаємодії роботодавців, працівників та споживачів товарів (послуг). **Сучасний** фармацевтичний бізнес може пишатись прикладами створення конкурентних переваг на основі досвіду та спільного створення цінності в рамках мережевої кооперації. В медичній сфері також спостерігаються тенденції до створення мережевої кооперації. Так на початку 2021 року міжнародна фармацевтична компанія *Sanofi*, світовий лідер з цифрових технологій *Carpegini*, глобальна страхова компанія *Generali* та *Orange* (оператор мобільного зв'язку) оголосили про співпрацю у створенні екосистеми відкритих інновацій «Future4care», яка об'єднає французьку й європейську наукову експертизу на базі цифрової платформи та інституту у

PariSanté Campus, створеного у 2021 р. французького кластера е-медицини. Створена мережа «Future4care» стала науковим центром, який об'єднав 4-х засновників, 15 корпоративних партнерів, 100 європейських стартапів, 42 представників медичного та страхового бізнесу, державні та приватні лікарні, організації пацієнтів та навчальні заклади заради розробки проривних технологій в медицині. Щодо мережевих систем у фармації, то зараз 10 аптечних мереж акумулюють трохи більше 84% ринку роздрібної реалізації та володіють 59% аптечних закладів в Україні. При цьому зростання фіксується для всіх типів населених пунктів, однак більше нових аптечних закладів з'являється у великих містах. Розрив між фармацевтичною промисловістю та мережею управління системи охорони здоров'я стає очевидним, якщо протиставити власне сприйняття галузі та ставлення до неї суспільства. Галузь в Україні бачить себе соціально відповідальним постачальником інноваційних наукоємних продуктів. З іншого боку, загальне уявлення громадян та багатьох медичних працівників полягає в тому, що фармація занадто зосереджена на дистрибуції та нарощуванні обсягів продаж. Вважається, що фармацевтичні компанії головним чином стурбовані максимізацією продажів та прибутковості, при цьому нехтуючи створенням доданої цінності задля покращення результатів лікування пацієнтів та зменшення витрат на лікування. Сприйняття суспільством фармацевтичної галузі покращилось під час пандемії Covid-19, а також з воєнним станом в Україні. Мережеві системи також формують фармацевтичні виробники ліків. Наприклад, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» та Фармацевтична корпорація «Артеріум», Що є перспективою для їх розвитку у майбутньому.

Висновки.

1. В мережевій структурі фармацевтичне підприємство може забезпечити собі стійкий розвиток у таких вимірах: фінансові результати та ефективність охорони здоров'я.

2. З метою створення мережецентричної структури фармацевтична компанія має об'єднати всі зацікавлені сторони: громадян, державні та приватні установи, керівництво лікарень та інших, щоб виступити єдиним механізмом.

- Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проекту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities»

МОДЕЛЬ ПОШУКУ ПЕРЕЛІКУ ЛІКІВ ДЛЯ ІМПОРТОЗАМІНИ НА ПРИКЛАДІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

Венгрин Н.М., Кричковська А.М., Заярнюк Н.Л.

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна
e-mail: nazarii.m.venhryn@lpnu.ua

Потреба впровадження інноваційних процесів виробництва є актуальною проблемою суспільного значення у цьому столітті. Екологічні трагедії на

різних континентах показали, що людство повинно розуміти, що природа є частиною системи, яку потрібно балансувати для забезпечення свого існування. Однією з головних викликів сталості розвитку в усьому світі є управління власними ресурсами.

Мета дослідження: опрацювати модель розроблення переліку препаратів окремої фармакологічної групи для імпортозаміни в Україні.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували дані Державного Реєстру лікарських засобів України [1] та Національного списку Основних лікарських засобів [2]. В роботі були використані методи: системного підходу, спостереження, синтезу, абстрагування, аналізу та узагальнення.

Результати дослідження. Одним з ключових факторів обороноздатності держави та ефективної реверсної логістики є фізичне розташування фармацевтичних виробничих ліній в Україні. Для цього необхідно впроваджувати Програму імпортозаміщення лікарських засобів (ЛЗ). З цією метою нами було проаналізовано список протитуберкульозних ліків, зареєстрованих в Україні. Всього зареєстровано 19 ЛЗ та 74 торгових найменувань. Серед них 16 входять у Національний Перелік Основних лікарських засобів. А, отже, вони являються критично важливими, особливо під час воєнного стану в Україні. Було опрацьований перелік цих ЛЗ і сформовано список протитуберкульозних ЛЗ, які не мають українського аналогу.

Висновки.

1. Згідно з отриманими даними, до Програми імпортозаміни можуть бути включені 7 протитуберкульозних ЛЗ: Рифабутин, Етіонамід, Деламанід, комбінований ЛЗ 1 (Рифампіцин, Етамбутол Ізоніазид), комбінований ЛЗ 2 (Рифампіцин, Ізоніазид), комбінований ЛЗ 3 (Рифампіцин, Піразинамід, Ізоніазид), комбінований ЛЗ 4 (Рифампіцин, Піразинамід, Етамбутол, Ізоніазид).

2. Встановлено необхідність впровадження нових ліній виробництва таких ЛЗ, як Рифабутин, Етіонамід та Деламанід, які можуть виробляти ПрАТ «Технолог», ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», які мають великий досвід у виробництві протитуберкульозних ЛЗ.

Список літератури.

1. Державний Реєстр лікарських засобів України (2023). Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/>

2. Національний Перелік основних лікарських засобів (2023). Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

- The scientific research was conducted as part of the implementation of the international educational project Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH "Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with European priorities.

АНАЛІЗ НОРМАТИВНО-ПРАВОВИХ АКТІВ ЩОДО ЗАПОБІГАННЯ ВИНИКНЕННЮ, ПОШИРЕННЮ, СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

Панкратов І.О., Трохимчук В.В.

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
м. Київ, Україна, e-mail: pankratov2mail10igor@ukr.net

Зараз щотижнева кількість захворювань і кількість смертей знаходяться на найнижчому рівні з початку пандемії. Мільйони людей продовжують інфікуватися вірусом SARS-CoV-2. На початку грудня 2023 року коронавірусна хвороба COVID-19 розпочне свій 4-й рік існування у світі [1]. Україна, керуючись рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (далі – ВООЗ), з липня 2023 року скасувала усі карантинні заходи, а в серпні 2023 року виключила коронавірусну хворобу COVID-19 з Переліку особливо небезпечних інфекційних хвороб [2].

З початку жовтня до 5 листопада в Україні захворіли 692 151 людина на ГРВІ — це застуди, грип та COVID-19. Також, на території України лабораторно підтверджений випадок нового субваріанту коронавірусу варіанту «Омікрон» під назвою «Пірола» [3].

Пандемія, викликана короновирусом SARS-CoV-2, за останні 3 роки дала змогу не тільки покращити якість надання медичної допомоги хворим, але й допомогла внести якісні корективи до нормативно-правової бази в частині запобігання виникненню, поширенню, специфічної профілактики та лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

Мета дослідження: аналіз нормативно-правових актів, направлених на запобігання, виникнення, поширення, профілактики та лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

При виконанні дослідження використані документальний, аналітичний, інформаційний, системно-оглядовий та узагальнюючий методи.

Результати дослідження. Аналіз українських нормативно-правових актів показав, що з початку березня 2020 року по теперішній час було видано 253 нормативно-правових акти, зокрема постанов Верховною Радою України – 48, указів Президента України (в т.ч. Радою національної безпеки і оборони України) – 13, постанов Кабінету Міністрів України – 142, Судовою владою – 9, Міністерством охорони здоров'я України (далі – МОЗ України) – 19, Міністерством соціальної політики України – 1, Антимонопольним комітетом України – 1, Центральною виборчою комісією – 1, іншими – 7, Міжнародними організаціями – 6 (в т.ч. Україна – 4) [4].

Класифікацію прийнятих нормативно-правових актів представлено на рис. 1.

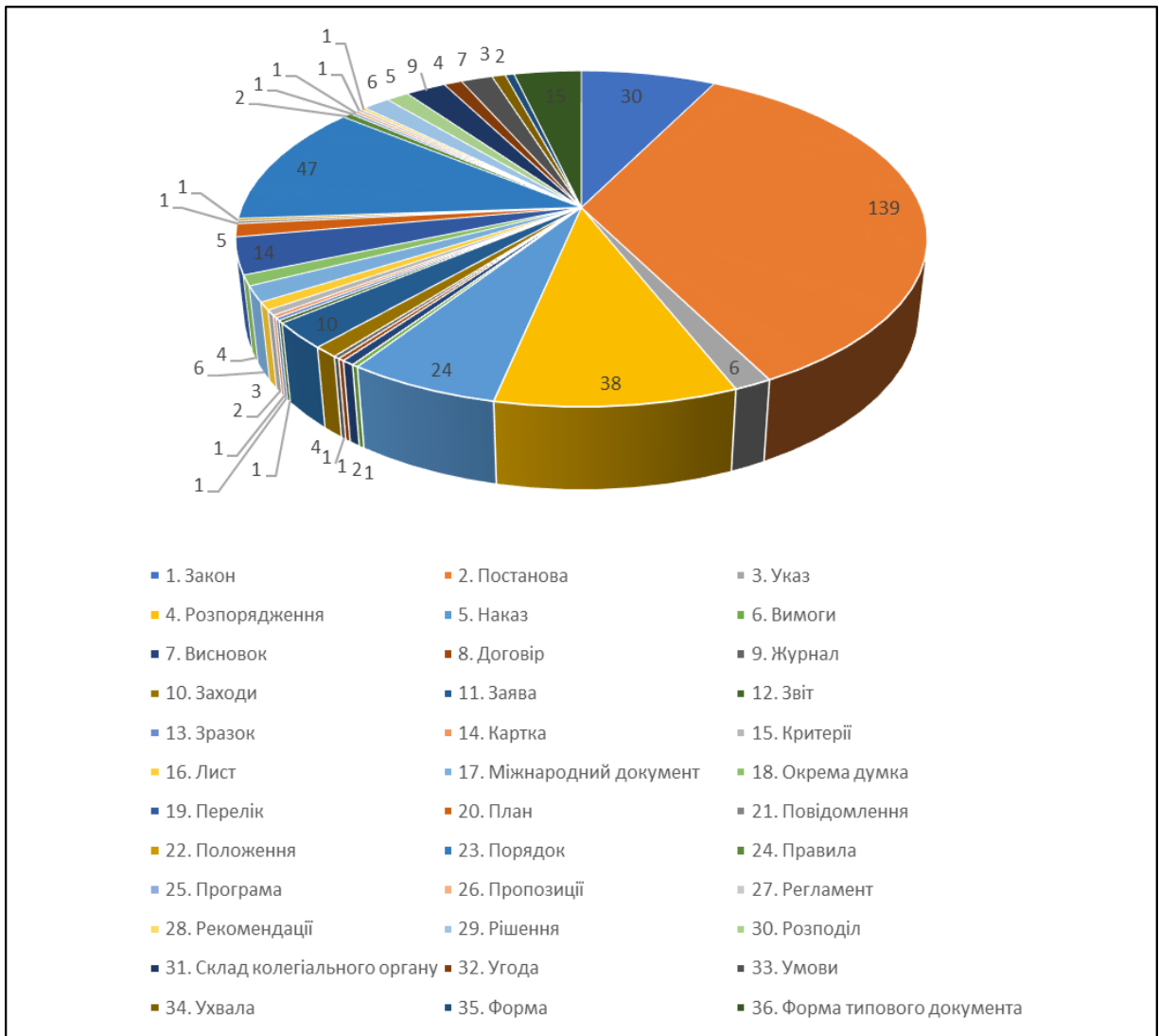


Рис.1. Класифікація прийнятих нормативно-правових актів.

Розподіл нормативно-правових актів за роками їх прийняття наведено на рис. 2.

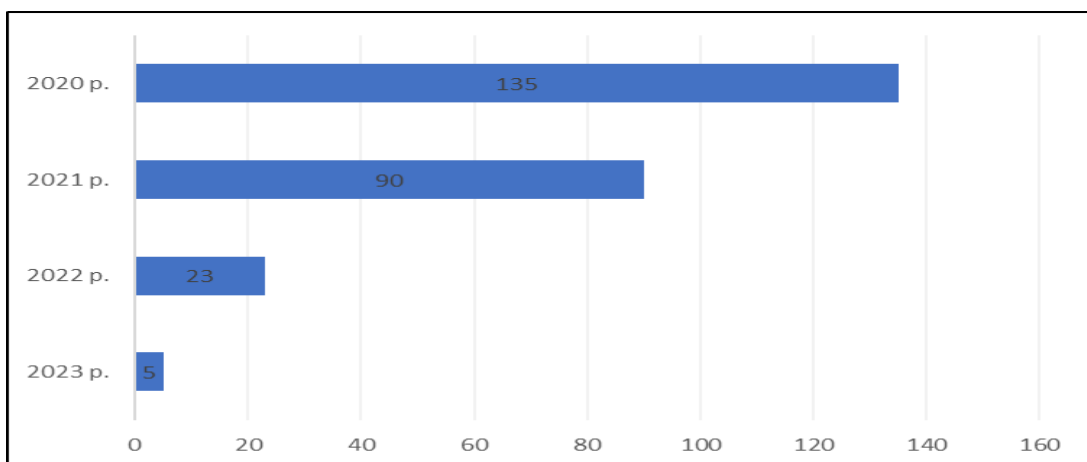


Рис.2. Розподіл нормативно-правових актів за роками прийняття.

Існуючий офіційний статус нормативно-правових актів представлено на рис. 3.

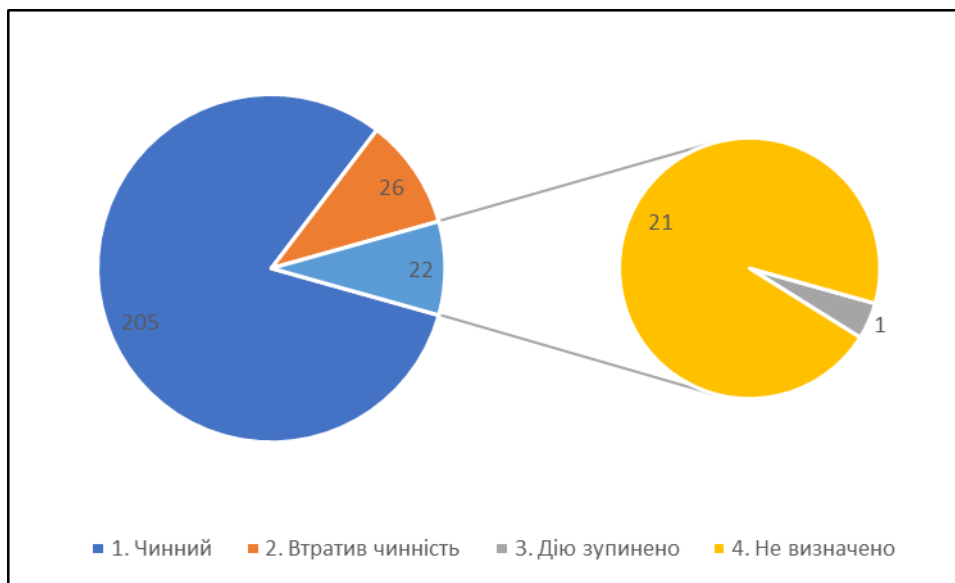


Рис. 3. Офіційний статус нормативно-правових актів.

В цей же час МОЗ України розробило, опублікувало та оновило (за потреби) алгоритми надання амбулаторної та стаціонарної допомоги, настанови (в т.ч. клінічні) – 5; протоколи – 2; накази – 3; стандарти – 3 та інформаційні матеріали ВООЗ для лікування та реабілітації хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) – 1 [5-7].

Висновки.

1. Аналіз нормативно-правової бази України щодо запобігання, виникнення, поширення, профілактики та лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) показав її відповідність вимогам, зазначеним у міжнародних документах.
2. Простежується своєчасність прийняття нормативно-правової бази України з питань запобігання поширенню, профілактики та лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) і практичне їх виконання в процесі медичного забезпечення населення України.
3. Встановлено, що процес переопрацювання та оновлення (доповнення) нормативно-правової бази характеризувався динамічними змінами, що було зумовлено отриманням власного і міжнародного досвіду відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Список літератури

1. World Health Organization. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. (03.05.2023). – Retrieved from URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023.1>.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.08.2023 № 1416 “Про внесення Зміни до Переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих

хвороб”. – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-07082023-1416-pro-vnesennja-zmini-do-pereliku--osobливо-nebezpechnih-nebezpechnih-infekciynih-ta-parazitarnih-hvorob--ljudini-i-nosijstva-zbudnikiv-cih-hvorob>.

3. Міністерство охорони здоров'я України. Епідсезон 2023/24: понад 600 тисяч українців захворіли на ГРВІ, грип та COVID-19 у жовтні. (09.11.2023). – URL: <https://moz.gov.ua/article/news/epidsezon-202324-ponad-600-tisjach-ukrainciv-zahvorili-na-grvi-grip-ta-covid-19-u-zhovtni>.

4. Офіційний електронний сайт Верховної Ради України. – URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/main?find=2&dat=20200101&user=a&text=covid&textl=1&bool=and&org=0&typ=0&yer=2020&mon=01&day=01&dat_from=2020-01-01&dat_to=2023-11-09&datl=3&numl=2&num=&minjustl=2&minjust=.

5. Офіційний електронний сайт Міністерства охорони здоров'я України. – URL: <https://moz.gov.ua/nakazi-moz?from=&to=&label=covid-19>.

6. Офіційний електронний сайт Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. – Коронавірусна інфекція COVID-19– URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/koronavirusna-infekciya-covid-19>

7. Державний експертний центр МОЗ України. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19). – URL: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ГРУПИ M02A «ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ МІСЦЕВО ПРИ СУГЛОБНИХ ТА М'ЯЗОВИХ БОЛЯХ» НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Роїк О.М., Тарасенко Г.В., Мінська А.А.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна, e-mail: anyaal771@gmail.com

На сьогоднішній день досить актуальною темою є профілактика і лікування хронічних захворювань опорно-рухової системи у літніх людей. Основними способами лікування у геріатрії є масажі, йоги, фізичні навантаження та приймання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у вигляді таблеток, порошків, ін'єкційних розчинів.

Одним із принципів використання медикаментозного лікування в геріатрії є ефективність та простота застосування. Людям літнього віку призначають пероральні засоби для зниження болю та запального процесу, але цей спосіб лікування має небажані ефекти, такі як гастротоксичність, нефротоксичність, підвищення артеріального тиску та захворювання ШКТ (шлунково-кишкового тракту). Ці прояви зумовлені тим, що НПЗЗ призводять до виразкових уражень слизових оболонок та провокують у

літніх людей, особливо з атеросклерозом, хронічну ішемію гастродуоденальної слизової оболонки.

Більш безпечним способом у геріатрії є лікування захворювань опорно-рухової системи використовуючи трансдермальні пластирі. Це еластичні лікарські засоби, які містять одну і більше діючих речовин, бувають різних розмірів, різних форм і діють при перенесенні АФІ крізь шкірний бар'єр в кровообіг. Перевагами такої терапії є легкість та зручність застосування, висока ефективність та відсутність токсичності. Відповідно до вимог ДФУ 2.5 пластирі трансдермальні — гнучкі фармацевтичні препарати різного розміру, що містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для нанесення на неушкоджену шкіру з метою доставки діючої речовини (діючих речовин) до системного кровообігу після проходження крізь шкірний бар'єр.

Мета дослідження. Проведення порівняльного аналізу асортименту лікарських засобів (ЛЗ) групи M02A «Засоби, що використовуються місцево при суглобних та м'язових болях».

Методи та об'єкти дослідження. Об'єктами дослідження обрано дані інформаційно-пошукової системи «Державний реєстр лікарських засобів України» (ДРЛЗ), довідник «Компендіум – лікарські засоби», наукові публікації в фахових виданнях. При проведенні досліджень використовували маркетинговий, статистичний, математичний методи аналізу.

Результати дослідження. У результаті проведеного аналізу ДРЛЗ України станом на 11.11. 2023 р. виявлено, що група M02A «Засоби, що використовуються місцево при суглобних та м'язових болях», а саме трансдермальних пластирів, налічує близько 15 видів, яка представлена 6 країнами-виробниками: Україна 30 %, Швейцарія 65%, Латвія 1%, Японія 1%, Китай 2% та Південна Корея 1%.

З вітчизняних брендів найбільшими по кількості виробництва трансдермальних пластирів є ТОВ «Калина МПК», ТОВ «Аргопласт» та ТОВ «Тетафарм», вони спеціалізуються на виробництві зігріваючих, протизапальних та знеболюючих трансдермальних пластирів, використовуючи не тільки синтетичні АФІ, а ще й лікарську рослинну сировину: екстракт з листків беладонни (*Atropa belladonna*), плоди перцю однорічного (*Capsicum annuum*).

Наступним етапом досліджень було проведення аналізу асортименту лікарських засобів групи M02A «Засоби, що використовуються місцево при суглобних та м'язових болях», в аптеці «Аптека Доброго Дня» у м. Київ. У ході проведеного аналізу було виявлено на 11.11. 2023 р наявність 7 видів лікарських засобів, що складає 46% від усіх зареєстрованих в ДРЛЗ. Асортиментний план представлений такими країнами-виробниками як Швейцарія 85% і Україна 15%.

Висновки.

При проведенні порівняльного аналізу асортименту ЛЗ групи M02A «Засоби, що використовуються місцево при суглобних та м'язових болях», саме

трансдермальних пластирів, встановлено, що аптека сформувала перелік ЛЗ на 46% від загальної кількості зареєстрованих у ДРЛЗ. Лідерами є імпортовані виробники, що мають сертифікат якості міжнародного рівня та є доступними за ціною політикою для пенсіонерів та середньостатистичного населення України.

ПІДХОДИ ДО ПРОВЕДЕННЯ СУДОВОЇ ЕКСПЕРТИЗИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПІДОЗРОЮ НА ФАЛЬСИФІКАЦІЮ

Бевз О.В.¹, Сич І.В.², Сич І.А.¹, Криванич О.В.³, Перехода Л.О.¹

¹Національний фармацевтичний університет, кафедра медичної хімії, м. Харків, Україна, e-mail: medchem@nuph.edu.ua

²Національний науковий центр «Інститут судових експертиз ім. засл. проф. М.С. Бокаріуса», лабораторія фізичних, хімічних, біологічних та молекулярно-генетичних досліджень, м. Харків, Україна, e-mail: sychIgor@hotmail.com

³Ужгородський національний університет, кафедра фармацевтичних дисциплін, м. Ужгород, Україна, e-mail: olga.kryvanych@uzhnu.edu.ua

Питання забезпечення держави та населення необхідними лікарськими засобами належної якості та безпеки є актуальним сегментом як національної економіки, так і складової національної безпеки.

Одними з правопорушень обігу лікарських засобів є фальсифікація, що має протиправне і кримінальне походження, оскільки при виробництві фальсифікованих лікарських засобів використовуються товарні найменування відомих фармацевтичних компаній, які фактично не несуть жодної відповідальності за цей продукт. Йдеться про добре організовані нелегальні підприємства, часом навіть обладнані не гірше легальних фірм-виробників. До того ж посібники фальсифікаторів іноді використовують легальні виробничі лінії.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, підроблені лікарські засоби становлять близько 10% світового ринку ліків. У країнах СНД цей показник сягає 20%, в Україні частка фальсифікованих лікарських засобів, за різними даними, становить 15–25%. Щороку підробки забирають близько 200 тис. життів, на яких фальсифікатори заробляють приблизно 50 млрд доларів. У більшості випадків підробляють вітчизняні препарати, зазвичай відомі і перевірені. Фальсифікують також популярні імпортні препарати, які випускаються авторитетними фармацевтичними компаніями.

Тому актуальним є удосконалення систем виявлення та підбір аналітичних методик для точності розпізнавання фальсифікованих лікарських засобів від справжніх.

Мета дослідження: проаналізувати законодавчу базу обігу лікарських засобів, аналітичних методик проведення судово-фармацевтичного аналізу та систематизувати підхід виявлення фальсифікованої фармацевтичної продукції.

Матеріали і методи дослідження. Основою для досягнення мети стало фармацевтичне право та його складові: фармацевтичне законодавство, судова фармація, доказова фармація. Також використано загальноприйнятні методи: нормативно-правовий та судово-фармацевтичного моніторингу. Закон України «Про лікарські засоби» (з внесеними правками від 23.08.2023 р.), стаття 321-1 Кримінального кодексу України «Фальсифікація лікарських засобів» стали основними складовими для вирішення поставленої мети.

Результати дослідження. Виявлення фальсифікованих лікарських засобів починається з визнання препарату підозрілим за зовнішнім виглядом або за клінічною дією та відправлення його в судову лабораторію для дослідження, або звернення до Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів, яка сформує припис про зупинку обігу лікарського засобу до отримання результатів судової експертизи. Фальсифіковані ліки охоплюють багато різних продуктів, які можуть мати змінене пакування, рецептуру або активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ). Наприклад, фальсифікований продукт може містити правильний АФІ та дозування, зовсім інший АФІ, взагалі не мати АФІ, АФІ в іншій дозі або їх комбінації. Кожен із цих підвидів фальсифікації ліків був виявлений у минулому.

Через велику варіативність фальсифікацій жоден аналітичний метод не може бути універсальним для ідентифікації всіх фальсифікованих лікарських засобів. Це ускладнює формування єдиних рекомендацій щодо методів виявлення. Аналітичні методи для всіх доступних ліків описані у провідних Фармакопеях, які часто включають такі методи, як високоефективна рідинна хроматографія або газова хроматографія у поєднанні з такими системами виявлення, як ультрафіолетова спектроскопія, мас-спектрометрія, флуоресценція або хемілюмінесценція. Ці методи зазвичай забезпечують високу чутливість і вибірковість, але вимагають високоякісних обладнань, розчинників і досвіду експерта. Швидші, простіші та економічніші методи, такі як колориметрія та тонкошарова хроматографія, як правило, менш чутливі, але вимагають менше витратних матеріалів і досвіду. В даний час спектроскопічні методи, такі як в ближній інфрачервоній ділянці, середній інфрачервоній ділянці, інфрачервоні з перетворенням Фур'є, раманівська і ядерного магнітного резонансу є одними з точних у відрізненні фальсифікованих засобів від справжніх ліків.

Незважаючи на те, що загальної стратегії для виявлення фальсифікації лікарських засобів не існує, залишається важливим вибрати найбільш прийнятну аналітичну техніку для кожного випадку потенційно фальсифікованого лікарського засобу в залежності від оснащення лабораторії і досвідченості експертів.

В принципі аналітичний підхід, призначений для ідентифікації контрольованої речовини в підозрілому матеріалі, повинен передбачати визначення як мінімум двох не пов'язаних між собою параметрів, один з яких повинен давати інформацію про хімічну структуру аналіту (наприклад,

ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія; або комбіновані методи, такі як ГХ-МС). Вибір цих параметрів в кожному конкретному випадку буде залежати від виду досліджуваного матеріалу і лабораторних ресурсів, наявних у розпорядженні експерта. Загально визнано також, що в різних країнах можуть діяти особливі вимоги, які будуть визначати фактичні методи роботи конкретної лабораторії. При визначенні об'єкта із списку наркотичних, психотропних, отруйних речовин, прекурсорів додатково проводиться кількісне визначення складових лікарського засобу підходящими специфічними методами.

Висновки.

1. Розглянуто види фальсифікації лікарських засобів.
2. Запропоновано підходи до проведення судової експертизи лікарських засобів з підозрою на фальсифікацію, який включає два незалежних методи для ідентифікації АФІ та метод кількісного визначення підходящим специфічним методом для об'єктів із списку наркотичних, психотропних, отруйних речовин, прекурсорів.

ЗАСТОСУНКИ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

Ключик С.А., Лобур І.П., Паращин Ж.Д.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

У сучасному світі інформаційні технології суттєво впливають на життя людей, відкриваючи безліч можливостей для навчання, роботи, саморозвитку та спілкування. Життєдіяльність людини, завдяки ефективній інтеграції досягнень комп'ютерних наук, набула нових рис та перейшла на вищий рівень свого удосконалення.

Мета дослідження: Провести дослідження застосунків, що використовуються для моніторингу фізіологічного стану людини, допомагають в налагодженні ритму життя та контролюють прийом ліків.

Матеріал і методи дослідження. Робота виконана з використанням офіційних джерел інформації, дані з яких були опрацьовані, систематизовані з використанням статистичного, логічного методів.

Результати дослідження. Використання спеціальних додатків для моніторингу основних показників здоров'я надає змогу контролювати важливі фізіологічні параметри організму, аналізувати існуючі ризики і підбирати способи їх уникнення [1].

До прикладу, застосунок «Мої таблетки» - універсальна і дуже проста у використанні мобільна аплікація для контролю за прийомом усіх видів ліків. Користувач повинен налаштувати розклад прийому таблеток відповідно до рецепту або інструкції і програма щодня нагадуватиме про це.

Додаток «Здоров'я» (iPhone) має чотири основні категорії даних - активність, уважність, сон та харчування; може зберігати дані про стан здоров'я (вимірювання артеріального тиску, рівень глюкози та кисню,

кількість кроків), дані обстежень та медичні записи. Застосунок пропонує профіль, який називається «Медичний ідентифікатор», який може бути підключений до різних апаратних пристроїв та сторонніх додатків.

Сучасні технології дозволяють контролювати водний баланс організму. У додатку «Waterbalance» користувачу необхідно тільки вказати свій ріст, вагу та розпорядок дня. Враховуючи такі дані, пристрій визначає необхідну кількість води та контролює, скільки рідини людина споживає.

Здавалося б, смартфони завдають нашому зору неабиякої шкоди. Однак є додаток, який допомагає нашим очам залишатися в тонусі. Застосунок «Eye Exercises – Eye Care Plus» був розроблений офтальмологами, і враховує стан зору, вік, стать та наявність у користувача захворювань. Запропоновані вправи для тренувань м'язів ока позбавляють ефекту сухості, спазму акомодациї, синдрому лінивого ока і можуть навіть покращити ваш зір.

Ще одна корисна програма, яка допоможе дотримуватися здорового способу життя, - «Lifesum», з якою можна не лише підраховувати калорії, а й вести щоденник харчування. У додатку наявна база найрізноманітніших продуктів, із вказівкою їх середньої калорійності. Користувачу необхідно тільки обрати страви і продукти, які були спожиті протягом дня.

Інформаційні технології швидко і ефективно впроваджується у фармацевтичну галузь, оскільки саме ця сфера безпосередньо пов'язана із здоров'ям та безпекою пацієнтів.

Мобільний додаток «Ліки контроль» – ефективний у використанні сервіс для перевірки ідентичності лікарських засобів. Крім того, додаток допомагає дізнатися усі подробиці про потрібні ліки одразу біля аптечного віконця чи у кабінеті лікаря, а саме: перевірити, чи входять потрібні пацієнту препарати у програму «Доступні ліки» та до Нацпереліку, знайти дешевші, дізнатися настільки ефективні аналоги ліків, ознайомитися з офіційними інструкціями застосування препаратів, перевірити серії ліків, заборонених до продажу.

Актуальною розробкою сьогодення є медичний екзоскелет – мобільна роботизована система, створена для посилення та доповнення фізичних можливостей людини, що може використовуватися як окремий механізм, так і в складі різних бойових обладунків [2]. Основне використання медичних екзоскелетів полягає в тому, щоб допомогти особам, які втратили рухливість через такі виснажливі стани, як інсульти, травми спинного мозку та м'язові розлади. Фізично підтримуючи тіло та допомагаючи рухатися, ці пристрої можуть компенсувати слабкі сторони чи вади, дозволяючи власнику стояти, ходити чи використовувати руки.

Вікові захворювання значно впливають на якість життя людей похилого віку, спостерігається погіршення пам'яті, зниження рівня когнітивних функцій. Когнітивні протези – це високо технологічний спосіб швидкого одужання при хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона та інсульті.

Висновки.

Підсумовуючи наведені вище аргументи і приклади взаємодії програмного забезпечення і людського життя, можна зробити висновок, що в умовах сприятливого, психогігієнічного інформаційного середовища та грамотного використання здобутків комп'ютерних наук, інформаційні технології

ставлять нові виклики перед людством. Проте ІТ водночас, при збалансованому підході до планування власного часу, є потужним інструментом безпосереднього впливу на визначальні характеристики якості повсякденного життя, збільшення продуктивності та гармонізації всіх сфер ментального здоров'я.

Список літератури

1. Healthcare: кращі програми для моніторингу здоров'я/
URL:<https://bhub.com.ua/uk/healthcare-krashhi-programy-dlya-monitoryngu-zdorov-ya/>
2. Kilgore Kevin L.; Anderson Kimberly D.; Peckham P. Hunter (30.07.2020). Neuroprosthesis for individuals with spinal cord injury. Neurological Research 0 (0). с. 1–13.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ НОСА ОСІБ, ЩО ТИМЧАСОВО ПЕРЕБУВАЮТЬ ЗА КОРДОНОМ

Лобур І.П., Паращин Ж.Д.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

З лютого 2022 року значна кількість громадян України перебуває за кордоном, і найбільше – в Польщі, де для тимчасово переміщених осіб доступна програма медичної допомоги. Оскільки захворювання порожнини носа є поширеними, вимагають кваліфікованих підходів до лікування, необхідно орієнтуватися в асортименті запропонованих препаратів і обрати оптимальний для кожного конкретного пацієнта. Крім того, багато людей старшого віку мають хронічні захворювання порожнини носа, отримали лікування в Україні за індивідуальними схемами і, перебуваючи за кордоном, потребують чіткої і зрозумілої фармакотерапії, при якій можлива рівноцінна заміна препаратів.

Мета дослідження: Провести дослідження асортименту лікарських засобів (ЛЗ) для лікування захворювань порожнини носа (групи R01) на фармацевтичних ринках України та Польщі і проаналізувати можливість лікування громадян України.

Матеріал і методи дослідження. Робота виконана з використанням офіційних джерел інформації, дані з яких були опрацьовані, систематизовані з використанням статистичного, логічного методів.

Результати дослідження. Аналіз даних Державних реєстрів ЛЗ показав, що група препаратів R01, які застосовують при захворюваннях порожнини носа, налічує 196 назв в Україні та 186 назв у Польщі [1, 2].

При дослідженні ЛЗ групи R01 за АТС-класифікацією встановлено, що на українському і польському фармацевтичних ринках переважає група R01A «Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування в разі

захворювань порожнини носа», яка поділяється на кілька підгруп. Найбільшу кількість складають препарати підгрупи R01AA «Симпатоміметики, прості препарати». Підгрупа R01AB «Симпатоміметики в комбінації з іншими засобами (за винятком кортикостероїдів)» – становлять майже однакові частки в Україні і в Польщі. Підгрупа R01AD «Кортикостероїди» достатньо широко представлена на польському ринку, тоді як на українському цей показник нижчий.

Значно менше в обох країнах зареєстровано препаратів підгрупи R01AC «Протиалергійні засоби, за винятком кортикостероїдів». Асортимент підгрупи R01A X «Інші засоби для лікування захворювань носа» на фармацевтичних ринках складає майже однакову частку в Україні та в Польщі.

Для фармакотерапії захворювань порожнини носа застосовують ЛЗ, до складу яких входять активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що належать до різних фармакологічних груп [3]. На фармацевтичних ринках як України, так і Польщі найбільшу частку АФІ лікарських засобів групи R01 займають симпатоміметики ксилометазолін та оксиметазолін. В Україні достатньо представлені також симпатоміметики фенілефрин, нафазолін, трамазолін, а в Польщі перших два значно менше, а трамазолін відсутній.

Другими за чисельністю АФІ групи R01 є кортикостероїди. На польському ринку найпоширенішим серед них є мометазон, частка препаратів з його вмістом на українському ринку майже в два рази менша. Препарати, до складу яких входять кортикостероїди (флутиказон, бекламетазон та будесонід) представлені в Польщі більшою кількістю, ніж в Україні. Дексаметазон входить до складу комбінованого препарату «Полідекса», який застосовують в Україні, а в Польщі цей АФІ не входить в групу препаратів R01.

В обох країнах застосовують симпатоміметики в комбінації з іншими засобами, за винятком кортикостероїдів.

Серед антибіотиків найчастіше на польському фармацевтичному ринку представлені препарати з АФІ мупіроцином, а на вітчизняному з неоміцином, поліміксином, фраміцетином. Незначну частку представляють препарати, до складу яких входять АФІ, які належать до різних класів біологічно активних сполук (БАС). Інгредієнти лікарських засобів групи R01 на польському фармацевтичному ринку представлені виключно субстанціями синтетичного походження, тоді як на українському ринку використовуються сполуки як синтетичного, так і рослинного походження. Найменше препаратів для лікування захворювань порожнини носа представлено антигістамінними препаратами, серед АФІ яких частіше зустрічається селективний блокатор гістамінових H^1 -рецепторів азеластин. Найсуттєвішою є різниця в кількостях препаратів, які належать до підгрупи R01B «Системно діючі проти набрякові засоби, що застосовуються у разі патології порожнини носа». В Польщі використовують препарати з ефедрином, а на вітчизняному ринку вони відсутні. На фармацевтичних

ринках двох країн досліджувани препарати найчастіше присутні у формі спреїв. Другу позицію займають краплі. Значно меншу частку складають препарати у формі гелів назальних. Цікаво, що на ринку Польщі достатньо представлени мазі для носа, тоді як на ринку України мазі відсутні.

Висновки.

Проведений аналіз показав, що фармацевтичні ринки України та Польщі подібні за асортиментом лікарських засобів групи R01 і це дає можливість пацієнтам при перебуванні в обох країнах отримувати незмінну схему лікування.

Список літератури

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL:<http://www.drlz.com.ua>
2. Державний реєстр лікарських засобів Польщі URL:<https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
3. Стадницька Н.Є., Паращин Ж.Д., Лобур І. П. (2022). Порівняння асортименту лікарських засобів, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа в Україні та Польщі. *Фармацевтичний часопис*, 3, 5-12.

РОЛЬ ТА ТЕНДЕНЦІЇ ЦИФРОВОГО МАРКЕТИНГУ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ

Стасевич М.В.¹, Зварич В.І.^{1,2}, Алексєєва О.А.³

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

²Національний університет «Львівська політехніка», кафедра автоматизованих систем управління, м. Львів, Україна

³ТОВ "Гледфарм", група компаній "Кусум", відділ маркетингу, м. Київ, Україна

В епоху цифрових технологій фармацевтична галузь все частіше зустрічається з новими викликами та можливостями. Цифровий маркетинг став невід'ємною частиною маркетингової стратегії галузі, замінивши традиційні методи.

Мета дослідження: Розглянути важливість цифрового маркетингу у фармацевтичній галузі, сучасні тенденції використання інструментів цифрового маркетингу та його вплив на цей сектор.

Матеріал і методи дослідження.

Як матеріали дослідження були використані дані щодо використання цифрового маркетингу у фармацевтичній галузі, який є складовою маркетингу сектора фармації. Методи дослідження: метааналіз та узагальнення.

Результати дослідження.

Поява цифрового маркетингу зробила революцію в тому, як фармацевтичні компанії спілкуються зі своєю цільовою аудиторією. Цільовою аудиторією у фармацевтичному маркетингу виступають як безпосередні споживачі та покупці продукції фармацевтичної продукції, так й лікарі та фармацевти, які є проміжною ланкою комунікації між виробником та споживачем. Цільова аудиторія лікарів особливо важлива для просування рецептурних препаратів, адже саме лікар вирішує, який саме препарат призначити для лікування пацієнту. На додаток до традиційних маркетингових комунікацій приходять цифрові канали, такі як соціальні мережі, пошукові системи, інфлюенсери, eDetailing. Цифрові платформи забезпечують економічно ефективний спосіб взаємодії зі споживачами та постачальниками медичних товарів та послуг, що призводить до підвищення впізнаваності бренду та залучення клієнтів.

За дослідженням, проведеним у фармацевтичній галузі, цифровий маркетинг включає такі основні інструменти, як пошукова оптимізація (SEO), контент-маркетинг та маркетинг у соцмережах (SMM) [1, 2]. SEO інструмент передбачає підбір ключових слів для сайту компанії у відповідності з трендами у конкретних просторово-часових умовах, аналіз ключових слів, що розміщуються в налаштуваннях сайту та в текстових інформаційних повідомленнях про компанію, її продукцію та іншому тематичному контенті [2]. Контент-маркетинг – це стратегія створення та розповсюдження цінного та корисного контенту для привернення та залучення цільової аудиторії [1]. Маркетинг у соцмережах – це використання соцмереж для залучення та збереження клієнтської бази. Цей інструмент може включати створення спеціальних акцій, конкурсів, рекламних кампаній тощо [1]. Маркетинг у соціальних мережах став найважливішим каналом цифрової комунікації для фармацевтичних компаній. Такі платформи, як Facebook, Twitter та LinkedIn, дозволяють компаніям створювати таргетовану рекламу та охоплювати бажану аудиторію. Соціальні мережі також надають можливість ділитися освітнім контентом, підвищувати впізнаваність бренду та взаємодіяти зі споживачами. Зі збільшенням використання мобільних пристроїв, мобільний маркетинг також став важливим для охоплення ширшої аудиторії [3].

Також популярною тенденцією цифрового маркетингу у фармацевтичній галузі є інфлюенсер-маркетинг [4]. Інфлюенсери, тобто особи зі значною кількістю підписників у соціальних мережах, використовуються для таргетного ознайомлення з фармацевтичними брендами та їх продуктами. У сфері охорони здоров'я інфлюенсерами можуть бути лікарі, фармацевти, пацієнти або їхні родичі (наприклад, батьки у рекламі засобів для дітей), або медичні працівники, які надають інформацію про методи лікування та ліки. Для промоції медичних засобів серед медичних та фармацевтичних працівників використовують клінічних опініон-лідерів – визнаних професіональних авторитетів у певній галузі медицини. Використовуючи

впливовість, авторитет лідерів та їхніх думок, фармацевтичні компанії можуть ефективно охопити свою цільову аудиторію та стимулювати її залучення.

Персоналізація – ключовий аспект цифрового маркетингу у фармацевтичній галузі [5]. Аналізуючи дані пацієнтів, фармацевтичні компанії можуть надавати персоналізовані рекомендації на основі історії хвороби та поточного стану здоров'я. Це дозволяє компаніям проводити більш цілеспрямовані та ефективні маркетингові кампанії. Аналіз даних має вирішальне значення для відстеження ефективності цифрових маркетингових зусиль та атрибуції конверсій.

eDetailing активно використовується у маркетингу фармацевтичних компаній [6]. Цифрові презентації на мобільних пристроях дозволяють побудувати професійний діалог між представником фармацевтичної компанії та медичним представником, продемонструвати переваги та особливості застосування лікарських засобів або методів лікування.

Технологічні досягнення такі, як віртуальна реальність (VR) та доповнена реальність (AR), суттєво вплинули на фармацевтичний маркетинг [7]. Їх використовують для створення захоплюючого навчального досвіду для споживачів і медичних працівників. Штучний інтелект – ще одна технологія, яка трансформує фармацевтичний маркетинг. Чат-боти зі штучним інтелектом можуть надавати підтримку в режимі 24/7 та відповідати на запити споживачів і медичних працівників.

Незважаючи на широкий спектр можливостей цифрового маркетингу, доступних фармацевтичним компаніям, іноді це може призвести до нерішучості та повільного впровадження стратегій [8]. Щоб подолати цю проблему, компанії можуть прийняти гнучку методологію, побудовану на тестуванні та експериментах. Тестуючи стратегії в менших масштабах, компанії можуть отримати цінну інформацію та оптимізувати кампанії, перш ніж їх масштабувати. Встановлення цифрової присутності має вирішальне значення для медичних працівників у фармацевтичній галузі [9]. Наявність професійної сторінки у Facebook, персонального веб-сайту або присутність на таких платформах, як LinkedIn, може допомогти лікарям налагодити зв'язок з пацієнтами та надати їм цінну інформацію. Цифрова взаємодія між лікарем і пацієнтом, наприклад, консультації за допомогою цифрових засобів, стає все більш поширеним явищем [8, 9].

Висновки.

1. Цифровий маркетинг став невід'ємною частиною маркетингової стратегії фармацевтичної галузі та відіграє важливу роль у формуванні впізнаваності та репутації бренду. Використовуючи цифрові канали, фармацевтичні компанії можуть ефективно налагоджувати зв'язок зі своєю цільовою аудиторією, стимулювати її залучення та впливати на зміни в клінічній практиці.

2. Маркетинг інфлюенсерів, маркетинг у соціальних мережах, персоналізований маркетинг та використання цифрових технологій є ключовими трендами в галузі. Фармацевтичним компаніям важливо

постійно адаптуватися до мінливого цифрового ландшафту та використовувати можливості цифрового маркетингу, щоб залишатися конкурентоспроможними та задовольняти потреби споживачів, виробників фармацевтичної продукції та постачальників медичних послуг.

Список літератури

1. Protsenko, V. M. & Protsenko, A. V. (2022). Digital Marketing in the development of pharmaceutical companies: The current aspects and Perspectives. *Business Inform*, 11(538), 277–283. <https://doi.org/10.32983/2222-4459-2022-11-277-283>
2. Кравченко М. О. & Михалін Б. С. (2021). Цифровий фармацевтичний маркетинг. *Бізнес, інновації, менеджмент: проблеми та перспективи*: зб. тез доп. II Міжнар. наук.-практ. конф., 22 квіт. 2021 р. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, Вид-во «Політехніка», 2021. – 288 с.
3. Khanom, M. T. (2023). Using social media marketing in the digital era: A necessity or a choice. *International Journal of Research in Business and Social Science (2147- 4478)*, 12(3), 88–98. <https://doi.org/10.20525/ijrbs.v12i3.2507>
4. Ozuem, W., & Willis, M. (2022). Influencer marketing. *Digital Marketing Strategies for Value Co-Creation*, 209–242. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94444-5_10
5. Ben-Jebara, M., Mishra, S., Modi, S. B. & Mahar, S. (2023). Product personalization focus in the pharmaceutical industry and shareholder wealth: The roles of marketing capability and financial leverage. *Journal of Business Research*, 159, 113685. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2023.113685>
6. Balkanski, S., & Getov, I. (2020). E-detailing: Keyways for successful implementation of digital technologies in the pharmaceutical marketing. *Promotion and Marketing Communications*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.89249>
7. Renu, N. (2021). Applications of AR and VR Technologies in healthcare marketing. *Journal of Marketing Management (JMM)*, 9(2). <https://doi.org/10.15640/jmm.v9n2a5>
8. Kaihlanen, A.-M., Laukka, E., Nadav, J., Närvänen, J., Saukkonen, P., Koivisto, J., & Heponiemi, T. (2023). The effects of digitalisation on health and Social Care Work: A qualitative descriptive study of the perceptions of professionals and managers. *BMC Health Services Research*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09730-y>
9. Jeyaraman, M., Ramasubramanian, S., Kumar, S., Jeyaraman, N., Selvaraj, P., Nallakumarasamy, A., Bondili, S., & Yadav, S. (2023). Multifaceted role of social media in Healthcare: Opportunities, challenges, and the need for Quality Control. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.39111>

НОМЕНКЛАТУРА ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЯСЕН І ПАРОДОНТА ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ РОЗШИРЕННЯ

Богущька О.Є.¹, Марченко М.В.²

¹Херсонський державний університет, кафедра хімії та фармації, м Херсон, Україна, e-mail: bogutskaya2016@gmail.com

²Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, м Харків, Україна, e-mail: michailvladimirovich87@gmail.com

Захворювання слизової оболонки порожнини рота та пародонта є досить поширеними не тільки в Україні, але й в більшості інших країн світу. Гостра фаза захворювання порожнини рота, як правило, починається із запалення. Несвоєчасне та неякісне лікування запалення призводить до збільшення проникнення судин і кровоточивості ясен. Посилює проблему наявність у пацієнта зубних відкладень, запальних процесів у коренях зубів, карієсу. Однією з ознак захворювань порожнини рота може бути неприємний запах з рота. Крім кровоточивості, підвищується чутливість зубів, з'являються больові відчуття, при цьому нерідко приєднується інфекція. Наслідками цих процесів є гінгівіт, пародонтит та інші захворювання. У подальшому гостра стадія захворювань слизової оболонки рота та пародонта, що супроводжується інфекційно-запальними процесами, переходить у хронічну. При тривалому хронічному патологічному процесі у пацієнта може розвинутися пародонтоз. Це захворювання супроводжується ураженням тканин біля кореня зуба, порушенням мінерального обміну в кістковій тканині, що призводить до дистрофічних змін. Зуби розхитуються, що нерідко призводить до втрати навіть здорових зубів. Процес фармакотерапії захворювання досить тривалий і потребує значних коштів. При використанні синтетичних лікарських препаратів досить часто проявляється їх небажана побічна дія. Лікування хронічних захворювань пародонту має бути комплексним, з одночасним застосуванням як синтетичних препаратів, так і лікарських засобів природного походження. Особливо це стосується таких категорій пацієнтів, як діти, вагітні, люди з алергією, особи похилого віку та ін. Як вже було зазначено, процес лікування тривалий та потребує використання значної кількості досить дорогих лікарських препаратів. Отже, пошук альтернативних методів лікування захворювань ясен і пародонта є актуальним. У комплексній терапії захворювань ясен і пародонта можна використовувати екстемпоральні лікарські засоби природного походження. У порівнянні з препаратами промислового виробництва вони є більш дешевшими і не менш ефективними.

Мета дослідження: застосування екстемпоральних лікарських засобів у комплексному лікуванні захворювань ясен і пародонта та розширення їх номенклатури.

Матеріал і методи дослідження. Визначали номенклатуру екстемпоральних лікарських засобів, що використовуються для лікування інфекційно-запальних процесів ясен і пародонта низки аптек м. Харкова. Проводили аналіз наукових інформаційних джерел та інтернет-ресурсу з можливостей застосування різних видів лікарської рослинної сировини у складі екстемпоральних лікарських засобів для комплексної терапії цієї групи захворювань. У роботі використовували аналітичні, математичні, фармакопейні методи.

Результати дослідження.Проведений аналіз номенклатури екстемпоральних лікарських засобів для фармакотерапії захворювань ясен і пародонта низки великих аптек м. Харкова свідчить, що номенклатура лікарських засобів даної фармакологічної групи в аптеках обмежена лише декількома найменуваннями. Це, в основному, препарати синтетичного походження. Так, аптеки, що мають виробничі відділи, виготовляють про запас і за індивідуальними замовленнями розчин фурациліну (1:5000), водний розчин хлоргексидину біглюконату 0,05 %, розчин перекису водню 3 %, розчин протарголу 0,5-2 % та ін. Ці препарати володіють антибактеріальною, протизапальною, в'яжучою дією та мають широкий спектр застосування для лікування різних захворювань носоглотки, шкіри, ран та ін. Для фармакотерапії захворювань ясен та пародонту використовують препарати, що одержані на основі рослинної лікарської сировини, промислового виробництва. Але в аптеках при замовленні можуть виготовити водні витяжки з трави шавлії, квіток ромашки, листя м'яти, кори дуба та ін. Отже, враховуючи вище викладене, можна стверджувати, що асортимент екстемпоральних лікарських засобів для лікування захворювань порожнини рота досить невеликий та вимагає розширення. Одним з напрямів цієї роботи є розробка складу нових екстемпоральних лікарських засобів на основі природної сировини. Фармакологічні властивості лікарських рослин досить широко використовуються у препаратах промислового виробництва, але їх застосування має обмеження через використання неводних розчинників при виробництві (етанолу та ін.) та недешеву вартість.

Нами розроблено склад лікарського засобу для зовнішнього застосування при лікуванні захворювань ясен і пародонта. Під час розробки лікарського засобу враховували нижче наведені вимоги:

- широкий контингент пацієнтів, у тому числі й діти, люди з наявністю ускладнень фармакотерапії синтетичними засобами (алергії тощо), особи похилого віку та ін., для яких планується застосування лікарського засобу;
- у складі екстемпорального засобу максимально використовували лікарську рослинну сировину з відповідною фармакологічною дією;
- враховуючи можливість виникнення побічного ефекту при застосуванні препарату, не використовували компоненти, що можуть викликати алергічні реакції, подразнення слизової оболонки і т. д.;

- у зв'язку з тим, що лікарський засіб можна застосовувати дітям, не використовували етанол;
- при розробці препарату використовували лікарські рослини, для яких притаманні дезодорувальні властивості.

Тож до складу препарату введено кілька видів лікарської рослинної сировини (листя шавлії та кропиви дводомної, квітки ромашки аптечної та календули лікарської, трава звіробою продірявленого й базиліку звичайного, кропу пахучого плоди). Нижче наведено обґрунтування складу лікарського засобу. За даними наукових джерел препарати шавлії та ромашки мають протизапальну дію і застосовуються у вигляді полоскання при стоматиті, гінгівіті, пародонтиті та інших захворюваннях ротової порожнини. Трава звіробою у складі екстракційних препаратів за рахунок таких біологічно активних сполук, як кверцетин, рутин та інші флавоноїди володіє протизапальною дією. З метою посилення протизапальної дії у лікарський засіб було введено також траву базиліка. Останній має також антимікробні властивості, що позитивно впливають на перебіг інфекційно-запальних процесів захворювань ротової порожнини. Для усунення запалення, прискорення процесів загоєння ран, афтозних виразок до складу препарату було включено календулу лікарську. Як було зазначено, інфекційно-запальні захворювання ротової порожнини часто супроводжуються кровоточивістю ясен, тому з метою кровоспинної дії до препарату було введено листя кропиви дводомної. Для зменшення неприємного запаху та посилення ефекту свіжого дихання застосовували плоди пахучого кропу. Даний склад лікарського засобу було створено у вигляді екстемпорального збору. Зі збору за загальними правилами виготовляли водні витяжки (настій). Обидва препарати можна легко виготовити в аптеці, що має виробничий відділ.

На даний час проводяться дослідження з розробки методик контролю якості екстемпоральних лікарських засобів і технологічних інструкцій на них.

Висновки.

1. Номенклатура екстемпоральних лікарських засобів для лікування інфекційно-запальних процесів ротової порожнини досить обмежена та потребує розширення.
2. Проведено дослідження з обґрунтування складу нового екстемпорального лікарського засобу у формі збору та його водної витяжки для застосування у вигляді полоскань при інфекційно-запальних захворюваннях ясен і пародонта.
3. Впровадження лікарського засобу у медичну практику дозволить розширити асортимент екстемпоральних засобів на основі природної сировини для лікування низки запальних захворювань ротової порожнини та знизити вартість їх лікування.

ДОЦІЛЬНІСТЬ ПОВТОРНОГО ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИННИХ ВІДХОДІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ

Стадницька Н.Є., Василик Ю.Р., Лубенець В.І.

Національний університет «Львівська політехніка», Інститут хімії та хімічних технологій, кафедра ТБСФБ, м. Львів, Україна, e-mail: nataliia.y.stadnytska@lpnu.ua

В Україні щорічно в результаті виробництва екстрактів та настоянок, шрот з лікарської рослинної сировини, який отримують в результаті первинної переробки сировини стає відходами не зважаючи на те, що містить значну кількість біологічно активних речовин. У зв'язку з обмеженістю природних ресурсів виникає тенденція розробки нових лікарських препаратів шляхом комплексного використання рослинної сировини. Цей підхід дозволяє розширити асортимент вітчизняних препаратів, раціонально використовувати природні ресурси, підвищити рентабельність виробництва та зменшити його негативний вплив на навколишнє середовище, оскільки в багатьох випадках рослинні рештки, що залишаються після технологічного процесу просто викидаються як непотрібні в місцях поблизу виробництв. Таким чином, вони становлять реальну небезпеку для екологічної рівноваги екосистем. Ці побічні продукти можуть бути використані як біокомпозити у будівництві, при виробництві ізоляційних матеріалів та картону [1], а також для вилучення цінних речовин, таких як полісахариди, антиоксиданти та ароматичні речовини [2].

Метою даного дослідження було узагальнити одержані раніше дані [3-6] стосовно комплексної переробки сировини материнки звичайної, моркви дикої, хмелю звичайного та намітити напрями подальших досліджень цієї сировини з метою одержання комплексу інших біологічно активних сполук та розширити діапазон досліджуваних рослинних відходів фармацевтичних та парфюмерних виробництв.

Загальновідомим фактом є те, що основною причиною величезної кількості твердих побічних продуктів, що утворюються під час обробки ефіроолійної сировини, є невелика кількість ефірної олії у рослинному матеріалі. Раціональне використання сировинних ресурсів є одним з першочергових сучасних завдань передових технологій спрямованих на вирішення економічних та екологічних питань в багатьох країнах світу. Існуюча світова проблема зниження природних ресурсів лікарських рослин для виробництва біологічно активних препаратів для потреб сільського господарства, косметології та фармації служить підґрунтям для пошуку максимально раціонального використання сировини. У зв'язку з цим ми вивчали біохімічний склад відпрацьованої промислової сировини шишок хмелю (*Humulus Lupulus L.*), трави материнки звичайної (*Origanum vulgare*) та плодів моркви дикої (*Daucus carota*). На виробничих умовах початкова сировина піддавалася екстракції 96% етанолом, тому в якості розчинників використовувалися 70% і 40% розчини етилового спирту та вода. Для

чистоти експерименту вологий шрот висушували до вмісту води 3-6%, і лише після цього проводили екстрагування. Вивчали відпрацьований шрот шишок хмелю, трави материнки, плодів моркви дикої та отримані екстракти на наявність та кількість різних груп біологічно активних сполук. В результаті досліджень встановлено наявність та кількісний вміст флавоноїдів, фенолкарбонових, органічних та жирних кислот, ефірних олій, дубильних речовин, полісахаридів слизу, похідних ортодигідроксикоричної кислоти, амінокислот та макро- і мікроелементів. В досліджуваних зразках методом високоефективної рідинної хроматографії були ідентифіковані такі сполуки, як гіперозид, лютеолін, апігенін, розмаринова кислота. Атомно-емісійним спектральним аналізом визначено кількісний вміст таких мікроелементів як: залізо, марганець, мідь, цинк, кобальт, хром, кадмій та макроелементи: магній, калій, натрій.

Отже, в результаті проведених досліджень, можна зробити висновок про доцільність поглибленого якісного та кількісного вмісту різних груп біологічно активних сполук у відпрацьованому шроті лікарських рослин. У сучасній економічній системі важливо переглянути пріоритети в галузі природокористування, збереження ресурсів, утилізації відходів та вторинного використання. Акцент робиться на зміні технологічного процесу та виробництва з метою мінімізації загального утворення відходів.

Список літератури

1. Супрун Н. П., Василенко В. М., Щуцька Г. В. (2019). Визначення механічних характеристик термоклейових пакетів текстильних матеріалів. *Електронний журнал «Технології та дизайн»*, 3(8), 1–6.
2. Cintura E., Nunes L., Esteves B., Faria, P. (2021). Agro-industrial wastes as building insulation materials: A review and challenges for Euro-Mediterranean countries. *Industrial Crops and Products*, 171, 113833.
3. Saha A., Basak B.B. (2019). Scope of value addition and utilization of residual biomass from medicinal and aromatic plants. *Industrial Crops and Products*, 111979.
4. Стадницька Н.Є., Павлюк І.В., Думич І.І., Блонський О.В. (2014). Дослідження перспективності використання плодів моркви дикої як джерела нових комплексів біологічно активних речовин. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*. Хімія технологія речовин та їх застосування, 787, 244-248.
5. Pavlyuk I., Stadnytska N., Jasicka-Misiak I., Gorka B., Wiczorek P.P., Novikov V. (2015). A study of the Chemical Composition and Biological Activity of Extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* L.) Seeds Waste. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(2), 603-611.
6. Павлюк І.В., Стадницька Н.Є., Ясічка-Місяк І., Вечорек П., Загорій Г.В., Брезвин О.М., Рудик Г.В., Новіков В.П. (2015). Дослідження біологічної активності вторинного екстракту зі шроту трави материнки звичайної (*Origanum vulgare*). *Український біофармацевтичний журнал*, 1(36), 21-24.

• The scientific research was conducted as part of the implementation of the international educational project Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH "Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with European priorities.

Section 6 Prospects for the creation of antibiotics and their use in medical practice.

INSIGHTS INTO BACTERIAL INTERACTIONS: COMPARING FLUORINE-CONTAINING 1,2,4-TRIAZOLES TO ANTIBIOTICS

Korol N.I.¹, Holovko-Kamoshenkova O.M.^{1,2}, Slivka M.V.^{1,3}, Mariychuk R.T.³

¹Uzhhorod National University, Department of Organic Chemistry, Uzhhorod, Ukraine, e-mail: nataliya.korol@uzhnu.edu.ua

² Charles University, Faculty of Science, Department of Organic Chemistry, Praha, Czech Republic

³ FHPS University of Presov, Department of Ecology, Presov, Slovak Republika

The escalating challenge of antibiotic resistance necessitates innovative therapeutic strategies. We delve into the unexplored realm of Fluorine-containing 1,2,4-triazoles as potential antibacterial agents, focusing on interactions with *Staphylococcus aureus* and *Serratia marcescens*. Through quantitative assays and *in silico* approaches, we elucidate molecular docking and molecular dynamics results.

Objectives: Our research is devoted to the comprehensive study of bioactive fluorine-containing 1,2,4-triazoles in combination with well-known antibiotics. By combining quantitative microbiological assays and *in silico* molecular docking, our research delves into the potential of these compounds as effective therapeutic candidates.

Materials & Methods. Molecular docking and molecular dynamics.

Results. Aiming the investigation of interactions of *Serratia marcescens* with model compounds we chose the docking and dynamics approaches. For the comparing we used meropenem antibiotics – broad-spectrum antibiotic belonging to the carbapenem class, the first line agent against this bacterium. The computational study focused on four distinct enzymes, each offering unique insights into the biochemical activities of *Serratia marcescens*.

The results of our study have provided valuable insights into the molecular underpinnings of model 1,2,4-triazoles, shedding light on their potential as therapeutic agents against *Staphylococcus aureus*. The differential affinities observed, coupled with the stability dynamics unveiled through molecular dynamics simulations, highlight the complexity of antibiotic-target interactions.

Conclusion.

Our research contributes to a broader understanding of antibiotic efficacy by providing valuable information about the dynamic world of microbial interactions. In the search for effective therapeutics, such research remains paramount to combating the evolving challenges posed by antibiotic-resistant bacterial pathogens.

This study was partially supported by the Ministry of Education and Science of Ukraine (Project SR-0123U101738) and the National Scholarship Programme of the Slovak Republic (Grant ID 45748).

BIS(THIAZOL-5-YL)PHENYLMETHANE COMPOUNDS: A NEW FRONTIER IN COMBATTING GENETICALLY DEFINED MULTIDRUGRESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND BIOFILMS

Grybaitė B.¹, Kavaliauskas P.^{1,2,3,4}, Sapijanskaitė-Banevič B.¹, Vaickelionienė R.¹, Anusevičius K.¹, Petraitis V.^{2,3,4}, Petraitienė R.^{2,3,4}, Grigalevičiūtė R.⁴, Mickevičius V.¹

¹Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology, Kaunas, Lithuania, e-mail: birute.grybaite@ktu.lt

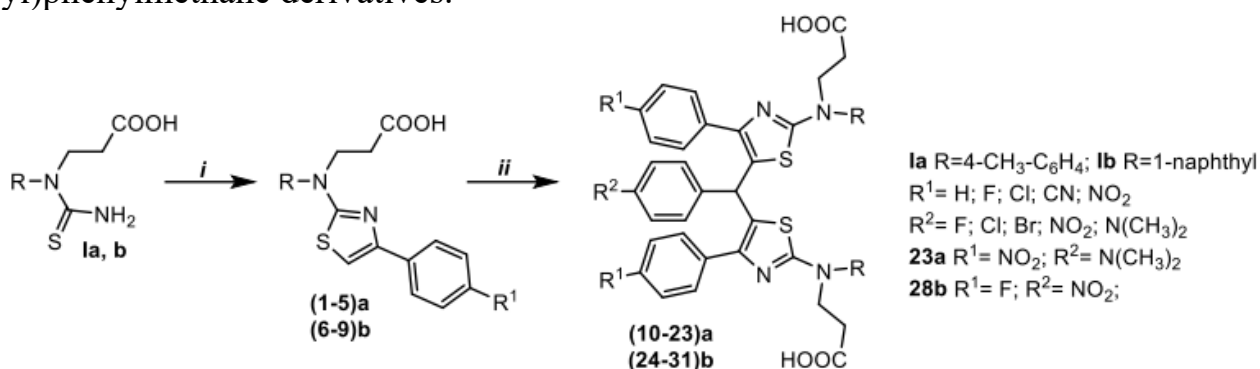
²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Weill Cornell Medicine of Cornell University, New York, NY, USA.

³Institute of Infectious Diseases and Pathogenic Microbiology, Prienai, Lithuania

⁴Biological Research Center, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania.

Thiazole, a five-membered heterocyclic ring containing both sulfur and nitrogen, has emerged as a versatile scaffold in the development of various antimicrobial drugs [1].

The aim of the study: evaluate antimicrobial activity of bis(thiazol-5-yl)phenylmethane derivatives.



Results. Antimicrobial activity analysis revealed an *S. aureus*-directed mechanism of bis(thiazol-5-yl)phenylmethane derivatives (MIC 2-64 μg/ml), while significantly lower activity was observed with vancomycin-resistant *E. faecalis* (MIC 64 μg/ml) ($p < 0.05$). The most active phenylmethane-based derivatives, **23a**, containing nitro and dimethylamine substituents, and the naphthalene-based derivative, **28b**, harboring fluorine and nitro substituents, exhibited strong activity against *S. aureus* with genetically defined resistance phenotypes such as MSSA, MRSA, and VRSA and their biofilms.

Conclusions.

These results demonstrated that bis(thiazol-5-yl)phenylmethane derivatives **23a** and **28b** could be potentially explored as scaffolds for the development of novel candidates targeting drug-resistant *S. aureus*.

References

1. Borcea AM, Ionuț I, Crișan O, Oniga O. (2021). An Overview of the Synthesis and Antimicrobial, Antiprotozoal, and Antitumor Activity of Thiazole and Bisthiazole Derivatives. *Molecules*, 26(3), 624. doi: 10.3390/molecules26030624. PMID: 33504100; PMCID: PMC7865802.

EVALUATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN *LIMOSILACTOBACILLUS REUTERI* AND *LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS* FOR PROBIOTIC DIETARY SUPPLEMENT DEVELOPMENT

Chervetsova V.H., Dmytriv A.Z., Sydoriak T.I.

Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biological Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, e-mail: veronika.h.chervetsova@lpnu.ua

Antibiotic resistance poses a significant concern in modern healthcare, often leading to gastrointestinal (GIT) disorders and necessitating effective treatment options. Probiotic dietary supplements have emerged as a common approach to address these disorders. However, safety regulations mandate that probiotic strains used in such supplements should not harbor antibiotic resistance plasmids.

The purpose of the work. In our study, we focused on the development of a probiotic dietary supplement utilizing *Limosilactobacillus reuteri* and *Lactobacillus acidophilus*. To evaluate their antibiotic resistance profiles, we conducted an antibiotic sensitivity test using the modified disk diffusion method.

Materials and methods. The antibiotics tested included vancomycin, benzylpenicillin, ristomycin, chloramphenicol, and oxacillin, each at a concentration of 15 mg per disk. Bacterial inoculum was prepared by diluting a bacterial culture in saline to match a 1 McFarland turbidity standard. One cubic centimeter of the inoculum was evenly spread over the surface of wort-agar medium within Petri dishes. Antibiotic disks were then placed on the inoculated plates. This procedure was repeated three times for each bacterial species to ensure the accuracy of the results. The test plates were incubated at 37°C for 24 hours.

Results and discussions. The obtained results are shown in table 1.

Table 1

Antibiotic	<i>Lm. reuteri</i>		<i>L. acidophilus</i>	
	Zone of growth retradition of the microorganism, mm	Sensibility	Zone of growth retradition of the microorganism, mm	Sensibility
Vancomycin	24±14	Very sensitive	19±2	Sensitive
Benzylpenicillin	5±1	Not sensitive	0	Not sensitive
Ristomycin	24±4	Very sensitive	15±1	Sensitive
Chloramphenicol	20±4	Very sensitive	25±1	Very sensitive
Oxacillin	24±7	Sensitive	15±11	Not sensitive

Our study revealed that both *Lm. reuteri* and *L. acidophilus* displayed no significant antibiotic resistance, indicating their suitability as probiotic strains for supplement production.

Conclusions.

These findings contribute to the development of safer and more effective probiotic dietary supplements, addressing the growing concerns of antibiotic resistance and GIT disorders.

АНТИБІОТИКИ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ

Голубчик Д.С., Литвинов Г.С.

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», факультет біотехнології і біотехніки, м. Київ, Україна, e-mail: khronosuranovich@gmail.com

За даними ВООЗ, нейродегенеративні захворювання (НДЗ) широко поширені в усьому світі, зокрема нараховується понад 33 млн пацієнтів з хворобою Альцгеймера, та понад 6 млн осіб з хворобою Паркінсона. Хоча певні методи лікування полегшують деякі фізичні або психічні порушення, пов'язані з НДЗ, сповільнити їхню прогресію наразі неможливо, і радикальних ліків поки не існує. Однією зі стратегій вирішення цієї проблеми, яка набирає популярність, є таргетне перепрофілювання відомих препаратів, особливо антибіотичних, у тому числі біотехнологічного походження, які вже пройшли випробування на токсичність і клінічну безпеку.

Мета дослідження: здійснити мета-аналіз і підсумовуюче ревію останніх наукових публікацій щодо здобутків і перспектив використання антибіотиків у профілактиці та лікуванні НДЗ.

Матеріали і методи дослідження. Предметним полем аналітико-теоретичних досліджень була сукупність цільових наукових публікацій з

провідних рецензованих фахових журналів, зокрема European Journal of Pharmaceutical Sciences, Neurotoxicity Research, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology тощо, опублікованих переважно протягом останніх 5 років.

Визначення перспективності й доцільності використання антибіотиків здійснювалося за частотою використання конкретного антибіотика, пропонованого для профілактики та лікування НДЗ, у контрольованій клінічній практиці та за часткою досліджень із позитивними результатами в цьому напрямку.

Результати дослідження. У профілактиці НДЗ, за даними проаналізованих робіт, рекомендується використовувати антибіотики для боротьби з бактеріями, які є поширеними факторами ризику розвитку НДЗ і були знайдені в мозковій речовині хворих (таблиця 1).

Таблиця 1. Антибіотики, пропоновані для лікування найбільш розповсюджених інфекцій, які можуть спричиняти розвиток НДЗ

Хвороба	Інфекційний агент	Антибіотики
Хвороба Альцгеймера	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Азитроміцин, доксициклін, тетрациклін, левофлоксацин, еритроміцин, кларитроміцин, офлоксацин.
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Доксициклін, міноциклін, тетрациклін, еритроміцин, кліндаміцин, ампіцилін, амоксицилін, метронідазол.
	<i>Salmonella typhimurium</i>	Хлорамфенікол, ампіцилін, амоксицилін, сульфаметоксазол, триметоприм.
	<i>Helicobacter pylori</i>	Кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол, тетрациклін, левофлоксацин.
	<i>Treponema pallidum, T. pectinovorum, T. socranskii</i>	Бензатин бензилпеніцилін, прокаїн бензилпеніцилін, доксициклін, цефтріаксон, азитроміцин, еритроміцин.
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Доксициклін, амоксицилін, цефуроксиму аксетил, азитроміцин, цефтріаксон, цефотаксим.
Хвороба Паркінсона	<i>Helicobacter pylori</i>	Кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол, тетрациклін, левофлоксацин.
	<i>Mycobacterium</i>	Рифампіцин, стрептоміцин,

	<i>tuberculosis</i>	капреоміцин, левофлоксацин, етіонамід, амікацин.
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Азитроміцин, доксициклін, тетрациклін, левофлоксацин, еритроміцин, кларитроміцин, офлоксацин, флорхінолони.
	<i>Clostridium difficile</i>	Ванкоміцин, фідаксоміцин, метронідазол.
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Доксициклін, міноциклін, тетрациклін, еритроміцин, кліндаміцин, ампіцилін, амоксицилін, метронідазол.
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Доксициклін, амоксицилін, цефуроксиму аксетил, азитроміцин, цефтріаксон, цефотаксим.
Бічний аміотрофічний склероз	<i>Mycoplasma</i>	Азитроміцин, кларитроміцин, доксициклін, міноциклін, тетрациклін, моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин.
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Доксициклін, амоксицилін, цефуроксиму аксетил, азитроміцин, цефтріаксон, цефотаксим.
	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Азитроміцин, доксициклін, тетрациклін, левофлоксацин, еритроміцин, кларитроміцин, офлоксацин, флорхінолони.
Множинний склероз	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Азитроміцин, доксициклін, тетрациклін, левофлоксацин, еритроміцин, кларитроміцин, офлоксацин, флорхінолони.
	<i>Helicobacter pylori</i>	Кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол, тетрациклін, левофлоксацин.
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Доксициклін, амоксицилін, цефуроксиму аксетил, азитроміцин, цефтріаксон, цефотаксим.
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Рифампіцин, стрептоміцин, капреоміцин, левофлоксацин, етіонамід, амікацин.

Із даних таблиці 1 випливає, що на тепер найпоширенішими патогенами з точки зору розвитку НДЗ є *S. pneumoniae* та *V. burgdorferi*.

Найпоширенішими та найперспективнішими антибіотиками для використання у профілактиці та терапії НДЗ виявилися доксициклін та тетрациклін. Для профілактики НДЗ у релевантних груп пацієнтів у більшості випадків рекомендується використання азитроміцину, левофлоксацину, еритроміцину, для лікування – міноцикліну та рифампіцину.

Антибіотики запроваджуються для терапії НДЗ, оскільки вони проявляють антиапоптичну, протизапальну та антиоксидантну дію, запобігають агрегації неправильно згорнутих білків, активації мікроглії тощо. Показано, що антибіотики здатні проявляти нейропротекторну активність та пригнічувати прояв основних фізіологічних наслідків НДЗ, що полегшує їхній перебіг та сповільнює прогресію.

Наукові та клінічні експерименти вказують, що використання субантимікробних доз антибіотиків при лікуванні НДЗ не сприяє появі антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, забезпечуючи позитивні лікувальні ефекти.

Висновки.

1. У контексті профілактики та лікування НДЗ найбільш ґрунтовно вивченими, ефективними та перспективними виявилися антибіотики тетрациклінового ряду.

2. Доксициклін, міноциклін і рифампіцин – найбільш досліджені і підготовлені для лікування НДЗ, а для їх використання в медичній практиці не вистачає лише усталених та затверджених протоколів.

МЕТОДИ АНАЛІЗУ β -ЛАКТАМНИХ АНТИБІОТИКІВ

Парамонова В.М., Лисенко Т.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра аналітичної, фізичної та колоїдної хімії, м Київ, Україна, e-mail: t.lysenko@nmu.ua

β -лактамні антибіотики є важливою групою антибіотиків, які мають спільну структурну особливість, відому як беталактамне кільце. Це кільце містить чотири атоми: три атоми вуглецю та один атом азоту. Група беталактамних антибіотиків включає пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми та монобактами. Основні представники цих класів:

Пеніциліни. Природні пеніциліни (наприклад, пеніцилін G, пеніцилін V) мають вузький спектр дії та ефективні проти грампозитивних бактерій.

Синтетичні пеніциліни (ампіцилін, амоксицилін) мають більший спектр дії, включаючи грамнегативні бактерії.

Цефалоспорини. Цефалоспорини першого покоління (цефалексин) мають вузький спектр дії. Цефалоспорини другого покоління (цефтріаксон, цефіксім) мають розширений спектр дії, включаючи деякі грамнегативні бактерії.

Карбапенеми (меропенем, іміпенем, меронідазол) мають широкий спектр дії та використовуються при важких інфекціях.

Монобакти (азтреонам) мають специфічний спектр дії, спрямований на грамнегативні бактерії.

β -лактамі антибіотики взаємодіють із бактеріальними клітинами, порушуючи синтез їхньої клітинної стінки, що призводить до бактеріолізу. Однак, через зростаючий рівень резистентності бактерій, виникає необхідність в постійному вдосконаленні та розширенні антибіотичних препаратів для подолання цієї проблеми [1].

Мета дослідження: дослідити методи аналізу β -лактамічних антибіотиків.

Матеріал і методи дослідження. Проведено огляд літературних джерел, використовуючи методи інформаційного пошуку та аналізу літературних даних, з метою дослідження методів аналізу β -лактамічних антибіотиків.

Результати дослідження. Якісне та кількісне визначення β -лактамічних антибіотиків може бути проведене за допомогою різних методів, таких як хімічні реакції, хроматографія та спектроскопія.

Хроматографічні методи. Рідинна хроматографія використовується для розділення та ідентифікації речовин за їхнім хімічним складом. Газова хроматографія – метод аналізу речовин за їхнім розподілом між газовою та стаціонарною фазою. Високоєфективна рідинна хроматографія (HPLC) використовується для розділення та кількісного визначення β -лактамічних антибіотиків у зразках. Зазвичай використовують стандарти для побудови калібрувальної кривої та визначення концентрації антибіотика у зразках.

Мас-спектрометрія дозволяє визначати масу та структуру молекул, що може допомогти в ідентифікації конкретного β -лактамічного антибіотика. Також цей метод може бути використаний для кількісного визначення з використанням внутрішнього стандарту або калібрувальної кривої.

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР) застосовується для вивчення молекулярної структури зразка та виявлення характерних сигналів. Також цей метод може використовуватися для визначення концентрації за допомогою вимірювання сигналів у ЯМР-спектрах та порівняння їх із відомими стандартами.

Ультрафіолетова та видима спектроскопія (UV-Vis): визначення концентрації

β -лактамічних антибіотиків може бути здійснено за допомогою вимірювання поглинання зразком світла при конкретних довжинах хвиль.

Також для швидкого визначення антибіотиків можна використати скринінг-метод з використанням тест-систем. Наприклад Премі Тест, виготовленої компанією DSM Venturing Development (Нідерланди) представляє собою середовище засіяне тест-мікроорганізмом *Bacillus stearothermophilus*. При розмноженні мікроорганізму підвищується рН середовища, що зумовлює

перехід кольору рН-індикатора (бромкрезолу пурпурового) з фіолетового на жовтий. У разі наявності антимікробних речовин відбувається інгібування розмноження бактерій і утворення кислоти. Рівень рН середовища залишався незмінним, і, відповідно, колір індикатора залишався фіолетовим [2].

Parallux - це швидка тестова система, заснована на SPFA технології ("твердої фази флуоресцентного імуноаналізу"). Ця тест-система призначена для виявлення бета-лактамних антибіотиків (клоксацилін, цефалірин, пеніцилін G і цефтіофур), сульфаніламідів (сульфаметазин, сульфатіазол, сульфадиметоксин) і антибіотиків тетрациклінового ряду [3].

Висновки.

1. В результаті літературного пошуку показано, що на теперішній час є багато інструментальних методів аналізу для якісного та кількісного визначення антибіотиків. Для точного визначення β -лактамних антибіотиків необхідно використовувати комбінацію цих методів для отримання достовірних результатів.

2. Також для швидкого виявлення антибіотиків можна скористатись швидкими тест-системами. Але необхідно враховувати, що чутливість методу є різною для кожного антимікробного препарату.

Список літератури

1. Коваленко Т.І. (2021). Антимікробна резистентність деяких грам-позитивних та грам-негативних бактерій до бета-лактамних антибіотиків. *Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині*, №1, 64-66.

2. Музика В.П., Стецько Т.І., Святоцька Л.О., Угрин Г.П., Камінський Р.В., Падовський В.Н. (2015). Скринінг-метод визначення залишків антимікробних препаратів у тушах тварин. Retrieved from <http://archive.inenbiol.com.ua:8080/ntb/ntb3/pdf/3/4.pdf>

3. Титор О. Б. (2013). Принципи роботи та порівняльна детекторна ефективність методів для визначення антибіотиків в молоці. *Вісник Сумського національного аграрного університету*, № 2 (32), 53-56.

ОСОБЛИВОСТІ ОБСЛУГОВУВАННЯ ГЕРІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ В АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДАХ

Киричук А.О., Кричковська А.М., Монька Н.Я., Лубенець В.І.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, Львів, Україна, e-mail: anastasiia.kyrychuk.mfrfp.2022@lpnu.ua

Обслуговування геріатричних пацієнтів в аптечних закладах вимагає ретельного підходу та високого рівня уважності. Ця категорія клієнтів відрізняється рядом особливостей, що охоплюють фізіологічні, соціальні та медичні аспекти. Розуміння та врахування цих особливостей є ключовим

для забезпечення якісного та ефективного обслуговування геріатричних клієнтів у фармацевтичних закладах.

Мета дослідження: аналіз особливостей обслуговування геріатричних пацієнтів у фармацевтичних закладах для формування рекомендацій щодо оптимізації процесів, спрямованих на покращення якості аптечного обслуговування цільової аудиторії.

Матеріали і методи дослідження. Для збору даних було використано опитування та проведено спостереження за взаємодією між фармацевтом та геріатричним пацієнтом. Отримані дані охоплювали фізіологічні, соціальні та медичні аспекти обслуговування.

Дослідження виконане на основі проведених опитувань та інтернет-джерел, з подальшою обробкою та структуризацією даних, з метою подальшого використання.

Результати дослідження. Розгляд особливостей обслуговування геріатричних пацієнтів у фармацевтичних закладах є одним з ключових завдань, оскільки ця група клієнтів визначається не тільки своїми медичними потребами, але і комплексом факторів, що визначають їхню вразливість та потребу в особливому підході. Розгляд цих особливостей важливий не лише для забезпечення ефективної медичної допомоги, але й для забезпечення гідного та комфортного обслуговування.

Існує ряд особливостей, на які необхідно звертати увагу при роботі з цією групою відвідувачів аптек. Основними з них є:

- **Фізіологічні особливості.** Геріатричні пацієнти часто мають фізіологічні зміни, пов'язані з віком, такі як зменшення слуху, зору, а також зміни в метаболізмі ліків. Фармацевти повинні враховувати ці особливості при наданні консультацій та рекомендацій.
- **Соціальні аспекти.** Геріатричні пацієнти можуть бути суспільно вразливими через обмежену мобільність чи залежність від підтримки родини. Забезпечення підтримки та розуміння соціального контексту є ключовим для ефективного обслуговування.
- **Медичні комплексності.** З часом геріатричні пацієнти частіше стикаються з поліфармакотерапією, тобто прийомом декількох ліків одночасно. Фармацевти повинні бути добре обізнані в можливих взаємодіях ліків та індивідуальних потребах пацієнтів.
- **Доступність та зручність.** Врахування фізичних обмежень геріатричних пацієнтів, є важливим створення комфортних умов для отримання ліків та консультацій, а також можливість доставки ліків, особливо для тих, хто має обмежений доступ.
- **Психосоціальна підтримка.** Забезпечення емоційної та психосоціальної підтримки є важливим аспектом обслуговування, оскільки геріатричні пацієнти можуть стикатися з психологічними викликами та стресом.

- Розгляд цих аспектів дозволяє аптечним закладам виявити найбільш ефективні стратегії та підходи для забезпечення належного обслуговування геріатричних клієнтів.
- Щоб оптимізувати процеси та покращити якість аптечного обслуговування геріатричних пацієнтів в аптечних закладах, можна врахувати наступні рекомендації:
- Забезпечення зручного доступу геріатричних пацієнтів до аптек, розміщення аптек в районах, де проживає багато геріатричних пацієнтів.
- Забезпечення належного рівня навчання фармацевтів щодо особливостей геріатричної популяції. Їхні знання повинні охоплювати фізіологічні, соціальні та медичні аспекти.
- Розгляд можливості організації послуги з доставки ліків для тих, хто має обмежену можливість самостійного відвідування аптеки.
- Розвиток ефективної системи співпраці з медичними закладами та лікарями геріатричної спеціалізації для обміну інформацією та взаємодії в інтересах пацієнтів.

Ці рекомендації спрямовані на створення сприятливого середовища для геріатричних пацієнтів у фармацевтичних закладах, покращення доступності та якості медичних послуг для цієї групи відвідувачів аптек.

В и с н о в к и .

Обслуговування геріатричних пацієнтів у фармацевтичних закладах потребує ретельного та уважного підходу. Визначено, що ця категорія клієнтів відрізняється фізіологічними, соціальними та медичними особливостями, які важливо враховувати для забезпечення якісного та ефективного обслуговування.

На основі проведеного дослідження були сформульовані конкретні рекомендації щодо оптимізації процесів аптечного обслуговування геріатричних пацієнтів. Ці рекомендації охоплюють аспекти навчання фармацевтів, покращення доступності та врахування соціальних та фізичних особливостей цільової аудиторії.

Впровадження рекомендацій буде мати безпосередній вплив на покращення якості аптечного обслуговування геріатричних пацієнтів. Це допоможе забезпечити не лише належний рівень фармацевтичної допомоги, але і підняти рівень комфорту та задоволення цільової аудиторії в аптечних закладах.

* Дослідження проведено у межах виконання міжнародного освітнього проєкту Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH «Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with the European priorities».

ПРИРОДНІ ІЗОЛЯТИ АКТИНОМІЦЕТІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНЕ ДЖЕРЕЛО НОВИХ АНТИБІОТИКІВ

Тістечок С.І.^{1,2}, Федоренко В.О.^{1,2}, Лужецький А.М.³, Громико О.М.^{1,2}

¹Львівський національний університет імені Івана Франка, кафедра генетики та біотехнології, м. Львів, Україна, e-mail: oleksandr.gromyko@lnu.edu.ua

²Львівський національний університет імені Івана Франка, Колекція культур мікроорганізмів – продуцентів антибіотиків, м. Львів, Україна

³Саарландський університет, кафедра фармацевтичної біотехнології, м. Саарбрюккен, ФРН

Поява і швидке поширення патогенних мікроорганізмів з множинною стійкістю до антибіотиків стали нагальною проблемою глобальної охорони здоров'я. Ця тривожна тенденція не лише створює значні виклики в усьому світі, але й загрожує звести нанівець досягнутий прогрес у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Стрімке зростання кількості патогенів з мультирезистентністю спонукає дослідників до пошуку ефективних стратегій вирішення окресленої проблематики. Відкриття нових природних біологічно активних сполук для розробки на їхній основі антимікробних препаратів є однією з таких стратегій.

Актиноміцети – різноманітна група грамполозитивних бактерій, які широко розповсюджені в різних біотопах, особливо в ґрунтах, де відіграють важливу роль у забезпеченні кругообігу поживних речовин. Вони здатні продукувати біологічно активні вторинні метаболіти, які широко застосовують у медицині, ветеринарії та сільському господарстві. Головною цінністю актиноміцетів є їхня здатність продукувати антибіотичні сполуки. Ці бактерії відіграють вирішальну роль у розробці багатьох життєво важливих терапевтичних засобів для боротьби з інфекційними, онкологічними та іншими захворюваннями.

Мета дослідження: скринінг нових природних антибіотиків мікробного походження в біотопах України.

Матеріали і методи дослідження. Застосована комплексна методологія, яка включала мікробіологічні, молекулярно-генетичні, біоінформатичні та фізико-хімічні методи досліджень.

Результати дослідження. У Львівському національному університеті імені Івана Франка функціонує Колекція культур мікроорганізмів – продуцентів антибіотиків. Основу колекції складають природні ізоляти актиноміцетів (білизько 3000 штамів), виділені з біотопів України (Кримський п-ів, гори Карпати) і Антарктики (Аргентинські острови). Дослідження антибіотичних властивостей природних ізолятів виявило, що більшість з них здатні інгібувати ріст грамполозитивних, грамнегативних бактерій або грибів. Деякі з досліджуваних штамів є антагоністами низки мультирезистентних шпитальних штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*. Дані біологічних активностей природних ізолятів актиноміцетів лягли в

основу відбору перспективних продуцентів для вивчення природи біологічних молекул, які вони синтезують. В результаті дереплікативного аналізу вторинних метаболітів з подальшим ЯМР-аналізом в екстрактах природних ізолятів актиноміцетів, виділених, головню, з ризосфери рослин Кримського п-ова (протягом 2008-2012 рр.), на сьогодні ми відкрили 20 нових природних сполук, більшість з яких мають антибіотичну дію. Деякі з цих сполук мають унікальні хімічні структури та важливі біологічні активності. Наприклад, леополінова кислота (*Streptomyces* sp. Je 1-21) розглядається як скелет для розробки ліків проти SARS-CoV-2. Для юніпероліду А (*Streptomyces* sp. Je 1-48) характерний новий хімічний скелет. Рубіміціон А (*Streptomyces* Lv 6-8) з унікальним приєднанням фуранового кільця в положенні С-7 антрахінону, виявляє антибіотичні та цитотоксичні властивості. У структурі нафтохінонвмісного фурахіноцину L (*Streptomyces* sp. Je 1-369) виявлено дуже рідкісний, серед природних сполук фрагмент ацетилгідразону; ця сполука поки єдина з фурахіноцинів, яка виявляє антибактеріальну дію проти грампозитивних бактерій. Ідентифіковано кластер генів біосинтезу антибіотика Je478 в штамі-продуценті *Streptomyces* sp. Je 1-332. Цей антибіотик – незвичний тритерпен, що містить гуанідинову групу та відрізняється нетиповою циклізацією, виявляє широкий спектр антибіотичної активності, зокрема антимікобактерійну. Також для направленою скринінгу певних класів сполук ми використали біосенсиори. В результаті чого, вперше з біотопів України виділено продуцентів бернінаміцинів (*Streptomyces* sp. Je 1-79 та Je 1-613), лідикаміцинів (*Streptomyces* sp. Je 1-6), антиміцинів (*Streptomyces* sp. Je 1-93), спіраміцинів та стамбоміцинів (*Streptomyces* sp. Je 1-651).

Висновки.

1. У Львівському національному університету імені Івана Франка сформовано колекцію культур природних ізолятів актиноміцетів з широким спектром біологічних активностей. Ідентифіковано більше 30 природних біологічно активних сполук з антибактеріальною, протигрибковою і протипухлинною активностями. Серед них 20 сполук є новими, три з яких мають новий хімічний скелет.

2. Створена колекція продуцентів антибіотиків може бути платформою для розвитку в Україні мікробних біотехнологій у виробництві фармпрепаратів.

• Робота підтримана грантом Національного фонду досліджень України № 97/0263.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ S- АЛКІЛ-4- R- ЗАМІЩЕНИХ-АРИЛТІОСУЛЬФОНАТІВ

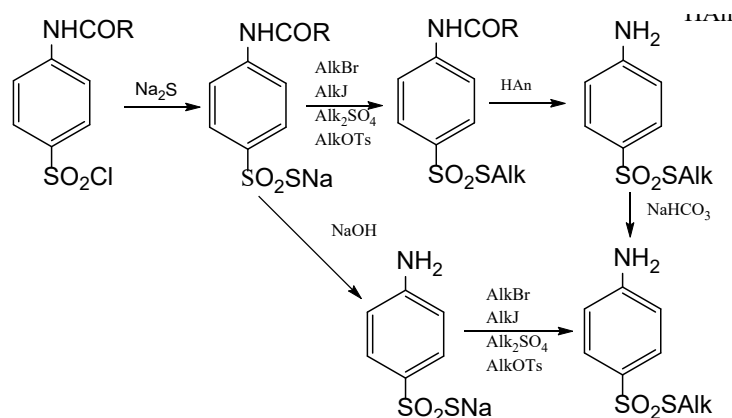
Фізер Л.В.¹, Николин Я.В.¹, Бобало І.Ю.¹, Чарка Р.В.¹, Любас Н.М.², Іскра Р.Я.³, Монька Н.Я.¹, Комаровська-Порохнявець О.З.¹, Лубенець В.І.¹

¹Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна
liubov.v.fizer@lpnu.ua

²Інститут біології тварин НААН, вул. Стуса, 38, м. Львів, 79034, Україна

³Львівський національний університет імені Івана Франка, вул. Грушевського, 4, Львів, 79005, Україна

Стійкість до антибіотиків у всьому світі зростає з загрозливою швидкістю. Особливо небезпечним грам-позитивним патогеном наприклад є Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), який може спричинити внутрішньолікарняні інфекції, а також госпітальні інфекції [1]. MRSA може викликати різноманітні інфекційні захворювання, включаючи пневмонію, інфекції сечовивідних шляхів, бактеріємію та ендокардит із відносно високою смертністю [2]. З метою пошуку нових активних фармацевтичних інгредієнтів щодо метицилінрезистентних *Staphylococcus aureus* проводяться дослідження по розробці технології синтезу нових тіосульфонатних субстанцій.



У ході проведення S-алкілування досліджено закономірності впливу якісних і кількісних факторів, зокрема різних алкілюючих агентів на перебіг реакцій. На конверсію введення алкільних замісників в молекули солей тіосульфокислот і ступінь чистоти отриманих тіосульфонатів впливають: природа алкілюючого агента, присутність чи відсутність розчинника (полярних/неполярних), дія ультразвуку, температура проведення реакції. Будова сполук підтверджена С¹³-, Н¹-, ІЧ-спектроскопіями і елементний аналізом. Серед синтезованих сполук виявлені тіосульфонати з високою антибактеріальною активністю щодо бактерій [3], зокрема *Staphylococcus aureus*.

1. P. Lena, A. Ishak, S. A. Karageorgos, C. Tsioutis. Trop. Med. Infect. Dis. 2021, 6(2), 42;

2.El-Halfawy, O.M., Czarny, T.L., Flannagan, R.S., Day, J., Bozelli Jr, J.C., Kuiack, R.C., Salim, A., Eckert, P., Epan, R.M., McGavin, M.J. and Organ, M.G., 2020. *Nature chemical biology*, 16(2), pp.143-149.

3. V. Lubenets, S. Vasylyuk, N. Monka, K. Bolibrukh, and al. *Saudi Pharmaceutical Journal*.2017. 25. 266 274.

ПЕРСПЕКТИВА ВИКОРИСТАННЯ ЛІЩИНИ ЗВИЧАЙНОЇ (*CORYLUS AVELLANA L.*) ЯК ПРОТИМІКРОБНОГО ЗАСОБУ

Зарецька А.О., Крвавич А.С.

Національний університет «Львівська політехніка», ІХХТ, кафедра ТБСФБ

У наш час мікроорганізми стають дедалі більше резистентними до антибіотиків. Відповідно ускладнюють боротьбу з інфекційними захворюваннями та неконтрольовано поширюються. Тому рослинні екстракти все частіше стають об'єктом досліджень як альтернативні джерела антибактеріальних речовин. Також слід зауважити, що існує проблема забруднення навколишнього середовища фармацевтичними відходами, що містять антибіотики та інші лікарські препарати.

Ліщина звичайна (*Corylus avellana L.*) може бути перспективним об'єктом для подальших досліджень завдяки вмісту біологічно активних речовин (БАР) та розповсюдженості.

Мета дослідження: виявлення якісного складу Ліщини звичайної (*Corylus avellana L.*), пошук найоптимальнішого методу екстракції та дослідження на антимікробні властивості.

Для досягнення поставленої мети важливо знати хімічний склад Ліщини звичайної (*Corylus avellana L.*), який потенційно може мати антимікробні властивості, а саме: органічні кислоти, дубильні речовини (7,7–11,6 %), флавоноїди (кверцетин, мірицетин, кемпферол та їхні глікозиди; проантоціаніди), гідроксикоричні кислоти, альдегіди (гексен-2-аль-1), ефірну олію, алкалоїди, мінеральні сполуки. Такий склад препаратів Ліщини звичайної (*Corylus avellana L.*) зумовлюють такі властивості, як гепатопротекторні, противиразкові, антимікробні, в'яжучі та мають ранозагоювальні ефекти.

Матеріал і методи дослідження. Як сировину використовували попередньо зібране, промите та висушене листя складу Ліщини звичайної (*Corylus avellana L.*). Для дослідження використовувався сухий порошок, отриманий шляхом потрібнення. В якості екстрагентів був обраний етиловий спирт різних концентрацій, а саме 70%-й, 50%-й та 30%-й, який забезпечує оптимальні умови для екстракції БАР.

Подрібнену сировину, вагою 2,5 г вносили в конічну колбу на 250 мл зі шліфом, додавали 50 мл розчинника. Відповідно отримали три колби з наважкою сировини 2,5 г та 50 мл спирту різних концентрацій (70%, 50% та 30%). Кип'ятили зі зворотнім холодильником на водяній бані протягом 30 хв після закипання. Потім колби охолоджували під проточною водою до

кімнатної температури та фільтрували через паперовий фільтр в колбу місткістю 250 мл. Повторювали екстракцію ще два рази за тією ж методикою. Отримані екстракти об'єднували, щільно закривали корком та ховали у місця без доступу світла.

На визначення наявності тих чи інших БАР в сировині проводились якісні реакції, наведені в таблиці.

Результати дослідження.

Таблиця

БАР	Реагент	Результат
Флавоноїди (Хінони, Кварцетин)	AgNO ₃ , HCl, NaOH	+ (жовто-зелене забарвлення)
	ТШХ	+
	AlCl ₃	+
	NaOH, 95% етиловий спирт, 50 г сировини	+ (жовто-оранжеве забарвлення)
	Магнієва стружка	+ (оранжво-червоне забарвлення)
Таніни	FeCl ₃	+ (чорно-зелене забарвлення)

Подальші дослідження полягають у виявленні дії екстрактів Ліщини звичайної (*Corylus avellana L.*) на *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. та *Sarcina lutea*.

Висновки.

БАР, що містяться у листі Ліщини звичайної (*Corylus avellana L.*) мають доведені антиоксидантні, протизапальні та антимікробні дії. Також можуть мати синергічну дію з уже існуючими препаратами та інгібувати розвиток бактерій на певних стадіях їх розвитку, що допоможе у боротьбі з поширенням антибіотикорезистентних мікроорганізмів.

ОДЕРЖАННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПЛІВОК З ПРИРОДНИМИ СИЛІКАТНИМИ НАНОТРУБКАМИ

Турчин О.С.¹, Галстян А.Г.¹, Бричка С.Я.^{1,2}

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: elenaturchin1997@gmail.com

²Інститут газу НАН України, відділу термохімічних процесів та нанотехнологій, м. Київ, Україна, e-mail: serg_1971@ukr.net

Галлоїзитні нанотрубки (ГНТ) є природними матеріалами з високим ступенем біосумісності. Покриття на основі природних полімерів мають потенціал до використання у фармації та при пакуванні продуктів харчування.

Мета дослідження. Розробити антибактеріальні нанокompозитні плівки казеїну.

Матеріали і методи дослідження. В роботі ліпосоми галлоїзиту та фосфатидилхоліну використали для розробки нанокompозитних плівок казеїну. Ліпосоми, приготовані або з лецитином сої, або з фосфоліпоном, мали розмір частинок в діапазоні від 124 до 178 нм і високу ефективність захоплення

(94-100%). Враховуючи їх стабільність, ліпосоми з 1,0 мг/мл нізину були обрані для включення в нанокompозитні плівки, що містили 0,5 г/л галлоїзиту. Властивості перевіряли за допомогою електронної мікроскопії, термогравіметричного аналізу.

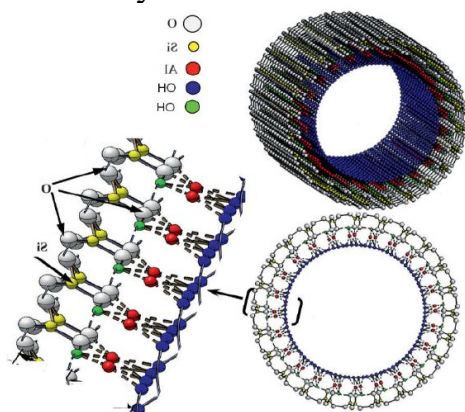


Рисунок 1. Модель структури ГНТ

Результати дослідження. Плівки мали антимікробну активність проти *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens* та *Bacillus cereus*. Електронна мікроскопія показала, що вони мають гладку поверхню. Збільшення жорсткості відбувається з додаванням галлоїзиту. Казеїнові плівки були тоншими і злегка жовтуватими, менш жорсткими і дуже еластичними у порівнянні з іншими типами плівок. За результатами термогравіметричного аналізу встановлено зниження температури деградації для плівок казеїну із додаванням ліпосом. Температура склування зменшувалась із додаванням ліпосом і галлоїзиту.

Висновки. Плівки казеїну, що містять ліпосоми, завантажені нізином та галлоїзитом, представляють цікаву альтернативу антимікробним покриттям порівняно з існуючими аналогами на ринку.

ПРОБЛЕМА ОНІХОМІКОЗІВ ТА МЕТОДИ ЇХ ЛІКУВАННЯ

Качан Р.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, e-mail: kachanr@gmail.com

Останнім часом мікози набувають значного поширення, у тому числі й оніхомікоз. Це викликано невірним харчуванням, малорухливим способом життя, необґрунтованим прийманням антибіотиків і використання синтетичних матеріалів у одязі.

Мета дослідження: Створення засобу для лікування оніхомікозу.

Матеріал і методи дослідження. Полімерний композиційний матеріал, метод дифузії в агар.

Результати дослідження. Оніхомікоз – найбільш розповсюджене захворювання нігтів. Поширеність оніхомікозу сягає третини населення, а в певних групах населення ще значно вища. Якщо його не лікувати, оніхомікоз може викликати дискомфорт, біль, парестезію, деформації нігтів, труднощі з обрізанням товстих нігтьових пластин, труднощі з підгонкою взуття, підвищену схильність до алергії, поширення мікозу на інші ділянки тіла. Тому необхідно лікувати дане захворювання. Пероральна протигрибкова терапія вважається золотим стандартом лікування оніхомікозу, проте вона має один значний недолік – токсичність. Місцева терапія не має вираженої токсичної дії. Але вона не така ефективна у багатьох випадках. Місцева протигрибкова терапія включає використання лаків, мазей, кремів, суспензій тощо. Значна частина цих засобів не може тривалий час знаходитись на поверхні нігтю, що обмежує дифузію активної речовини до його товщі. Основна частина нігтя людини складається з альфа кератину – натурального полімеру, який потенційно може бути сумісним з іншими полімерами. А при лікуванні та профілактиці мікозу нігтя сумісність – дуже важливий елемент. Це пояснюється тривалим терміном лікування оніхомікозу. Також важливим компонентом при лікуванні грибкового ураження шкіри є потреба в незмивному полімері з фунгіцидними властивостями. Створення полімерного композиційного матеріалу з вище вказаними властивостями є важливим питанням не лише для лікування хворих на оніхомікоз, але й профілактики. Тому при створенні нового засобу для лікування і профілактики оніхомікозу вибрали полімерний композиційний матеріал у формі лаку. У якості активної речовини пропонується використати четвертинну амонієву сіль, яка володіє вираженою фунгіцидною дією і не використовувалась раніше у складі протигрибкових засобів.

Висновки.

1. Показана актуальність створення полімерного засобу з фунгіцидними властивостями.
2. У якості форми засобу з фунгіцидними властивостями вибрано лак.

ЛАКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗУ

Качан Р.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, e-mail: kachanr@gmail.com

Засобів для лікування оніхомікозу є велика кількість. Проте вони мають свої недоліки. Тому актуальним питанням є створення засобу для місцевого лікування та профілактики оніхомікозів.

Мета дослідження: Створення засобу для лікування оніхомікозу.

Матеріал і методи дослідження. Протигрибкові засоби, аналітичний метод.

Результати дослідження.

Лак – це лікарська форма, що призначена для нанесення на нігті пальців рук, а також ніг. Будь - який типовий сучасний лак містить чотири основних типи інгредієнтів: полімер, розчинник, пластифікатор та активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ). Після нанесення лаку активний фармацевтичний інгредієнт проникає у нігтьову пластину і далі, - у нігтьове ложе, де починає свою дію. Перевагою лаків є універсальність їх застосування, легкість нанесення, гарний захист ураженої ділянки від чинників навколишнього середовища. Місцева терапія дозволяє створювати на поверхні нігтя дуже високі концентрації протигрибкового препарату. Такі концентрації - фунгіцидні для більшості збудників оніхомікозу, неможливо створити при системному призначенні, оскільки це було б пов'язане з токсичною дією на організм хворого. При місцевому нанесенні препарат не всмоктується в системний кровотік, тому таке лікування більш безпечне. З цієї форми АФІ краще проникає через нігтьову пластинку. Саме лак з фунгіцидною дією найбільш підходить для лікування власне оніхомікозу, решта протигрибкових препаратів частіше використовують при лікуванні інших грибкових інфекцій шкіри. Спеціальні лаки для нігтів, розроблені для лікування оніхомікозів, дозволяють краще проводити антимікотик через нігтьову пластинку до товщі нігтя. Крім того, плівка лаку, застигаючи на його поверхні, перешкоджає випаровуванню препарату з нього, таким чином концентруючи АФІ на поверхні і створює бар'єр для інфекції. Ця плівка потім діє як лікарське депо, збільшуючи гідратацію нігтя, підсилює дифузію АФІ.

Висновки.

1. Для місцевого лікування оніхомікозу оптимальною формою є лак з фунгіцидною дією.
2. Лак з фунгіцидною дією може бути застосований не лише для лікування, а й для профілактики оніхомікозів.

ФУНГІЦИДНІ АГЕНТИ ПРОТИГРИБКОВИХ ЛАКІВ

Качан Р.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, e-mail: kachanr@gmail.com

У даний час спостерігається тенденція втрати ефективності протигрибкових засобів у зв'язку з адаптацією мікрофлори до активnodіючих речовин цих засобів. Тому актуальним є використання речовин, що володіють фунгіцидною активністю, але не використовувались у протигрибкових засобах.

Мета дослідження: Вибрати оптимальний фунгіцидний агент для протигрибкових лаків.

Матеріал і методи дослідження. Активnodіючі речовини, метод дифузії в агар.

Результати дослідження. При створенні лаку з протигрибковою дією необхідно звертати увагу не тільки на основу, яка б відповідала критеріям якості косметичних лаків, але й використовувати такі фунгіцидні агенти, що володіють вираженою протигрибковою дією щодо широкого спектру збудників оніхомікозів – мікозів нігтів. Також викликом для багатьох препаратів з антимікробною дією є адаптація мікрофлори до них. Як наслідок, засоби втрачають свою ефективність щодо збудників оніхомікозу. Тому при розробці лаку з фунгіцидними властивостями актуальним є використання активnodіючих речовин, що не використовувались у протигрибкових засобах. Крім цього, дані речовини повинні бути безпечними і володіти пролонгованою дією. Перспективним в цьому напрямку є клас катіоноактивних поверхнево-активних речовин (ПАР). Значна частина цих речовини володіє вираженою антимікробною дією та мають 3-4 клас небезпеки. Це досить безпечні хімічні речовини. До вищезгаданих речовин можна віднести: аміни, гуанідини та четвертинні амонієві сполуки (ЧАС). Ці сполуки використовуються у складі багатьох антимікробних засобів, вони показали себе як ефективні біоциди (бактерициди, віруліциди та фунгіциди). Третинні аміни володіють дуже широким спектром дії, ефективні щодо бактерій, мікобактерій туберкульозу, грибів, вірусів, бацил. Четвертинні амонієві сполуки ефективні щодо бактерій, грибів, мікобактерій туберкульозу, вірусів. Гуанідини дуже ефективні щодо бактерій, мають фунгіцидну дію у високих концентраціях, а в низьких концентраціях володіють фунгістатичною дією, ефективні щодо вірусів. Найбільш вираженими фунгіцидними властивостями володіють третинні аміни та четвертинні амонієві солі, тому саме їх пропонується використовувати у якості фунгіцидних агентів лаків.

Висновки. Катіоноактивні ПАР є перспективними фунгіцидними агентами для лаків. Найбільш вираженою фунгіцидною дією володіють ЧАСи та третинні аміни.

БАКТЕРИЦИДНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН

Качан Р.В., Закомолдіна А.І., Соболева К.Є., Прохаренко М.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, e-mail: kachanr@gmail.com

Розробка фармацевтичної композиції для лікування ран є актуальною темою у всьому світі, особливо для України в умовах війни. Сучасна фармацевтична промисловість України вимагає нових підходів до розробки ранозагоювальних засобів, це насамперед уникнення використання антибіотиків з метою зменшення резистентності мікрофлори до останніх.

Мета дослідження: Створення бактерицидного засобу для лікування ран.

Матеріал і методи дослідження. Бактерицидні агенти, метод дифузії в агар.

Результати дослідження. Велика різноманітність ран та відсутність ефективного універсального методу лікування призвели до високого попиту на сучасні стратегії розробки комплексних ранозагоювальних препаратів. Регенерація здорової та функціональної шкіри залишається величезною проблемою через її багатошарову структуру та організовану присутність різних типів клітин у позаклітинному матриксі. Методи лікування засновані на сполуках природного походження, часто є неефективними при лікуванні різних видів ран. Першочерговою задачею при лікуванні ран є захист від мікробної інфекції, переважно бактеріальної етіології. Створення ранозагоювального препарату є надзвичайно актуальною задачею в умовах війни. Військові конфлікти призводять до численних поранень і важливо мати ефективні засоби лікування щоб зберегти життя та здоров'я поранених солдатів. Велика кількість класичних місцевих засобів з бактерицидною дією для лікування ран втратили свою ефективність через тривале використання, що можна пояснити адаптацією мікрофлори до активної речовини. Це передусім засоби, що містять антибіотики. Тому була проведена робота зі створення засобу для лікування ран, який не містив антибіотиків у якості бактерицидного агента. Запропоновано використати хлоргексидин, як активної речовини нового засобу. Також слід до складу цього засобу додати агент, що володіє ранозагоювальною дією та регенеруючим ефектом. Цим критеріям задовольняє пантенол. Засіб який має два механізми дії: бактерицидний та ранозагоювальний буде ефективним при лікуванні різноманітних ран.

Висновки.

1. Показана актуальність створення засобу з бактерицидною дією для лікування ран.
2. У якості активної речовини використано похідне гуанідину.

ПІРИТІОН ЦИНКУ ТА БЕНЗАЛКОНІЙ ХЛОРИД В ЯКОСТІ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ПРОТИГРИБКОВОГО ЗАСОБУ МІСЦЕВОЇ ДІЇ

Сіленко О.С.¹, Судакевич А.А.¹, Качан Р.В.¹, Курінна Л.І.²

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

²Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ, Україна.

Грибкові інфекції стають все більш поширеним захворюванням людей, особливо серед груп населення з ослабленим імунітетом. Грибкові патогени *Trichophyton rubrum*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes* є одними з найбільш поширених збудників грибкових захворювань людини. Широкий асортимент лікарських засобів для безпечної та ефективної протигрибкової фармакотерапії для практики сучасної медицини є актуальним. Лише три класи молекул нині схвалені для лікування інвазивних мікозів. Ефективність цих агентів визначається токсичністю господаря, фунгістатичною активністю, появою стійкості до лікування в популяціях патогенів.

Актуальним завданням фармацевтичної науки є створення нових фунгіцидних засобів для лікування мікозів.

Мета дослідження: Метою даної роботи є розробка складу комбінованого лікарського засобу, основним компонентом якого буде активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) з найефективнішою концентрацією для забезпечення фунгіцидної дії на уражених грибок зонах шкірних покривів голови, волосся та нігтів.

В результаті огляду ринку фунгіцидних препаратів, АФІ що входять до їх складу, форм випуску та виду терапії, оцінити конкурентоспроможність нового лікарського засобу.

Матеріал і методи дослідження. Для дослідження були використані дані отримані в процесі вивчення сполук та аналізу бази даних Pubmed. Дослідження фунгіцидної активності проводили за допомогою методу дифузії в агар. Під час досліджень було проведено аналіз фунгіцидної активності перспективних сполук та їх порівняння з відомими аналогами.

Результати дослідження. Досліджено фунгіцидні властивості 6 АФІ. Встановлено, що найбільш вираженою протигрибковою активністю володіють цинк піритіон та бензалконій хлорид.

Висновки. Проведено дослідження активності речовин піритіон цинку та бензалконій хлориду методами *in vitro*, з використанням методу дифузії в агар для аналізу мінімальних інгібуючих концентрацій та їх порівняння згідно з відомим аналогом і експериментально встановлено, що дослідні речовини володіють фунгіцидною активністю та можуть використовуватися як потенційні АФІ лікарських засобів для лікування грибкових захворювань.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА

Бугайчук Р.Ю.¹, Бричка С.Я.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

²Інститут газу НАН України, м. Київ, Україна, e-mail:serg_1971@ukr.net

Актуальність дослідження: Останніми роками синтез металевих наночастинок з використанням рослин був широко вивчений і визнаний ефективним методом, застосовним у галузі біомедицини.

Мета: дослідити роль різних частин лікарської рослини *Carduus crispus* у синтезі наночастинок срібла та охарактеризувати отриману наночастинку.

Матеріал і методи дослідження: Метод хімічного відновлення, ІЧ-спектроскопія, мікроскопія.

Результати дослідження: Дослідження показало, що наночастинок срібла (AgNP), синтезовані за допомогою екстракту цільної рослини, демонстрували синій зсув у спектрах поглинання зі збільшенням оптичної щільності, що корелює з високим виходом і малим розміром. Також результати аналізу дзета-потенціалу, дифракції рентгенівських променів, фотонної взаємної кореляційної спектроскопії показали поверхневий заряд - 54,29 ± 4,96 мВ (AgNP-S), - 42,64 ± 3,762 мВ (AgNP-F), - 46,02 ± 4,02 мВ (AgNP-W), розмір кристалітів 36 нм (AgNP-S) 13 нм (AgNP-F), 14 нм (AgNP-W) з гранецентрованою кубічною структурою та середніми розмірами зерен 145,1 нм, 22,5 нм і 99,6 нм. Елементний склад був визначений за допомогою енергодисперсної рентгенівської спектроскопії. Наночастинок срібла склалися з ~80% Ag, ~15% К і ~7,5% Са (або ~2,8% Р). Більше того, результати ІЧ-вимірювання показало, що окремі функціональні групи, присутні як в AgNP-S, так і в AgNP-F, були знайдені в AgNP-W. Крім того, біосинтезовані наночастинок срібла оцінювали на їх цитотоксичність та антибактеріальну активність. При концентрації 17 мкг/мл AgNP-S, AgNP-F та AgNP-W показали дуже низьку токсичність. Атомно-силовий мікроскопічний аналіз показав, що AgNP-S, AgNP-F та AgNP-W мали розміри 131 нм, 33 нм та 70 нм відповідно. Крім того, біосинтезовані наночастинок срібла оцінювали на їх цитотоксичність та антибактеріальну активність.

Висновки: Срібні нанотрубки демонструють хороші антибактеріальні властивості і активність проти кишкової палички *Escherichia coli*. Тому з економічної та екологічної точки зору цей простий, екологічний і економічний матеріал матиме великий потенціал для використання в антибактеріальних лікарських засобах.

Section 7 Pharmaceutical science in ensuring the defense capability of the state.

НАНОГЛИНИ ЯК МОДИФІКАТОРИ РЕОЛОГІЇ РЕАКТИВНИХ ВОГНЕЗАХИСНИХ СИСТЕМ

Вахітов Р.А.¹, Калафат К.В.², Бессарабов В.І.^{1,2}, Вахітова Л.М.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, факультет хімічних та біофармацевтичних технологій, м. Київ, Україна

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ досліджень нуклеофільних реакцій, м. Київ, Україна, e-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu

Незважаючи на універсальність, технологічність у нанесенні та естетичні характеристики фарб реактивного типу, існує низка проблем, що обмежують застосування цих покриттів, в тому числі на фармацевтичних підприємствах. До одного з таких обмежень слід віднести необхідність нанесення декількох

(від 2 до 10) шарів для досягнення регламентованої товщини, що значно підвищує вартість вогнезахисної обробки й об'єкту будівництва в цілому.

Мета дослідження: вивчення впливу наноглин бентонітового ряду на реологічний профіль інтумесцентної вогнезахисної фарби з визначенням оптимальних структур та кількості шаруватих силікатів, як тиксотропних домішок для збільшення товщини шару фарби при нанесенні.

Матеріали і методи дослідження. Визначення в'язкості інтумесцентних композицій за Брукфілдом.

Результати дослідження. Шляхом визначення в'язкості за Брукфілдом в інтервали зсуву 2,09 до 52,25 с⁻¹ з подальшим моделюванням реологічних параметрів за рівнянням Кассона встановлено, що гідрофобні органомодифіковані четвертинними амонієвими катіонами бентоніти у кількості 1% (за мас.) підвищують тиксотропію як органорозчинних так і водно-дисперсійних систем в 5-12 разів. Гідрофільні глини позитивно впливають тільки на реологію водно-дисперсійних фарб (тиксотропні ефекти у середньому 4-6) та практично не змінюють в'язкість органорозчинних фарб (тиксотропні ефекти – 0,8-1,5). Із залученням експериментального матеріалу та теоретичних розрахунків показано, що орієнтовна в'язкість за Брукфілдом органорозчинних фарб має складати (10-7) Па·с, (шпindel N6), а водно-дисперсійних (17-8) Па·с (шпindel N7) в інтервалі обертів шпindelю (20-50) об/хв при 20 °С. Саме такі показники в'язкості забезпечують відсутність седиментації та провисання фарби при нанесенні шару до 1,5 мм за один прохід та можуть бути маркерами для інтумесцентної вогнезахисної продукції, що промислово виробляється.

Висновки.

Продемонстровано позитивний вплив наноглин бентонітового ряду на реологічні властивості інтумесцентної фарби в області низьких і середніх швидкостей зсуву. Показано, що наноглини відповідають за підвищення в'язкості та підтримку реологічних властивостей для запобігання провисання та седиментації, забезпечують стабільність при зберіганні.

ЕФЕКТИВНІ СИСТЕМИ ДЕКОНТАМІНАЦІЇ БОЙОВИХ ОТРУЙНИХ РЕЧОВИН

Вахітов Р.А.¹, Бессарабов В.І.^{1,2}, Вахітова Л.М.², Раєнко Г.Ф.²

¹Київський національний університет технологій та дизайну, факультет хімічних та біофармацевтичних технологій, м. Київ, Україна

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ досліджень нуклеофільних реакцій, м. Київ, Україна, e-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu

Дезактивація хімічних бойових отруйних речовин (БОР) у разі забруднення навколишнього середовища набуває особливого інтересу в останній час через посилення проблем внутрішньої безпеки, реальних терористичних атак та загроз із використанням хімічного озброєння.

Мета дослідження: вивчення кінетики нуклеофільного розкладання пероксид-аніоном 4-нітрофенілового естеру діетилфосфорної кислоти (параоксон) та окиснення пероксидом водню метилфенілсульфіду в мікроемульсії (МЕ) типу «олія у воді» (o/w).

Матеріал і методи дослідження. Кінетичні вимірювання із застосуванням УФ-спектроскопії.

Результати дослідження. На прикладі нуклеофільного розкладення параоксону (О,О-діетил-О-4-нітрофенілфосфату) та окиснення метилфенілсульфіду досліджена ефективність деконтамінації шкірно-називних та нервово-паралітичних отруйних речовин. Як реакційні дегазаційні системи було вивчено розчини пероксиду водню у мікроемульсії типу «олія у воді», що додатково містять синтетичну наноглину Laponite EP та полівінілпіролідонний полімер (PVP). Основа мікроемульсії складається з водної фази, кодетергенту – ізо-пропанолу (iPrOH), олії – гексану (Hex), з варіацією детергенту – цетилпіридиній хлориду (CPCI), додецилсульфату натрію (SDS), Triton X-100. Склади досліджених реакційних середовищ – деконтамінаційних систем (DS) наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Склад реакційних середовищ (мас. %)

Назва	Водна фаза	iPrOH	Hex	CPCl	X-100	SDS	PVP	Laponite EP
Вода	-	-	-	-	-	-	-	-
DS1	80	10	4	6	-	-	-	-
DS2	80	10	4	-	6	-	-	-
DS3	80	10	4	-	-	6	-	-
DS4	80	10	4	-	4	2	-	-
DS5	78	10	4	-	4	2	2	-
DS6	76	10	4	-	4	2	-	4
DS7	76	10	4	-	4	2	2	2

Показано, що в досліджених мікроемульсіях розчинність параоксону та метилфеніл сульфід у середньому від 100 разів та більше в порівнянні з розчинністю у воді, а константи зв'язування субстрату у 2-3 рази перевищують константи зв'язування в аналогічних мікроемульсійних середовищах (табл. 2).

Таблиця 2.

Константи зв'язування субстратів (K_S) та константа швидкості другого порядку нуклеофільного заміщення в PO (k_{HOO}) та окиснення MPhS ($k_{H_2O_2}$)

Назва	D (M)	Нуклеофільне заміщення (PO)			Окиснення (MPhS)		
		K_S (M ⁻¹), PO	$[S]_m \cdot 10^3$ (M)	k_{HOO} (M ⁻¹ ·c ⁻¹)	K_S (M ⁻¹), MPhS	$[S]_m \cdot 10^4$ (M)	$k_{H_2O_2} \cdot 10^3$ (M ⁻¹ ·c ⁻¹)
Вода		-		0,553	-	-	2,23
DS1	0,176	570	1,31	1,43	650	4,58	4,80
DS2	0,096	720	0,898	1,19	930	3,57	3,70
DS3	0,26	950	3,21	0,760	1100	11,4	3,00
DS4	0,133	920	1,59	1,68	1020	5,43	3,91
DS5	0,133	850	1,47	1,56	970	5,16	4,51
DS6		-	-	9,37	-	-	19,9
DS7		-	-	6,78	-	-	14,2
ME ¹		350	-	0,740	400	-	0,677
Міцела ²		250	-	6,02	300	-	0,472

¹) Склад ME: водний розчин реагентів H₂O₂-HO⁻ (89 мас. %), цетилтриметиламоній бромід

(5 мас. %), бутиловий спирт (5 мас. %), гексан (1 мас. %).

²) Водний розчин реагентів H₂O₂-HO⁻ та цетилтриметиламоній броміду 0-5·10⁻³ M.

Встановлено, що присутність в мікроемульсії наноглини забезпечує каталітичний ефект – підвищення швидкості розкладення параоксона та метилфеніл сульфід у мінімум у 2 рази. Крім того, наноглина загущує мікроемульсію і разом з полімером збільшує в'язкість реакційного

середовища. Визначені кінетичні параметри деконтамінації і розчинності субстратів дозволяють констатувати, що застосування дослідженої мікроемульсійної системи забезпечує прискорення реакцій нуклеофільного заміщення та окиснення у 150-350 разів порівняно зі швидкістю реакції, що здійснюється у воді.

Висновки.

Визначені кінетичні параметри деконтамінації, розчинності субстратів, а також удосконалені реологічні характеристики дозволяють рекомендувати досліджені мікроемульсійні середовища як перспективні для індивідуальної дезактивації отруйних сполук.

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ МІКОЗІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

Качан Р.В., Петрова Л.Ю., Яцута І.В.

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, e-mail: kachanr@gmail.com

У зв'язку з війною в Україні багато військовослужбовців знаходяться у польових умовах, без можливості підтримувати гігієну на належному рівні, взуття та одяг їх часто вологий. Все це призводить до великої кількості мікозів шкіри у військовослужбовців.

Мета дослідження: Створення засобу для профілактики та лікування мікозів у військовослужбовців.

Матеріал і методи дослідження. Похідна ундециленової кислоти, метод дифузії в агар.

Результати дослідження. В сучасних реаліях України ефективна профілактика та лікування захворювань у військовослужбовців є задачею національного рівня. Вирішення проблем пов'язаних з поточними шляхами лікування і зосередження на розробці вдосконалених лікарських засобів має забезпечувати оптимальне здоров'я військовослужбовців, що зрештою сприятиме безпеці Збройних сил України та обороноздатності держави. Військовослужбовці мають підвищені ризики розвитку грибкових інфекцій через умови їх перебування. До цих умов відноситься неможливість дотримання правил особистої гігієни; польові умови життя, часто у тісному контакті з відкритим ґрунтом. Тому актуальним є створення універсального препарату для профілактики та лікування мікозів. Перспективним напрямком є створення такого засобу на основі похідних ундециленової кислоти, яка не має резистентності та безпечна для людини. Крім фунгіцидного агенту, до такого засобу повинен входити компонент, який буде допомагати зменшувати запалення. У якості такої речовини пропонується використання пантенолу. Він пригнічує запалення і стимулює епітелізацію. Завдяки такому складу йде швидке знезараження від грибкових збудників та загоювання викликаних ними ран. Таким чином,

розроблений засіб дає можливість використовувати його з метою дезінфекції частин тіла, які тривалий час перебувають у вологості, відсутності гігієни та під впливом інших негативних факторів, що є тригером мікозів шкіри. Завдяки наявності та використанню такого засобу, у військовослужбовців знизиться кількість мікозів шкіри та зменшиться кількість ускладнень від них.

Висновки.

1. Встановлено, що військовослужбовці потребують універсального засобу для профілактики та лікування мікозів.
2. Створено засіб на основі похідних ундециленової кислоти для профілактики та лікування мікозів

УДК 666.76, 661.174

ВОГНЕЗАХИСНІ РЕАКТИВНІ ПОКРИТТЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

**Вахітов Р. А.¹, Калафат К.В.², Шологон В.І.², Вахітова Л.М.²,
Таран Н.А.², Бессарабов В.І.^{1,2}**

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, вул. Мала Шияновська, 2, Київ, 01011, e-mail: v.bessarabov@kyivpharma.eu

²Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ досліджень нуклеофільних реакцій Харківське шосе, 50, Київ, 02000, e-mail: lubovvakhitova@gmail

Досліджено вплив наноглин на реологічні властивості інтумесцентних органорозчинних систем, що містять співполімери стиролакрилату. Встановлено, що ефективними тиксотропними домішками є виключно органомодифіковані шаруваті алюмосилікати бентонітового ряду (монтморилоніт, сепіоліт, смектит тощо). Присутність у вогнезахисній фарбі гідрофобних наноглин підвищує в 2 рази товщину максимального шару мокрого покриття, яку можливо нанести за один прохід. Домішки синтетичних та гідрофільних бентонітових силікатів практично не впливають на реологію досліджених інтумесцентних композицій. Модифікація вогнезахисних фарб наноглинами дозволяє значно скоротити час нанесення, підвищити екологічні характеристики та міцність покриття, знизити димоутворення при пожежі. Ці удосконалення дозволяють застосовувати такі інтумесцентні покриття на фармацевтичних підприємствах.

Ключові слова: пасивний вогнезахист, інтумесцентні покриття, наноглини, в'язкість

ENHANCEMENT OF ENVIRONMENTAL CHARACTERISTICS OF FIREPROOF COATINGS FOR PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

**Vakhitov R. A.¹, Kalafat K.V.², Shologon V.I.², Vakhitova L.M.²,
Taran N.A.², Bessarabov V.I.^{1,2}**

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv, Ukraine, e-mail: drvib500@gmail.com

²LM Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Nucleophilic Reactions Research, Kyiv, Ukraine, e-mail: lubovvakhitova@gmail

The effect of nanoclay on the rheological properties of intumescent organosolvent systems containing styrene acrylate copolymers was studied. It was established that effective thixotropic impurities are exclusively organomodified layered aluminosilicates of the bentonite series (montmorillonite, sepiolite, smectite, etc.). The presence of hydrophobic nanoclays in the fire-resistant paint increases by 2 times the thickness of the maximum wet coating layer that can be applied in one pass. Admixtures of synthetic and hydrophilic bentonite silicates practically do not affect the rheology of the investigated intumescent compositions. Modification of fire-resistant paints with nanoclays allows you to significantly reduce the application time, increase the environmental characteristics and durability of the coating, and reduce smoke formation in the event of a fire. These improvements make it possible to use such intumescent coatings in pharmaceutical enterprises.

Key words: passive fire protection, intumescent coatings, nanoclay, viscosity.

Вогнезахисні інтумесцентні композиції для будівельних конструкцій є найбільш розповсюдженими засобами вогнезахисту у світовій практиці пожежної безпеки [1, 2]. Із розвитком цієї галузі пасивного вогнезахисту зростають вимоги до якості вогнезахисного матеріалу, що перш за все пов'язано із можливістю нанесення у короткі терміни та без зупинки працюючих підприємств. Стосовно виробництв фармацевтичної галузі вимоги до вогнезахисного покриття доповнюються можливістю його періодичного очищення шляхом застосування миючих розчинів без втрати експлуатаційних характеристик.

Майже всі інтумесцентні (реактивні) фарби, які випускаються промислово, складаються з системи, що спучується (поліфосфат амонію (APP), меламін (МА), пентаеритрит (PE)), пігменту (зазвичай діоксид титану TiO_2), додаткових антипіренів та наповнювачів, реологічних домішок тощо [3, 4]. За 50 років практичного застосування інтумесцентного вогнезахисту були досягнуті значні результати щодо підвищення вогнезахисної ефективності полімерних покриттів, розширення сфери їх використання, поліпшення експлуатаційних та екологічних властивостей. Тим не менш, існує низка проблем, яка, незважаючи на універсальність, технологічність у нанесенні, естетичні характеристики [2, 4], обмежує застосування полімерних покриттів інтумесцентного типу. До одного з таких обмежень слід віднести необхідність нанесення декількох (від 2 до 10)

шарів для досягнення регламентованої товщини, що значно підвищує вартість вогнезахисної обробки й об'єкту будівництва в цілому.

Особливо ця проблема набуває актуальності у зв'язку із стрімким збільшенням межі вогнестійкості сталевих конструкцій (R, хв), яку може забезпечити інтумесцентне покриття. Так за останні 10 років в результаті наукових розробок та створення інноваційних вогнезахисних інтумесцентних технологій спостерігається зростання показника R вдвічі – з 90 до 180 хв. [5]. Слід зауважити, що для досягнення межі вогнестійкості R180 товщина сухого покриття має становити 8-10 мм, що потребує нанесення 15-20 шарів фарби з обмеженням товщини мокрого шару 0,7-1,0 мм згідно з технічними рекомендаціями виробників [5]. Збільшити товщину покриття для нанесення за один прохід без провисань, підтьоків, відшарувань від поверхні металевої конструкції можливо удосконаленням реологічних властивостей фарби шляхом підбору оптимальних систем загушення [1].

Мета дослідження: вивчення впливу наноглин на реологічний профіль, вогнезахисні та експлуатаційні властивості полімерної інтумесцентної фарби складу APP/MA/PE/TiO₂/співполімер стиролу з акрилатом (SA) у розчині сольвенту.

Матеріали і методи дослідження.

У дослідженні використовували поліфосфат амонію Exolit AP 422 (Clariant, Німеччина), пентаеритрит мікронізований марки Charmor PM40 (Perstorp Holding AB, Швеція), меламін (Borealis Agrolinz Melamine GmbH, Австрія), діоксид титану марки Ti-Pure R-902 (DuPont, США), співполімери стиролу з акрилатом – Pliolite AC80 (SA1) та Pliolite AC4 (SA2) виробництва Omnova Solutions (США).

Наноглини виробництва фірми BYK Additives & Instruments (Німеччина) представлені такими бентонітовими силікатами: Garamite 7305 (модифікована бензалконієм суміш монтморилоніту – $[M \cdot nH_2O](Al_{4-x}Mg_x)Si_8O_{20}(OH)_4$ і сепіоліту $Mg_4(Si_6O_{15})(OH)_2 \cdot 6H_2O$); Tixogel MP (бентоніт, модифікований четвертинним бензил(гідрогенізований таловий алкіл)диметил амонієм); Clayton HY (модифікований таловим алконієм монтморилоніт), Laronite EP – модифікований синтетичний силікат магнію, аналог гекторіту з формулою $CaO_3(Cr^{3+}, Mg^{2+}, Fe^{2+})_2(Si, Al)_4O_{10}(OH)_2 \cdot 4H_2O$; Optigel WA (бентоніт – $Si_8Al_4O_{20}(OH)_4 \cdot nH_2O$), Optibent 987 (активований природний смектит). Було досліджено також Organoclay 801D (монтморилоніт, модифікований таловим біс-гідроксіетилметиламонієм хлоридом) виробництва Zhejiang (Китай). Класифікація наноглин проведена за технічними описами фірми-виробника.

Дослідження реологічних властивостей інтумесцентної композиції здійснювали на ротаційному реометрі Brookfield DV-III. Визначення коефіцієнта спучення інтумесцентних композицій (K, см³/г) описані в роботі [10].

Склади досліджених інтумесцентних композицій представлені у табл. 1. Інтумесцентні композиції готували змішуванням в лабораторному бісерному млині компонентів інтумесцентної системи: поліфосфат амонію (31,4 г), пентаеритрит (36,6 г), меламін (36,6 г), діоксид титану (52,3) г, необхідну кількість відповідної наноглини, 41,9 г полімеру SA1 чи суміші полімерів SA1+SA2 у вигляді 30 % розчину у ксилолі

Для визначення коефіцієнта спучення на сталеву пластину наносилася інтумесцентна композиція з середньої товщиною $1,50 \pm 0,10$ мм. Товщину покриттів вимірювали за допомогою магнітного товщиноміру Qnix1500. Пластина витримувалися при кімнатній температурі не менше 20 діб. Значення відповідних коефіцієнтів спучення покриттів IC1-IC9 наведені у табл. 1.

Таблиця 1. Склад (мас. ч) інтумесцентних композицій

№ IC	Наноглина*	APP/MA/PE/TiO ₂ мас.ч.	Полімер		Коефіцієнт спучення, г/см ³
			SA1, мас.ч.	SA2, мас.ч.	
1	-	1	0,14	-	62
2		1	0,10	0,04	56
3	Garamite 7305	1	0,10	0,04	35
4	Tixogel MP	1	0,10	0,04	32
5	Clayton HY	1	0,10	0,04	34
6	Organoclay 801D	1	0,10	0,04	39
7	Laponite EP	1	0,10	0,04	52
8	Optigel WA	1	0,10	0,04	51
9	Optibent 987	1	0,10	0,04	51

Примітка: *вміст наноглини в інтумесцентній композиції 1% (мас).

Визначення густини отриманих інтумесцентних композицій (ρ , г/см³, табл. 2) здійснювали за ДСТУ ISO 2811-1:2019 (ISO 2811-1:2016, IDT). Визначення строку експлуатації інтумесцентного покриття визначали за ДСТУ EN 16623:2015 (EN 16623:2015, IDT)» та EAD 350402-00-1106.

Результати дослідження.

Вогнезахисні фарби та покриття мають бути придатними на всіх етапах життєвого циклу – при виробництві для диспергування компонентів та розливу продукту у тару, під час зберігання без наявної седиментації, у процесі нанесення із забезпеченням технологічної роботи обладнання, при формуванні покриття на підкладці без провисань, підтьоків та інших дефектів. Перераховані вимоги як і максимально допустима товщина мокрого покриття за один прохід залежать від реологічної поведінки

вихідного лакофарбового продукту. Для неньютонівських матеріалів, якими є більшість фарб, в'язкість є функцією прикладеної напруги зсуву або швидкості зсуву, а основні процеси, (отримання, зберігання, нанесення) описуються за допомогою: швидкості зсуву ($\dot{\gamma}$, c^{-1}), напруги зсуву (τ , Па), зсувної напруги (напруги, за якої починається пластична деформація: межа текучості (τ_0 , Па), в'язкості системи у стані спокою (η_0 , Па с), в'язкості при певній швидкості зсуву (η , Па с) та при високих швидкостях зсуву (η_∞ , Па с).

Віскозиметри Брукфілда призначені для вивчення реологічної поведінки рідин чи рідких матеріалів при низьких швидкостях зсуву – приблизно від 0,1 до 100 c^{-1} . Прилад Brookfield DV-III, на якому проводилися вимірювання, забезпечує максимальну швидкість обертів шпинделю 250 об/хв, що в перерахунку на швидкість зсуву $\dot{\gamma}$ відповідає 52,25 c^{-1} . Мінімальне значення швидкості зсуву $\dot{\gamma}$, яке забезпечує прилад Brookfield DV-III, складає 0,209 c^{-1} .

Для прогнозування в'язкості покриття в умовах високих зсувів було використане рівняння Кассона [9]:

$$\eta^{1/2} = \eta_\infty^{1/2} + \tau_0^{1/2} / \dot{\gamma}^{1/2} \quad (1)$$

Рівняння (1) дає змогу визначити значення напруги τ_0 , яке відповідає швидкості зсуву $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ та визначається на приладі Брукфілду з великою похибкою, а також показник η_∞ , що відповідає в'язкості, визначеній на приладах ІСІ при високих швидкостях зсуву. Лінеаризація даних з вимірної в'язкості композицій ІС1-ІС9 (табл. 1) в координатах $\eta^{1/2}$ від $\dot{\gamma}^{-1/2}$, наведена на рис. 1.

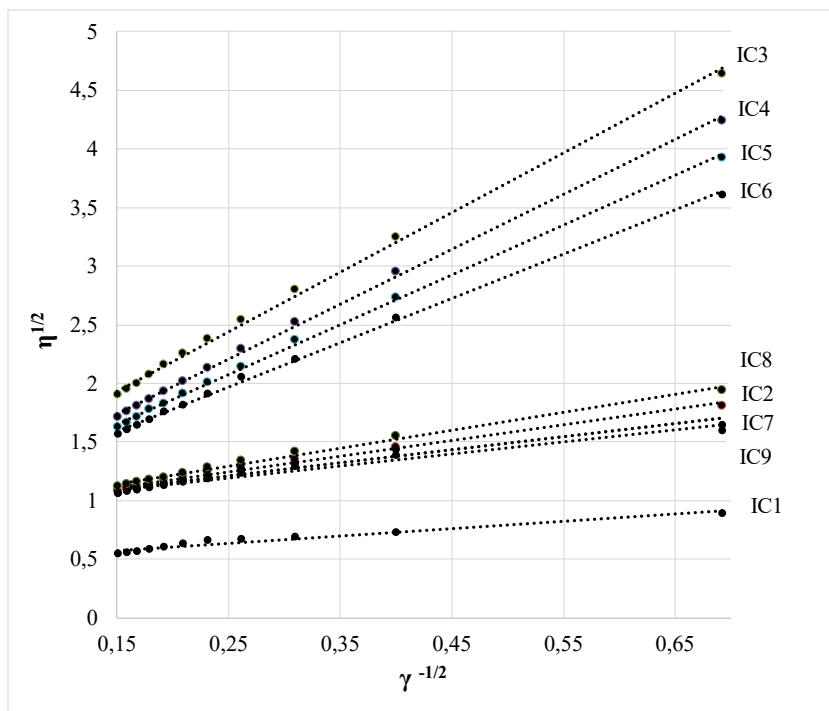


Рисунок 1 – Залежність в координатах $\eta^{1/2}$ від $\dot{\gamma}^{-1/2}$ для вогнезахисних фарб ІС1-ІС9

Обробка кореляційних залежностей, наведених на рис. 1, дозволяє визначити η_{∞} зі значення перетину прямої з віссю Y та τ_0 через значення тангенсу кута нахилу прямої до осі X.

В табл. 2 наведені кількісні показники з реології інтумесцентних композицій IC1-IC8, що були отриманні шляхом розрахунків згідно з моделлю Кассона (1) на базі відповідних реологічних профілів (рис. 2).

Аналіз результатів, що представлені в табл. 2, дозволяє констатувати, що лише органомодифіковані наноглини Garamite 7305 (IC3), Tixogel MP (IC4), Clayton HY (IC5) та Organoclay 801D (IC6) суттєво підвищують в'язкість інтумесцентних композицій, на відміну від необроблених модифікаторами гідрофільних глин.

Цей результат є очікуваним, але не зовсім однозначним. Бо, відомо [6], що для IC на основі SA органомодифіковані глини Claytone HY та Garamite 7305 забезпечують відносне збереження коефіцієнта спучення покриття K при концентрації наноглини до 0,3 %, в той час, як Laponite EP до 5 %, а Optigel WA до 3 %.

Таблиця 2. Вплив наноглин на реологічні властивості фарб інтумесцентного типу

Композиція	τ_0 , Па	η_{∞} , Па с	R	η_0 , Па с	ρ , г/см ³	d, мм
IC1	1,51	0,128	0,978	0,801	1,26	0,122
IC2	2,21	0,701	0,985	3,02	1,28	0,178
IC3	25,8	1,44	0,990	21,5	1,34	1,894
IC4	22,1	1,08	0,994	22,1	1,32	1,708
IC5	18,1	1,12	0,989	15,4	1,36	1,358
IC6	14,6	1,02	0,991	13,1	1,31	1,137
IC7	2,08	0,757	0,990	2,41	1,28	0,166
IC8	3,06	0,750	0,981	3,42	1,28	0,24
IC9	2,37	0,706	0,983	2,37	1,30	0,186

На рис. 3 продемонстрована близька до лінійної залежність коефіцієнта спучення K (табл. 1) від в'язкості композицій IC1-IC9 (η_0 , Па с, табл. 2).

Одним із пояснень зниження показника спучення IC при застосуванні органомодифікованих наноглин є зростання вкладу бар'єрного ефекту наноглин за рахунок високого ступеню ексфоціації нанодомішки в гідрофобних системах. Структурування шарів диспергованих силікатів у покритті створює перешкоди для відводу продуктів розпаду інтумесцентної системи й призводить до зниження коефіцієнта спучення. В роботі [6] також отримано висновок, що вогнезахисна ефективність IC залежить, з одного боку, від здатності наноглин до ексфоціації, а, з другого від кількості нанодомішки.

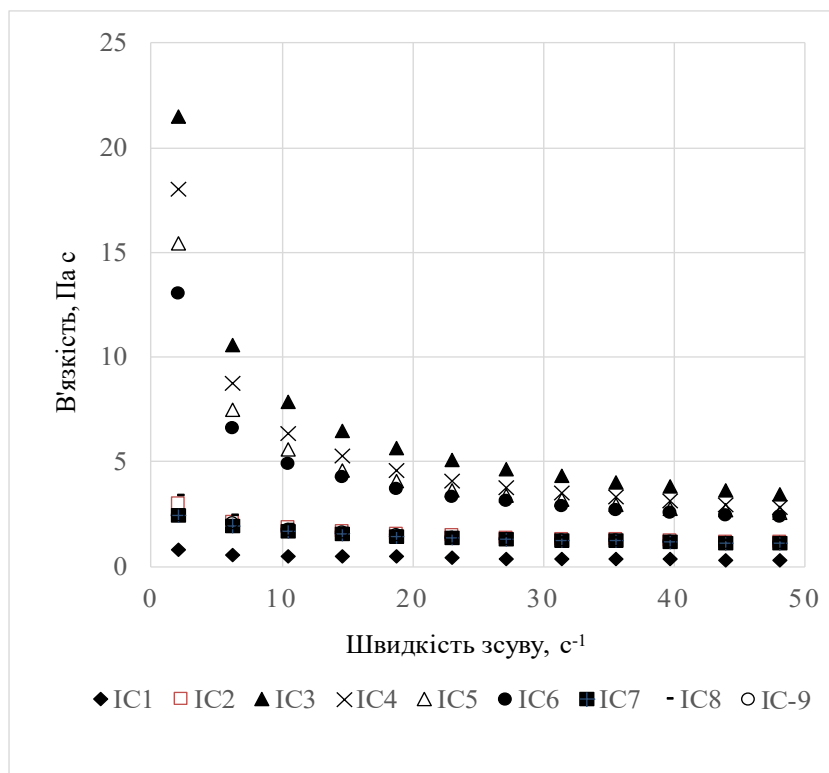


Рисунок 2 – Залежність в'язкості інтумесцентних фарб IC1-IC-8 від швидкості зсуву

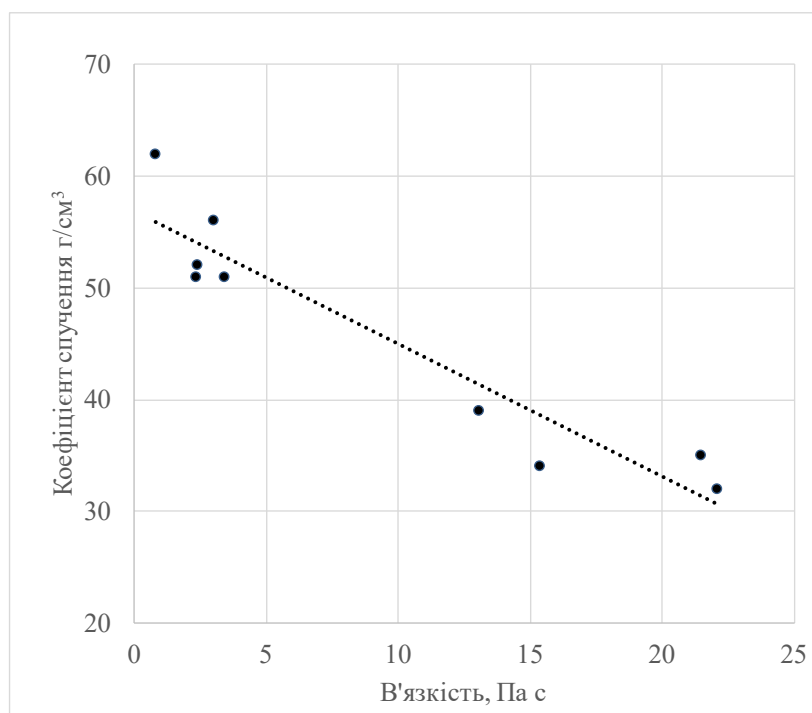


Рисунок 3 – Залежність коефіцієнта спучення (К, $см^3/г$) від в'язкості (Па·с) інтумесцентних композицій IC1-IC9

З даних табл. 2 можливо розрахувати бруто тиксотропні ефекти (табл. 3), які спостерігаються при загущенні полімерної інтумесцентної системи APP/MA/PE/TiO₂/SA1+SA2 різними типами наноглин. За

позитивний внесок домішок наноглин при зберіганні фарби (тиксотропний ефект T_1) приймається відношення в'язкості ІС у стані спокою (η_0 , Па с) у присутності наноглин до аналогічного значення системи без наноглини (ІС2). Тиксотропний ефект наноглин при нанесенні (T_2) оцінюється, як відношення відповідних значень зсувної напруги (τ_0 , Па) тих же систем.

Слід відмітити, що додавання в ІС1, яка містить ньютонівський співполімер SA1 (Pliolite AC80), неньютонівського стиролакрилату SA2 (Pliolite AC4) значно підвищує в'язкість системи η_0 , але практично не впливає на значення зсувної напруги τ_0 . Практично не змінюється тиксотропність інтумесцентних систем й у присутності гідрофільних наноглин (пор. значення T_1 й T_2 для ІС2 та ІС7-ІС9). Ці факти свідчать про недоцільність модифікації інтумесцентних фарб не модифікованими глинами для удосконалення експлуатаційних властивостей при зберіганні та нанесенні матеріалу.

Таблиця 3. Вплив наноглин на тиксотропні ефекти інтумесцентних композицій

Композиція	T_1	T_2
ІС1	0,3	0,7
ІС2	1,0	1,0
ІС3	7,1	11,7
ІС4	7,3	10
ІС5	5,1	8,2
ІС6	4,3	6,6
ІС7	0,8	0,9
ІС8	1,1	1,4
ІС9	0,8	1,1

Товщина максимального шару мокрого покриття, яку можливо нанести за один прохід, залежить від здатності фарби до провисання, що відбувається внаслідок дії сил тяжіння на покриття. Гравітаційна напруга зростає із збільшенням щільності (ρ , г/см³), товщини шару покриття (d , мм) та кута нахилу обробленої конструкції (β , град). Максимальна швидкість зсуву, що відбувається на межі розділу підкладки та покриття залежить від в'язкості згідно з рівнянням:

$$\gamma_{\max} = \rho g d (\sin\beta)/\eta \quad (2)$$

Для вертикально розташованих площин ($\sin\beta=1$), де виникає найбільша напруга зсуву, товщина мокрого шару фарби оцінюється за формулою (3) із залученням значення τ_0 :

$$d = \tau_0/\rho g \quad (3)$$

Значення товщини шару мокрого покриття, яку максимального можливо нанести за один прохід (d , мм), представлені у табл. 2. Очікувано, товщина шару ІС, які містять органомодифіковані глини (ІС3-ІС6) в 5-10 разів перевищує товщину шару, як композицій без наноглини (ІС1, ІС2), так

і композицій, що містять гідрофільні глини (IC7-IC9). Якщо прийняти до уваги рекомендації виробників засобів пасивного вогнезахисту щодо максимальної товщини мокрого шару вогнезахисного покриття, то слід констатувати, що додавання органоглин до IC дає змогу підвищити це значення мінімум у два рази.

У відповідності до положень ДСТУ EN 16623:2015 проводилась оцінка вогнезахисної ефективності покриттів для металевих конструкцій до та після прискорених кліматичних випробувань для найбільш поширених умов експлуатації вогнезахисних покриттів – Z2: покриття, що призначені для використання всередині приміщень при вологості повітря нижче 85 %, за винятком тих, які призначені для експлуатації при температурі нижче 0 °С.

Метою цього етапу досліджень було встановлення впливу органомодифікованої наноглини Garamite 7305 на довговічність інтумесцентного покриття. Інтумесцентну вогнезахисну фарбу для випробувань на основі інтумесцентної композиції IC-3-1 готували за наступною рецептурою з дотриманням співвідношення: APP:PE:MA:SA1+SA2:TiO₂: Garamite 7305 = 3,5:1,6:1,1:2,2:1,0:0,3.

Для оцінки впливу наноглини готували також інтумесцентну фарбу IC-3-0, яка не містить у своєму складі наноглину.

Алгоритм випробування полягає у наступному. Вогнезахисну фарбу IC-3-1 та IC-3-0, виготовлену згідно з обраною рецептурою, наносили на сталеву пластину розміром 200×300×5 мм та піддавали в кліматичній камері різним циклам прискореного старіння, а потім проводили випробування на вогнезахисну ефективність у міні печі. Для визначення зміни лінійного коефіцієнту спучення покриття в умовах прискорених кліматичних випробувань покриття наносили на сталеві пластини 50×50×5 мм та витримували разом з пластинами для вогневих випробувань в кліматичній камері.

Штучне старіння зразків проводили зі створенням температурно-вологісного режиму Z2 згідно ДСТУ EN 16623:2015.

За даними вогневих випробувань зроблено висновок щодо стійкості інтумесцентної фарби IC-3-1 до зовнішніх чинників в умовах Z2. Згідно з положеннями ДСТУ EN 16623:2015 строк експлуатації інтумесцентного покриття може становити від 10 до 25 років за умови його належного використання та відповідного догляду. Строк реактивного покриття IC-3-0, яке не містить наноглину, оцінено від 5 до 10 років.

Висновки.

1. Для інтумесцентних органорозчинних систем на основі співполімерів стиролакрилату ефективними тиксотропними домішками є виключно органомодифіковані шаруваті алюмосилікати бентонітового ряду (монтморилоніт, сепіоліт, тощо). Присутність наноглин такого типу дозволяє значно удосконалити стійкість до розшарування фарби при

зберіганні, та мінімум у два рази підвищити товщину максимального шару мокрого покриття, яку можливо нанести за один прохід.

2. Домішки синтетичних силікатів та гідрофільних бентонітових наноглин у кількості до 1% практично не впливають на реологічні властивості органорозчинних інтумесцентних композицій. Збільшення вмісту наноглин в інтумесцентній системі призводить до падіння її вогнезахисної ефективності.

3. Строк експлуатації інтумесцентного покриття, що містить наноглини, може становити від 10 до 25 років за умови його належного використання та відповідного догляду.

Список літератури.

1. Passive Fire Protection Market Size, Share & Trends Analysis Report By Product (Intumescent Coatings, Cementitious Materials), By Application (Construction, Warehousing), And Segment Forecasts, 2020 – 2027. Market Analiz Report. 2023. <https://www.linkedin.com/pulse/europe-passive-fire-protection-market>

2. Lucherini, A., Maluk, C. (2019). Intumescent coatings used for the fire-safe design of steel structures: A review. *Journal of Constructional Steel Research*, 162, 105712.

3. Mohd Sabee, M.M.S., Itam, Z., Beddu, S., Zahari, N.M., Mohd Kamal, N.L., Mohamad, D., Zulkepli, N.A., Shafiq, M.D., Abdul Hamid, Z.A. (2022). Flame Retardant Coatings. *Additives, Binders, and Fillers. Polymers*. 14, 2911-2917.

4. Yasir, M., Ahmad, F., Yusoff, P.S.M.M, Ullah, S., Jimenez, M. (2019). Latest trends for structural steel protection by using intumescent fire protective coatings: a review. *Surface Engineering*, 36, 334-341.

5. Калафат, К.В., Вахитова, Л.Н. (2021). Аналитический обзор средств огнезащиты стальных конструкций 2021 – 2022. К.: ТОВ “Издательский Дом «Аванпост-Прим».

6. Vakhitova, L., Kalafat, K., Plavan, V., Bessarabov, V., Taran N., Zagoriy, G. (2021). Comparing the effect of nanoclays on the water-resistance of intumescent fire-retardant coatings. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 3/6, 59-67.

7. Hejna, A.(2021) Clays as Inhibitors of Polyurethane Foams’ Flammability. *Materials*, 14, 4826.

8. Vakhitova, L.N. (2019). Fire retardant nanocoating for wood protection. *Nanotechnology in Eco-efficient Construction*, 361-380

9. Abraham, J., Sharika T., George, S. C, Thomas, S. (2017) Rheological Percolation in Thermoplastic Polymer Nanocomposites. *Rheol: open access*, 1, 102-108.

10. Vakhitova, L., Drizhd, V., Taran, N., Kalafat, K., Bessarabov, V. (2016). The effect of organoclays on the fire-proof efficiency of intumescent coatings. *Eastern-European Journal of Enterprise technologies*. 6/10, 19-28.

**РЕГИОСЕЛЕКТИВНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ КАРБОКСИПОХІДНИХ
7-ТРИФТОРМЕТИЛПІРАЗОЛО[1,5-А]ПІРИМІДИНІВ І
7-ПЕНТАФТОРЕТИЛПІРАЗОЛО[1,5-А]ПІРИМІДИНІВ.**

Толкунов В.С., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Толкунов С.В.

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН
України, відділ хімії гетероциклічних сполук, м Київ, Україна, e-mail:
s_tolkunov@yahoo.com

Похідні піразоло[1,5-*a*]піримідинів - синтетично доступні сполуки, які активно вивчаються в зв'язку з різноманітною біологічною активністю. Серед них знайдені сполуки з антибактеріальною, цитотоксичною, протигрибковою дією, протипухлинною активністю.

У статті обговорюються проблеми синтезу ізомерних карбоксипохідних 7-трифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів і 7-пентафторетилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів. Вивчена циклоконденсація етил 5-амінопіразол-4-карбоксилату та метил 5-амінопіразол-3-карбоксилату з несиметричними 1,3-дикарбонільними сполуками, що містять трифторметильну і пентафторетильну групи. Показано, що при нагріванні вихідних сполук в оцтовій кислоті утворюються похідні виключно 7-трифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів і 7-пентафторетилпіразоло[1,5-*a*]піримідинів. Будова отриманих сполук доведена за допомогою ЯМР ¹H- та ЯМР ¹³C-спектрів, а чистоту продуктів визначали хроматографічним аналізом.

Ключові слова: регіоселективний синтез, 5-трифторметилпіразоло[1,5-*a*]піримідини, 7-пентафторетилпіразоло[1,5-*a*]піримідини, циклоконденсація

**REGIOSELECTIVE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF
CARBOXYDERIVATIVES 7-TRIFLUOROMETHYLPYRAZOLO[1,5-
A]PYRIMIDINES AND 7-PENTAFLUOROETHYLPYRAZOLO[1,5-A]-
PYRIMIDINES.**

Tolkunov V.S., Tolkunov A.S., Smirnova O.V., Tolkunov S.V.

LM Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of
National Academy of Sciences of Ukraine, Department of chemistry
heterocyclic compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

The pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives are attractive due to their availability and diverse range of biological activity. Among them, substances with antibacterial, cytotoxic,

antitumor, antifungal activity were found. The article discusses the problems of the synthesis of isomeric carboxyderivatives 7-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines and 7-pentafluoroethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines. Cyclocondensation of ethyl 5-aminopyrazole-4-carboxylate and methyl 5-aminopyrazole-3-carboxylate with asymmetric 1,3-dicarbonyl compounds containing trifluoromethyl and pentafluoroethyl groups was studied. It was shown that, when the starting compounds are heated in acetic acid, derivatives of 7-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines and 7-pentafluoroethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines are formed. The structures of the obtained compounds were proved by means of ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra, and the purity was determined by chromatographic analysis.

Keywords: regioselective synthesis, 5-trifluoromethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines, 7-pentafluoroethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines, cyclocondensation

Похідні піразоло[1,5-а]піримідинів - синтетично доступні сполуки, які активно вивчаються в зв'язку з різноманітною біологічною активністю [1]. Серед них знайдені сполуки з антибактеріальною [2], цитотоксичною [3], протигрибковою дією [4], протипухлинною активністю [5]. Анксіолітики та седативні засоби Zaleplon, Indiplon та Osinaplon – приклад застосовуваних лікарських засобів, що містять піразоло[1,5-а]піримідиновий цикл [1].

Методи синтезу піразоло[1,5-а]піримідинів засновані на циклоконденсаціях 5-амінопіразолів з 1,3-дикарбонільними сполуками. При використанні в реакції несиметричних 1,3-дикарбонільних сполук існує проблема виникнення ізомерних сполук. Очевидно, напрямок циклоконденсації залежить від стеричних та електронних ефектів замісників R_1 та R_2 . Особливо цікавим є селективне введення 7-трифторметил- та 7-пентафторетильних замісників у молекулу піразоло[1,5-а]піримідинів.

Серед ізомерних похідних 2-карбоксі-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідинів, 3-карбоксі-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідинів і 6-карбоксі-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідинів відомі тільки 3-карбоксі-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідині. Інші ізомери досі не отримані.

Мета дослідження: Розробка регіоселективних методів синтезу 7-трифторметил- та 7-пентафторетилпіразоло[1,5-а]піримідинів.

Матеріал та методи дослідження.

Циклоконденсацію етил 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбоксилату і метил 5-аміно-1*H*-піразол-3-карбоксилату з 1,1,1-трифторпентан-2,4-діоном (**2а**), 4,4,4-трифтор-1-фенілбутан-1,3-діоном (**2в**), 5,5,6,6,6-пентафторметилгексан-2,4-діоном (**6**), 4,4,4-трифтор-1-(2-тієніл)бутан-1,3-діоном (**20**) проводили в середовищі оцтової кислоти. Будову отриманих сполук визначали за допомогою спектрів ЯМР ¹H, ¹⁹F. Спектри ЯМР зареєстровані на приладі Bruker Avance II 400 (400 МГц для спектрів ¹H ЯМР), внутрішній стандарт ТМС. Розчинник – DMSO-D₆. Чистоту продуктів визначали за допомогою РХ/МС, записаних на системі, що включає рідинний хроматограф Agilent 1100 Series і мас-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (електророзпилення), ELSD Sedex 75. Реактиви та розчинники отримані від компанії «УкрОргСинтез».

Загальна методика отримання етил 7-(трифторметил)-5-R₁-піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилатів (**3а-с**) та метил 7-(пентафторетил)-5-R₁-піразоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксилату (**7**).

Еквімолекулярні кількості відповідних амінопіразолів (**1**, **6**) та 4,4,4-трифтор-1-R₁-1,3-бутандіонів (**2а-с**, **4**) кип'ятять в оцтовій кислоті протягом 8 годин. Оцтову кислоту видаляють при зниженому тиску, додають воду і суміш нейтралізують 5% розчином Na₂CO₃. Кристали, що випали, відфільтровують, промивають водою. Кристалізують з ізопропілового спирту.

Метил 5-метил-7-(трифторметил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (**3а**). Вихід 74%. Т.т. 189 °С. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-D₆): 7,70 (1H, с, Н-6), 7,15 (1H, с, Н-3), 3,87 (3H, с, CH₃), 2,59 (3H, с, CH₃-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 260 [M + H]⁺ (100). Знайдено, %: С 46.45, Н 3.19, N 16.12. С₁₀Н₈Ф₃Н₃О₂. Обчислено, %: С 46,34, Н 3,11, N 16,21. ¹⁹F NMR (DMSO-D₆) δ -68.45.

Метил 7-(трифторметил)-5-фенілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (**3в**). Вихід 78%. Т. т. 204-205 °С. ¹H ЯМР: (DMSO-D₆) δ, м.ч.: 8,27 (2H, д,

2',6'-Наром), 8,06 (1H, с, 6-H), 7,57 (3H, м, 3',4',5'-Наром), 7,34 (1H, с, 2-H), 3,92 (3H, с, COOCH₃). C₁₅H₁₀F₃N₃O₂. LCMS M=322 (M + H⁺).

Метил 7-(трифторметил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-

а]піримідин-3-карбоксилат (3с). Вихід 69%. Т. т. 178-179°C. ¹H ЯМР:

(DMSO-D₆) δ, м.ч.: 7,78 (1H, с, H-3), 7,51 (1H, с, H-5), 5,73 (1H, с, H-3'),

3,90 (3H, с, COOCH₃), 3,82 (3H, с, CH₃-N), C₁₃H₁₀F₃N₅O₂, LCMS M=326 (M + H⁺).

Метил 5-метил-7-(пентафторетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат

(5). Т.т. 176 °C. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-D₆): 7,70 (1H, с, H-6), 7,17 (1H, с,

H-3), 3,89 (3H, с, CH₃), 2,63 (3H, с, CH₃-5). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 310 [M + H⁺] (100). Знайдено, %: C 42,65, H 2,71, N 13,47. C₁₁H₈F₅N₃O₂.

Обчислено, %: C 42,73, H 2,61, N 13,59. ¹⁹F NMR (DMSO-D₆) δ -80,96 (s, 3F), -116,11 (s, 2F).

Етил 5-метил-7-(трифторметил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (7).

Т.т. 176 °C. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-D₆): 8,61 (1H, с, H-2), 7,74 (1H, с, H-6), 4,27 (2H, кв, CH₂), 2,67 (3H, с, CH₃-5), 1,27 (3H, т, CH₃). Мас-спектр, *m/z*

(*I*_{відн}, %): 274 [M + H⁺] (100). Знайдено, %: C 48,25, H 3,78, N 15,27.

C₁₁H₁₀F₃N₃O₂. Обчислено, %: C 48,36, H 3,69, N 15,38.

¹⁹F NMR (DMSO-D₆) δ -68.12.

Етил 2-метил-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилат (10).

Вихід 72 %. Т.т. 147 °C. ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃): 9.29 (1H, с, H-5), 6.78 (1H, с, H-3), 4,46 (2H, кв, CH₂), 2.60 (3H, с, 2-CH₃), 1,41 (3H, т, CH₃).

Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 274 [M + H⁺] (100). Знайдено, %: C 48,29, H 3,75, N 15,30. C₁₁H₁₀F₃N₃O₂. Обчислено, %: C 48,36, H 3,69, N 15,38.

Загальний спосіб одержання кислот – похідних 7-трифторметил-піразоло[1,5-а]піримідинів (11-18).

До розчину естерів (3,5,7,10,17) (10 mmol) у метанолі (50 мл) додають водний розчин гідроксиду натрію (8 мл, 16 ммол), суміш перемішують 2 год при 40°C. Потім метанол випарюють. Додають 50 мл води і підкисляють до

pH 5, використовуючи 2N HCl. Продукт відфільтровують. Отримані кислоти не потребують очищення. Чистота за даними LCMS та ЯМР $\geq 95\%$.

5-Метил-7-(трифторметил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота (11). Т.т. 235 °C. $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- D_6): 13,55 (1H, с, COOH), 7,75 (1H, с, H-6), 7,20 (1H, с, H-3), 2,65 (3H, с, CH_3 -5). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 246 [M + H]⁺ (100). Знайдено, %: C 44,19, H 2,55, N 17,05. $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: C 44,09, H 2,47, N 17,14.

7-(Трифторметил)-5-фенілпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (12). Т.т. 264 °C. $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- D_6): 13,75 (1H, с, COOH), 8,27 (2H, д, 2',6'-Наром), 8,10 (1H, с, 6-H), 7,57 (3H, м, 3',4',5'-Наром), 7,37 (1H, с, 2-H). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 308 [M + H]⁺ (100). Знайдено, %: C 54,69, H 2,55, N 13,55. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: C 54,73, H 2,62, N 13,68. $^{19}\text{F NMR}$ (DMSO- D_6) δ -67,92.

7-(Трифторметил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота (13). Т.т. 289 °C. $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- D_6): 13,05 (1H, с, COOH), 8,72 (1H, с, H-3), 7,86 (1H, с, H-5), 7,08 (1H, с, H-3'), 3,82 (3H, с, CH_3 -N). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 310 [M - H]⁺ (100). Знайдено, %: C 46,29, H 2,55, N 22,55. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, %: C 46,31, H 2,59, N 22,50. $^{19}\text{F NMR}$ (DMSO- D_6) δ -67,24.

5-Метил-7-(пентафторетил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота (14). Т.т. 199 °C. $^1\text{H NMR}$ 500 MHz (DMSO- D_6): 13,50 (1H, с, COOH), 7,68 (1H, с, H-6), 7,15 (1H, с, H-3), 2,63 (3H, с, CH_3 -5). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 294 [M - H]⁺ (100). Знайдено, %: C 40,57, H 2,15, N 14,30. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: C 40,69, H 2,05, N 14,24. $^{19}\text{F NMR}$ (DMSO- D_6) δ -81,56 (s, 3F), -116,46 (s, 2F).

5-Метил-7-(трифторметил)піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота (15). Т.т. 214 °C. $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- D_6): 12,65 (1H, с, COOH), 8,60 (1H, с, H-2), 7,73 (1H, с, H-6), 2,66 (3H, с, CH_3 -5). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 244 [M - H]⁺ (100). Знайдено, %: C 44,20, H 2,60, N 17,23. $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: C 44,09, H 2,47, N 17,14. $^{19}\text{F NMR}$ (DMSO- D_6) δ -68,03.

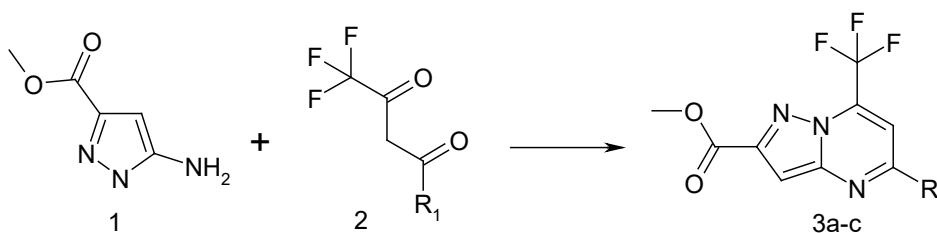
2-Метил-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-карбонова кислота (16). Т.т. 214 °С. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-D₆): 12,80 (1H, с, COOH), 9,03 (1H, с, Н-5), 6,91 (1H, с, Н-3), 2,54 (3H, с, 2-CH₃). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 244 [M - H]⁺ (100). Знайдено, %: С 44,23, Н 2,68, N 17,19. С₉Н₆F₃N₃O₂. Обчислено, %: С 44,09, Н 2,47, N 17,14. ¹⁹F NMR (DMSO-D₆) δ -64.16.

Метил 7-(трифторметил)-5-(тієніл-2)-4-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбоксилат (17). Т.т. 217 °С. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-D₆): 8.30 (1H, с, Н-3), 8.27 (1H,с, Н-6), 7.91 (1H, д, 5-Н тіофен), 7.29 (2H, м, 3,4-Н тіофен), 3.93 (3H, с, COOCH₃). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 362 [M + H]⁺ (100). Знайдено, %: С 43,23, Н 1,96, N 11,58. С₁₃Н₇ClF₃N₃O₂S. Обчислено, %: С 43,17, Н 1,95, N 11,62.

7-(Трифторметил)-5-(тієніл-2)-4-хлорпіразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонова кислота (18). Т.т. 296 °С. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-D₆): 12,93 (1H, с, COOH), 8,33 (1H, с, Н-3), 8,25 (1H,с, Н-6), 7,91 (1H, д, 5-Н тіофен), 7,29 (2H, м, 3,4-Н тіофен). Мас-спектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 346 [M - H]⁺ (100). Знайдено, %: С 41,38, Н 1,38, N 12,18. С₁₂Н₅ClF₃N₃O₂S. Обчислено, %: С 41,45, Н 1,45, N 12,08.

Результати дослідження.

У цій роботі нами вивчена циклоконденсація метил 5-аміно-1*H*-піразол-3-карбоксилату (**1**) та етил 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбоксилату (**6**) з 1,1,1-трифторпентан-2,4- діоном (**2а**), 4,4,4-трифтор-1-фенілбутан-1,3-діоном (**2в**), 5,5,6,6,6-пентафторметилгексан-2,4-діоном (**6**), 4,4,4-трифтор-1-(2-тієніл)бутан-1,3-діоном (**20**) в оцтовій кислоті. Реакцію проводили кип'ятінням протягом 8 годин еквімолекулярних кількостей вихідних сполук (схема 1).



R₁=а CH₃, в С₆Н₅, с 1-метилпіразоліл-4

Схема 1. Циклоконденсація метил 5-аміно-1*H*-піразол-3-карбоксилату з 4,4,4-трифтор-1-R₁-бутан-1,3-діоном.

Аналіз ЯМР ^1H -спектрів та хромато-мас-спектрів (LCMS) показав, що утворюються виключно похідні метил 7-(трифторметил)-5- R_1 -піразоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксилатів (3а-с). При використанні 5,5,6,6,6-пентафторетилгексан-2,4-діону (4) виділено також єдиний регіоізомер метил 5-метил-7-(пентафторетил)-піразоло[1,5-а]піримідин-2-карбоксилат (5).

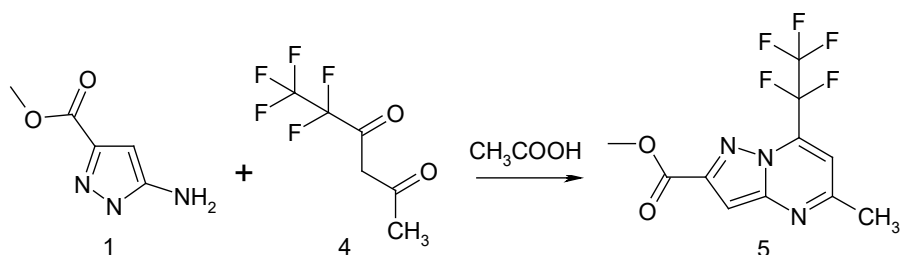


Схема 2. Циклоконденсація метил 5-аміно-1*H*-піразол-3-карбоксилату з 5,5,6,6,6-пентафторетилгексан-2,4-діоном.

Аналогічна регіоселективність спостерігалася і при конденсації етил 5-амінопіразол-4-карбоксилату (6) з 1,1,1-трифторпентан-2,4-діоном (4).

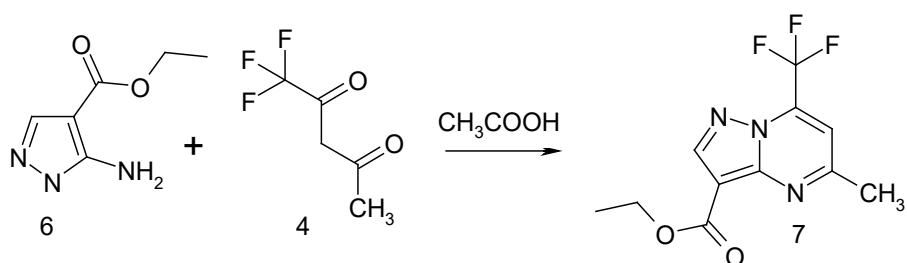


Схема 3. Одержання етил 7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідин-4-карбоксилату

Синтез етил 2-метил-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоксилату (10) здійснено конденсацією 5-аміно-3-метилпіразолу (8) з етил 3-етокси-2-(трифторацетил)акрилатом (9).

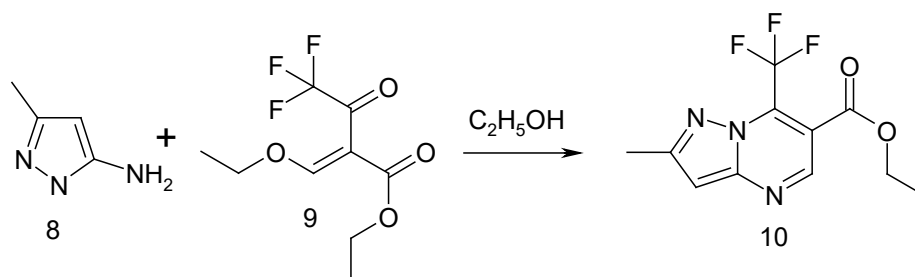


Схема 4. Одержання етил 2-метил-7-трифторметилпіразоло[1,5-а]-піримідин-6-карбоксилату

Гідролізом естерів (3а-в, 5, 7, 10) водно-спиртовим лугом отримані відповідні кислоти, структури яких представлені в таблиці 1.

Гідроліз естеру (17) водно-спиртовим лугом протікає з утворенням домішок, що ймовірно, пов'язане з приєднанням нуклеофіла (ОН⁻) до піримідинового циклу та часткової деструкції циклу. Чиста кислота отримана конденсацією 5-аміно-4-хлорпіразоло-3-карбоксилату (19в) з 4,4,4-трифтор-1-(2-тієніл)бутан-1,3-діоном (20).

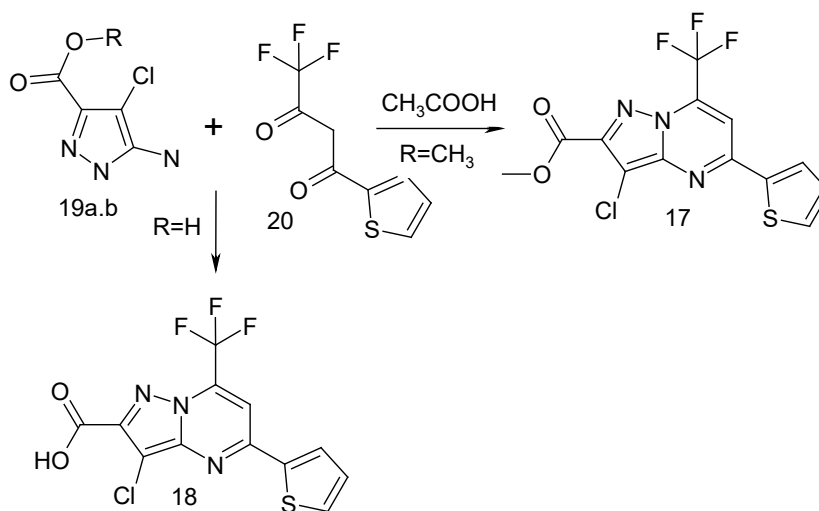
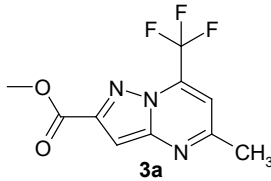
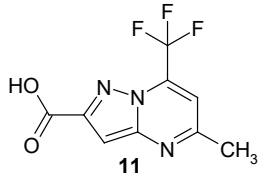
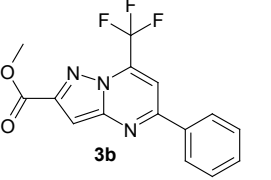
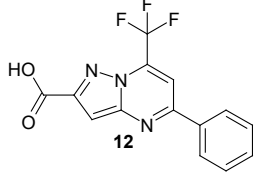
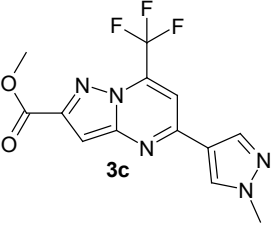
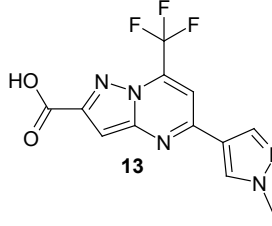
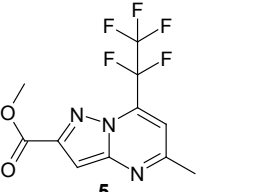
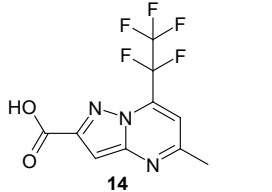
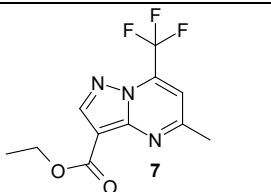
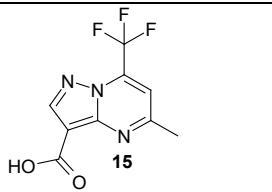
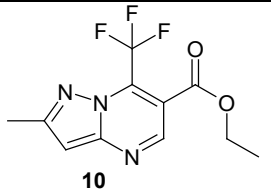
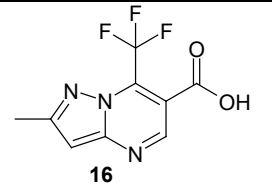
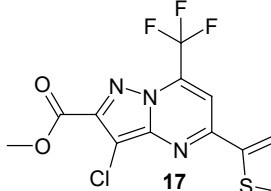
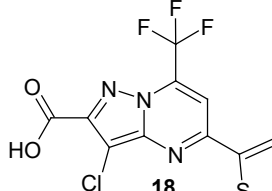


Схема 5. Одержання карбоксипохідних 7-(трифторметил)-5-(тієніл-2)-4-хлорпіразоло[1,5-а]піримідинів.

Таблиця 1. Структури 7-трифтор(пентафтор)метилпіразоло[1,5-a]п-
піримідин карбоксилатів.

	Структура естеру	Структура кислоти
1	 3a	 11
2	 3b	 12
3	 3c	 13
4	 5	 14
5	 7	 15
6	 10	 16
7	 17	 18

Висновок.

Циклоконденсація етил 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбоксилату та метил 5-аміно-1*H*-піразол-3-карбоксилату з 4,4,4-трифтор-*R*-1,3-бутандіонами та 5,5,6,6,6-пентафторетилгексан-2,4-діоном в оцтовій кислоті протікає

регіоселективно і приводить виключно до 7-трифторметил-(пентафторетил)піразоло[1,5-а]піримідинів.

Список літератури.

1. Cherukupalli, S., Karpoornath, R., Chandrasekaran, B., Hampannavar, G.A., Thapliyal, N., Palakollu, V.N. (2017). An insight on synthetic and medicinal aspects of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 298-352.
2. Hassan, A.S., Masoud, D.M., Sroor, F.M., Askar, A.A. (2017). Synthesis and biological evaluation of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamide as antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(11), 2909-2919.
3. Abdelall, E.K.A., Philoppes, N. (2016). Synthesis and cytotoxic activity of new pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and determination of pyrimidine regioselective ring formation with 2D NMR. *Arkivoc*, 2016(5), 210-224.
4. Zhang, J., Peng, J.-F., Bai, Y.-B., Wang, P., Wang, T., Gao, J.-M., Zhang, Z.-T. (2016). Synthesis of pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives and their antifungal activities against phytopathogenic fungi in vitro. *Molecular Diversity*, 20(4), 887-896.
5. Mulakayala, N., Reddy, U., Chaitanya, M., Hussain, M., Kumar, C. S., Golla, N. (2011). Novel and Efficient Synthesis of 7-Trifluoromethyl-Substituted Pyrazolo[1,5-a]Pyrimidines with Potent Antitumor Agents. *Journal of the Korean Chemical Society*, 55(4), 719-722.

ГІДРОГЕЛЕВИЙ СУБСТРАТ З ВКЛЮЧЕННЯМ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ СПОЛУК БУРШТИНУ ДЛЯ МІКРОКЛОНАЛЬНОГО РОЗМНОЖЕННЯ РОСЛИН

Керносенко Л.О.¹, Сірик Л.О.¹, Самченко К.Ю.², Полторацька Т.П.¹, Пасмурцева Н.О.¹, Самченко Ю.М.¹, Міронов О.Л.³, Качалова Н.М.³, Белаєва Я.В.⁴, Дзюба О.І.⁴, Любінська А.В.⁴

¹Інститут біоколоїдної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, відділ функціональних гідрогелів, м Київ, Україна, e-mail: kernosenko@ukr.net

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», e-mail: samchenko.kateryna@lil.kpi.ua

³ Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ гетероциклічних сполук, м Київ, Україна, e-mail: drvib500@gmail.com

⁴ Національний ботанічний сад імені М. М. Гришка НАН України, відділ алелопатії та фізіології рослин, м Київ, Україна, e-mail: nbg@nbg.kiev.ua

У статті розглядаються фізико-хімічні властивості високодисперсних співполімерних гідрогелів на основі мономерів різної природи та біологічно-активних сполук бурштин з унікальним комплексом притаманних їм експлуатаційних параметрів, насамперед, підвищеною вологоємністю, здатністю до іммобілізації мікро- та макроелементів та пролонгованого їх вивільнення. На основі гідрогелевого матеріалу створено тверде поживне середовище для мікроклонального розмноження рослин.

Ключові слова: поліакриламідні гідрогелі, акрилові мономери, бурштин, біологічно-активні сполуки бурштин, мікроклональне розмноження, поживне середовище.

HYDROGEL SUBSTRATE WITH BIOLOGICALLY ACTIVE AMBER COMPOUNDS FOR MICROCLONAL PROPAGATION OF PLANTS

Kernosenko L.O.¹, Siryk L.O.¹, Samchenko K.Yu.², Poltoratskaya T.P.¹, Pasmurtseva N.O.¹, Samchenko Yu.M.¹, Mironov O.L.³, Kachalova N.M.³, Belaeva Y.V.⁴, Dzyuba O.I.⁴, Lyubinskaya A.V.⁴

¹FD Ovcharenko Institute of Biocolloid Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Functional Hydrogels, Kyiv, Ukraine, e-mail: kernosenko@ukr.net

²National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", e-mail: samchenko.kateryna@lil.kpi.ua

³LM Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of heterocyclic compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: drvib500@gmail.com

⁴MM Hryshko National Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of Plant Allelopathy and Physiology, Kyiv, Ukraine, e-mail: nbg@nbg.kiev.ua

The article discusses the physicochemical properties of highly dispersed copolymer hydrogels based on monomers of different nature and biologically active amber compounds with a unique set of inherent and macroelements and their elements. A solid nutrient medium for microclonal plant propagation is created on the basis of hydrogel material.

Key words: polyacrylamide hydrogels, acrylic monomers, amber, biologically active amber compounds, microclonal propagation, nutrient medium.

Зазвичай, культивування і розмноження рослин *in vitro* відбувається на твердих поживних середовищах [1], де за гелеутворювальні речовини використовують високовартісний субстрат на основі агар-агару, який є невідновлюваним продуктом і для кожного наступного пасажу рослин використовується *de novo* [2]. Оскільки ринок потребує розмноження рослин у комерційних масштабах, агаризований субстрат використовується у великих кількостях. На сьогодні відомі спроби замінити агар-агар іншими, більш дешевими матеріалами, на кшталт модифікованих крохмалів [3], але вони також виявляються одноразовими. Тому актуальним є створення екологічно безпечного твердого середовища з оптимальними фізико-хімічними та експлуатаційними властивостями, придатними до

багаторазового застосування. На нашу думку цим вимогам можуть відповідати просторово-зшиті гідрофільні полімери, яким притаманна унікальна властивість сорбувати та утримувати значні кількості води та водних розчинів, збільшуючись у об'ємі, але зберігаючи свою геометричну форму. Так звані «розумні» гідрогелі – це просторово-зшиті гідрофільні полімери з тривимірною структурою, що здатні реагувати на різноманітні зовнішні фізичні фактори, зокрема зміну величини рН [4, 5], температури [6], іонної сили тощо шляхом зміни ступеня набухання, об'єму, сорбційних та дифузійних характеристик [7, 8] та можуть бути синтезовані у різному консистентному стані та довільної форми, зокрема у вигляді гранул різного розміру та діаметру [9].

Гідрогелі характеризуються високою гідрофільністю та біологічною толерантністю з покращеними оптичними, сорбційними та дифузійними властивостями, які можна прогнозованим чином змінювати шляхом варіювання мономерного складу та частоти зшивання. В останні роки для вегетації рослин в контрольованих умовах застосовуються гідрогелеві субстрати, що здатні сорбувати необхідні біоелементи та пролонговано вивільнювати їх у зовнішнє середовище під дією корневих ексудатів рослин [10, 11]. Так, як додаткове джерело мікроелементів, ендогенних фізіологічно-активних речовин, стимуляторів росту та клітинного обміну можуть використовуватись природні органічні сполуки з фунгіцидними та антибактеріальними властивостями, насамперед бурштинова кислота та продукти її трансформації [12, 13]. Як відомо, бурштин – екологічно безпечний та конкурентоспроможний продукт, тому включення природної органічної сполуки до гідрогелевих субстратів може бути ефективним та економічно виправданим способом підвищення біологічної активності поживного середовища для мікроклонального розмноження рослин [14].

Мета дослідження: створення твердих поживних середовищ для мікроклонального розмноження рослин на основі високодисперсних полімерних гідрогелів з включенням біологічно активних сполук бурштину.

Матеріал і методи дослідження.

Синтез співполімерних гідрогелів на основі акриламід (ПААГ) здійснювали методом гомофазної радикальної співполімеризації у водному середовищі [9] при кімнатній температурі. Зшивання з утворенням просторової сітки відбувалось завдяки співполімеризації з біфункціональним мономером – N,N'-метилен-біс-акриламідом (МБА). Співвідношення мономерів до зшиваючого агента МБА становило 100:1.

Синтез співполімерних гідрогелів на основі мономерів акрилового ряду – акриламід (ПААГ), акрилонітрилу (АА-АН) та акрилової кислоти (АА-АК) здійснювали методом гомофазної радикальної співполімеризації у водному середовищі при кімнатній температурі. Співвідношення мономерів становило: для АА-АН – 62,5 : 37,5; АА-АК – 50 : 50. Для синтезу гідрогелевого субстрату на основі бурштину було використано зразки українського бурштину-сирцю з Житомирської обл., Олевського району та Рівненської області. Зразки бурштину-сирцю, подрібнені в масі на лабораторному млині Kinematica AG розмірами до 20 мм попередньо відмивали у 10% водному розчині хлористого натрію, потім – від його залишків у дистильованій воді та сушили за температури 40–500°C. Для запобігання деструкції природних складових бурштину при механічному подрібненні внаслідок перегрівання зразки бурштину попередньо охолоджували рідким азотом.

Синтез акрилових гідрогелів на основі бурштину проводили за методикою, описаною вище. До реакційної суміші додавали дрібно-фракційний бурштин у співвідношенні мономерів та бурштину, як 20:1. Отримані полімери багаторазово відмивали від непрореагованих компонентів реакційної суміші у дистильованій воді в співвідношенні 1:50 при температурі 45 °С протягом 14 діб. Воду змінювали двічі на добу, а процес відмивання контролювали спектрофотометрично з використанням УФ-спектрометра SPECORD M40 (Carl Zeiss) [15]. Відсутність токсичних домішок у промивних водах також доводилась з

використанням *біотестування* на об'єктах рослинного походження (горох та нут) за методом Нелюбова [16].

Гідрогелі синтезовано у вигляді гранул розміром до 1 мм. Підготовлений гідрогелевий субстрат стерилізували в автоклаві протягом 20 хв при 120 °С.

Питому сорбцію та ступінь вилучення досліджуваних елементів розраховували за відомими формулами [10].

Для культивування *in vitro* рослини коноплі вирощували за температури повітря 24-26 °С, з фотоперіодом 16 год та освітленням 2000-2500 лк на модифікованому середовищі Мурасіге-Скуга, яке містило 0,5 дози макро- і мікроелементів з додаванням 30 г/дм³ сахарози і 7,45 г/ м³ агару (рН 5,6-6,0).

Результати дослідження.

Відомо, що синтетичні гідрогелі, утворені шляхом полімерізації високотоксичних мономерів, таких як акриламід, акрилонітрил тощо, містять їх непрореаговані залишки у досить значних концентраціях [15] і при використанні для медико-біологічних потреб потребують відмивки від них. В результаті біотестування за методом Нелюбова було встановлено, що 1–3 промивки гідрогелів, в яких концентрація акриламідів складала від 0,00054 ммоль/дм³ до 0,00125 ммоль/дм³ (за результатами вимірювання з використанням УФ-спектрометра SPECORD M40) виявились високотоксичними для усіх випробованих бобових (для гороху – 10% загиблих насінин, для нуту – 20%). Аналіз результатів дослідження дає підстави стверджувати, що промивні води починаючи з 4-ї промивки є біологічно-безпечними і гідрогелі, відмиті вказаним чином, можуть бути використані на практиці (Рис. 1, таблиця 1).



Рисунок 1. Зовнішній вигляд насінин гороху та нуту після першої (а) та п'ятої (б) промивки.

Таблиця 1. Загальна оцінка ризику токсичних сполук промивних вод за життєздатністю біомаркерів рослинного (горох та нут) походження.

Промивка / розчин АА	Конц. АА, ммоль/л	Кількість загиблих, %	
		ПААГ	ПААГ-Б2
		горох/нут	горох/нут
розчин АА	1,4	80/80	80/90
розчин АА	0,14	40/70	50/70
розчин АА	0,014	40/70	50/70
1	0,00125	10/20	10/20
2	0,00096	10	10
3	0,00054	10	10
4	0,00007	0	0
5	0,00003	0	0
6	0,00002	0	0
7	0,00001	0	0
Контроль (ДВ)		0	0

Як відомо, деякі з важких металів, такі як Cu, Fe, Ni, Zn у мікрокількостях належать до життєво важливих елементів для розвитку рослин. У поживних середовищах для мікроклонального розмноження рослин застосовується середовище Мурасіге-Скуга, де в якості одних із мінорних солей використовується поряд з іншими сульфат міді(II) ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), хлорид кобальту ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) у концентрації $0,025 \text{ мг/дм}^3$. Беручи до уваги здатність гідрогелів до фазових переходів із набряклого до сколапсованого стану, проведено дослідження щодо сорбційної здатності синтезованих гідрогелей на прикладі іонів Cu(II) та Co(II) та пролонгованої дифузії сорбованого металу у зовнішній розчин. Присутність в структурі сорбенту COOH^- груп дозволяє розглядати сорбцію як іонний обмін на карбоксильних групах. Поряд з цим проводяться дослідження щодо встановлення внеску комплексоутворюючого механізму між функціональними групами адсорбенту та іонами металу. Ізотерми адсорбції Cu(II) та Co(II) гідрогелями різного складу наведені на рис. 3. Максимальна сорбційна ємність гідрогелів на основі AA, AA-АН та AA-АК за Cu(II) становить – 10; 40 та 70 мг/г, за 0,9; 3 та 9 мг/г, мг/г відповідно (Рис. 2). Значний вміст карбоксильних груп зумовлює максимальну сорбційну активність саме співполімера акриламід з акриловою кислотою, порівняно з іншими дослідженими гідрогелями, по відношенню до катіонів Cu(II).

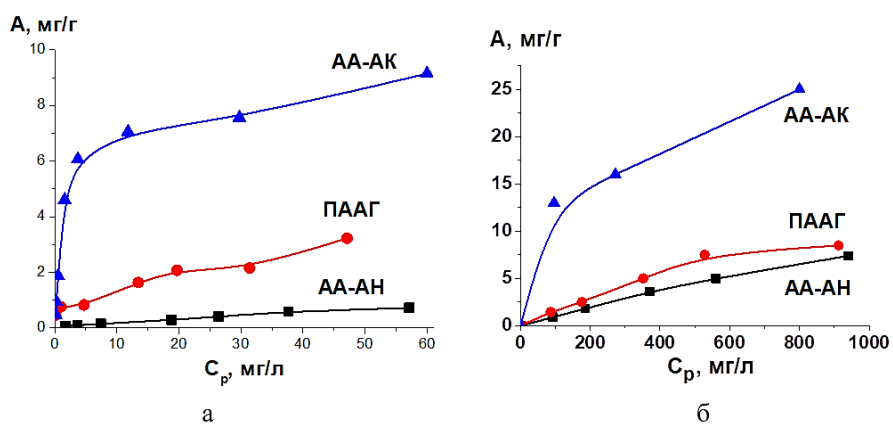


Рисунок 2. Ізотерми адсорбції Co(II) (а) та Cu(II) (б) на ПААГ, АА-АН та АА-АК (рН = 5, τ = 24 год).

Експериментальні дані щодо сорбції Cu(II) та Co(II) гідрогелями, залежно від кислотності середовища, наведені на Рис. 2. Оскільки при $pH > 6$ сполуки Cu(II) піддаються гідролізу, дослідження проводили в інтервалі pH від 1 до 5. Встановлено, що питома адсорбція для усіх досліджених гідрогелів плавно зростає в інтервалі pH від 2 до 5, а при $pH = 1$ жоден з гідрогелів не сорбує іони металу. Найбільшу кількість $COOH^-$ груп містить співполімер акриламід з акриловою кислотою і, як наслідок, має найвищу чутливість до зміни pH середовища. У сильнокислому середовищі ($pH \leq 3$) відбувається пригнічення іонізації головних адсорбційних центрів гідрогелів – карбоксильних груп за рахунок протонування і, як наслідок, зниження сорбційної активності.

Для подальших експериментів було обрано гомоліакриламідний гідрогель ПААГ, який синтезували з дрібнодисперсним бурштином. Показано, що для гідрогелів з включенням бурштину їх сорбційна активність по відношенню до випробуваних металів була краща, ніж у гомополіакриламідних гідрогелів (Рис. 3).

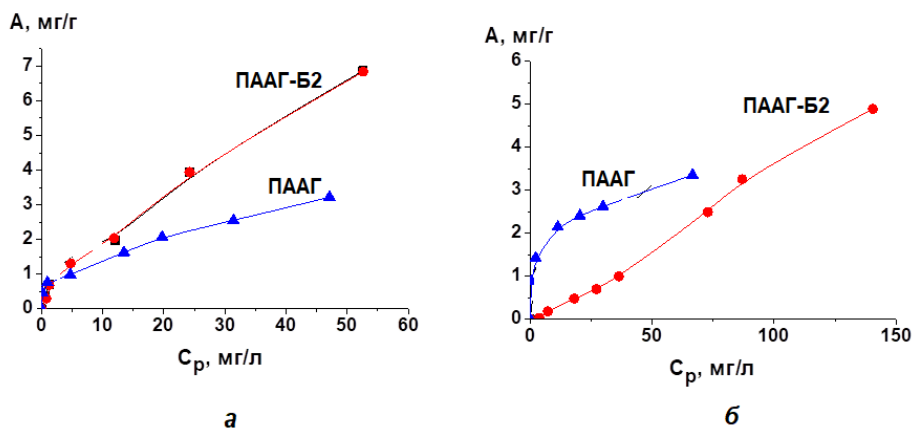


Рисунок 3. Ізотерми адсорбції Co(II) та Cu(II) на гідрогелях гомополіакриламідному гідрогелі ПААГ та с включенням бурштину ПААГ-Б2 ($pH = 5$, $\tau = 24$ год).

Було досліджено десорбцію металів з поліакриламідного гідрогелю залежно від рН. В присутності 0,1 М хлоридної кислоти метали кількісно вимиваються з усіх досліджених гідрогелів (Рис. 4).

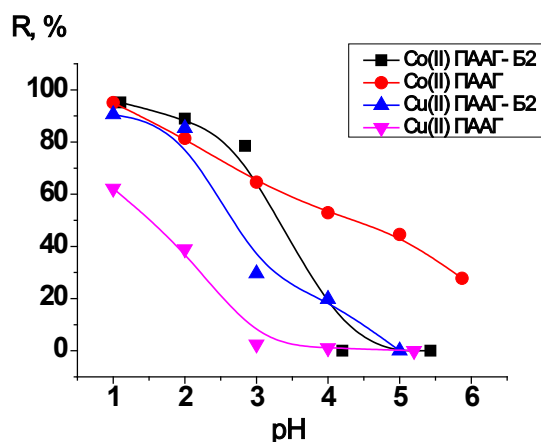


Рисунок 4. Залежність ступеню десорбції Co(II) з гідрогелів різного складу від рН.

Ступінь десорбції поступово зменшується при збільшенні рН від 1 до 5. Найменше з гідрогелю ПAAГ десорбуються мідь – до 10 %, в інтервалі рН 3–5, тоді як ступінь його вилучення для гідрогелю з включенням бурштину поступово збільшувалась і в зазначеній області рН перевищувала 50 %. Натомість елюювання кобальту відбувалось значно активніше – спостерігалось збільшення ступеню вилучення металу при зниженні показників рН.

Отримані дані вказують на різний механізм взаємодії синтезованих гідрогелевих матеріалів з іонами металів, тому саме за оптимальними сорбційно-десорбційними показниками для створення твердого поживного середовища було обрано гомополіакриламідний гідрогель ПAAГ.

Для мікроклонального культивування рослин в умовах *in vitro* усі синтезовані гідрогелі насичували культуральним середовищем з комплексом мікро- та макроелементів, вітамінів, амінокислот, гормонів росту тощо. Це забезпечувало формування гідрогелевих наноконструкцій з

малорозчинними наночастинками біоелементів, локалізованих в порах гідрогелю та здатних поступово дифундувати в зовнішній простір.

За тест-об'єкти обрано насіння сорту промислових конопель «Глесія» (сорт однодомних ненаркотичних конопель за насіннєвою продуктивністю зі щільними ромбоподібним суцвіттям, яке забезпечує здатність до формування урожаю насіння 2,0–2,2 т/га; період від появи сходів настання фази технічної стиглості складає 88-93 діб, до настання фази біологічної стиглості – 115–120 діб), отриманий з Інституту луб'яних культур НААН України. Культивування проводилось на твердих субстратах: агар-агарі (контроль) та гідрогелевому субстраті ПААГ-Б2, насичених поживним середовищем Мурасіге-Скуга.

В ході експерименту спостерігалось пришвидшення часу укорінення живців на ПААГ-Б2 (менш ніж за два тижні інкубації), натомість на агар-агарі – у трьохтижневий термін. Крім того, на гідрогелевих субстратах ПААГ та ПААГ-Б2, у порівнянні зі зразками вирощеними на агар-агарі, спостерігався інтенсивний ріст та розвиток головного пагона *Cánnabis satíva* у випадку ПААГ на 10%, для ПААГ-Б2 – майже на 30%. Також виявлено збільшення кількості метамерів та зростання метричних показників листкових пластинок (Рис. 5)



Рисунок 5. Метричні показники росту *Cánnabis satíva* на агаризованому поживному середовищі (1), на поліакриламідному середовищі (ПААГ) (2) та на поліакриламідному середовищі з додаванням бурштину (ПААГ-Б2).

Укорінення рослин на агаризованому середовищі становило 95%, в той час як на гідрогелевих субстратах більш ніж 98% (Рис. 6).

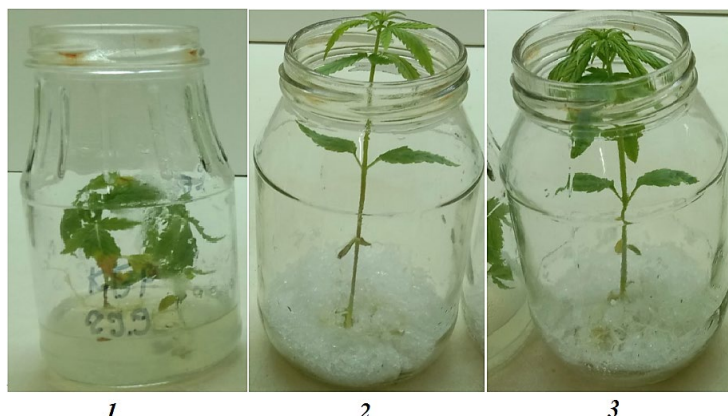


Рисунок 6. Загальний вигляд першого циклу культивування *Cánnabis satíva* (14 діб) на агаризованому поживному середовищі (1), на поліакриламідному середовищі (ПААГ) (2) та на поліакриламідному середовищі з додаванням бурштину (ПААГ-Б2).

Депонування *in vitro* проводили з періодичними пересадками на нове поживне середовище для уникнення висихання та зміни складу середовища внаслідок продуктів метаболізму рослин. Після першого циклу відпрацьований гідрогелевий матеріал регенерували – промивали в дистильованій воді, стерилізували та використовували у повторних циклах культивування. Отримані укорінені *in vitro* рослини *Cánnabis satíva* придатні для переведення в умови *in vivo*.

Висновки

1. Встановлено, що поліакриламідний гідрогель посідає високу сорбційну активність, здатен пролонговано вивільнювати сорбовані речовини різної природи та може бути використаний як твердий субстрат для створення поживного середовища для мікроклонального розмноження рослин;

2. Показано, що методом вирощування зразків луб'яних культур в культурі *in vitro* на гідрогелевих субстратах, особливо з додаванням

бурштину, як додаткового джерела мікроелементів, можна одержувати за короткий термін велику кількість посадкового матеріалу.

Список літератури.

1. Kaçar Y., Biçen B. et al. (2010). Gelling agents and culture vessels affect in vitro multiplication of banana plantlets. *Genetics and Molecular Research*. 9(1), 416–424.
2. Claudia A. Espinosa-Leal, César A. Puente-Garza, Silverio García-Lara (2018). In vitro plant tissue culture: means for production of biological active compounds. *Planta*. 248(1), 1–18.
3. Белинская Е.В., Тымчук С.М., Дульнев П.Г., Дербизова О.Ю. (2009) Использование высокоамилозного крахмала кукурузы в питательной среде для культивирования пыльников ячменя. *Физиология и биохимия культ. Растений*. 41(6), 539–546.
4. Kocak G., Tuncer C., Butun V. (2017). pH-Responsive polymers. *Polymer Chemistry*. 8(1), 144–176.
5. Kocak G., Tuncer C., Butun V. (2017). pH-Responsive polymers. *Polymer Chemistry*. 8(1), 144–176.
6. Schmaljohann D. (2006). Thermo-and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 58, 1655-1670.
7. Kosenko O.O., Lukash L.L., Samchenko Yu.M., Ruban T.A., Ulberg Z.R., Lukash S.I. (2006). Copolymeric Hydrogel Membranes For Immobilization And Cultivation Of Human Stem Cells. *Biopolymers and* 22, 143–148.
8. Ivan A. Stadniy, Viktoriia V. Konovalova, Yuriy M. Samchenko, Ganna A. Pobigay, Anatoliy F. Burban, Zoya R. Ulberg. (2011). Development of Hydrogel Polyelectrolyte Membranes with Fixed Sulpho-Groups via Radical Copolymerization of Acrylic Monomers. *Materials Sciences and Applications*. 2, 270–275.
9. Samchenko Yu., Ulberg Z., Korotych O. (2011). Multipurpose smart hydrogel systems. *Advances in Colloid and Interface Science*. 168(1–2), 247–262.

10. Никовская Г.Н., Годинчук Н.В., Керносенко Л.А., Самченко Ю.М., Ульберг З.Р. (2012). Искусственные почвы на основе акриловых гидрогелей. Доповіді Національної академії наук України. (8), 97–101.
11. Никовская Г.Н., Годинчук Н.В., Керносенко Л.А., Самченко Ю.М., Ульберг З.Р. (2012). Наногелевые материалы для искусственной почвы. Наноструктурное материаловедение. 1, 46–53.
12. Миронов О.Л., Качалова Н.М., Левчик Н.Я., Любинская А.В., Дзюба О.И. (Минск, 28-30 июня, 2016). Исследование влияния природных компонентов янтаря балтийско-днепровского бассейна на клеточный рост и активацию высших растений, 123–126.
13. Levchyk N.Ya., Dziuba O.I., Kachalova N.M., Mironov O.L. (2017). Biological activity of aqueous solution of amber. Biotechnologia acta. 10(6), 53–60.
14. Міронов О.Л., Качалова Н.М., Дзюба О.І., Левчик Н.Я., Богза С.Л. (2018). Дослідження біологічної активності українського бурштину. Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин: зб. наук. праць, 100–120.
15. Gertsyuk M., Samchenko Y. (2007). Separation of Nonreacted Acrylamide from Polyacrylamide Gel for Endoprothesing, (5), 99-102.
16. USSR State standard Seeds of farm crops. Methods for determination of viability № 12039-82, <https://engeneqr.ru/gost-12039-82>.

УДК 541.127; 537.56; 544.144.7; 547.21; 546.226-325; 546.713; 546.98

**ПРО МЕХАНІЗМИ РЕАКЦІЙ НАСИЧЕНИХ ВУГЛЕВОДНІВ
У СІРЧАНОКИСЛИХ РОЗЧИНАХ КОМПЛЕКСІВ МАРГАНЦЮ(III)/
МАРГАНЦЮ(II) ТА ПАЛАДІЮ(II)**

Волкова Л. К.¹, Опейда Й. О.²

¹Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ хімії вугілля, м. Київ, Україна, e-mail: volkovalk@gmail.com

²Відділення фізико-хімії горючих копалин Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, м. Львів, Україна, e-mail: opeida_i@yahoo.co.uk

Виконано порівняльний аналіз механізмів лімітуючої стадії реакцій насичених вуглеводнів (AlkH): *n*-алканів (*n*-AlkH), ізоалканів (*i*-AlkH), циклоалканів та їх алкілзаміщених (*c*-AlkH) у сірчанокислих розчинах комплексів Mn(III)/Mn(II) і Pd(II). Досліджено зв'язок субстратної селективності, $k_{\text{відн}}=k(\text{AlkH})/k(n\text{-C}_5\text{H}_{12})$, з потенціалом іонізації AlkH (*I*). Показано наявність у системі з Mn(III) лінійної кореляції $\lg k_{\text{відн}} = -a \cdot I + b$ для *n*-AlkH і *c*-AlkH, що свідчить про перенос електрона від *n*-AlkH і *c*-AlkH на Mn³⁺ у лімітуючій стадії. Для реакцій *i*-AlkH величина нахилу $a = -2,66 \cdot 10^{-3}$ мінімальна, що узгоджується з гомолітичним розривом *трет*-С–Н під дією HSO₄[•]. У системі з Pd(II) для реакцій *c*-AlkH нахил $a = 11,92 \cdot 10^{-3}$ є максимальним, що пояснює унікальну здатність Pd(II)–H₂SO₄ перетворювати циклогексан і метилциклогексан у бензол і толуол відповідно. Низька селективність *n*-алканів у ряду (C₃–C₁₀) і висока для пари C₂/C₃ пояснена входженням *n*-AlkH у координаційну сферу Pd(II) замість ліганда HSO₄⁻ у лімітуючій стадії активації С–Н.

Ключові слова: насичені вуглеводні, механізм, марганець(III), паладій(II), сірчана кислота, потенціал іонізації.

**ON THE MECHANISMS OF REACTIONS OF SATURATED
HYDROCARBONS IN SULFURIC ACID SOLUTIONS OF
MANGANESE(III)/MANGANESE(II) AND PALADIUM(II)
COMPLEXES**

Volkova L. K.¹, Opeida I. A.²

¹ LM Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Department of coal chemistry,

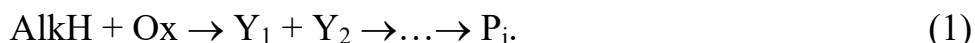
Ukraine, e-mail: volkovalk@gmail.com

²Department of Physical Chemistry of Fossil Fuels InPOCC National Academy of Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine, e-mail: opeida_i@yahoo.co.uk

A comparative analysis of the mechanisms of the limiting stage for reactions of saturated hydrocarbons (AlkH): *n*-alkanes (*n*-AlkH), isoalkanes (*i*-AlkH), cycloalkanes and their alkyl substituted (*c*-AlkH) in sulfuric acid solutions of complexes Mn(III)/Mn(II) and Pd(II) was performed. The connection of substrate selectivity, $k_{rel}=k(\text{AlkH})/k(n\text{-C}_5\text{H}_{12})$, with AlkH ionization potential (*I*) is studied. The presence of a linear correlation, $\lg k_{rel} = -aI + b$, for *n*-AlkH and *c*-AlkH in the system with Mn(III) is performed, which indicates the electron transfer from *n*-AlkH and *c*-AlkH to Mn³⁺ in a limiting stage. For *i*-AlkH reactions, the slope value $a = -2,66 \cdot 10^{-3}$ is minimal, which is consistent with the homolytic rupture of *tert*-C–H under the action of HSO₄[•]. In the system with Pd(II) for *c*-AlkH reactions, the slope $a = 11,92 \cdot 10^{-3}$ is maximal, which explains the unique ability of Pd(II)–H₂SO₄ to convert cyclohexane and methylcyclohexane to benzene and toluene, respectively. For *n*-AlkH, The low selectivity of *n*-alkanes in the series (C₃–C₁₀) and high for the C₂/C₃ pair are explained by the entry of *n*-alkane into the coordination sphere of Pd(II) instead of HSO₄[•] ligand in the limiting stage of C–H activation.

Key words: saturated hydrocarbons, mechanism, manganese(III), palladium(II), sulfuric acid, ionization potential.

Впродовж останніх 50-и років проводяться дослідження механізмів окислювальної функціоналізації зв'язків вуглець-водень (C–H) найбільш інертних хімічних речовин, насичених вуглеводнів (AlkH), окисниками (Ox), яка схематично перебігає від першого інтермедіату Y₁ до продуктів P_i:



Встановлення механізмів реакцій (1) має не тільки теоретичне значення, але і практичне, оскільки це один із шляхів пошуку каталізаторів і умов м'якої активації алканів ($T < 200^\circ\text{C}$, відсутність тиску тощо) і в першу чергу, метану – основного компоненту природного газу, запаси якого значно більші за нафту. Сучасні технології переробки вуглеводнів у хімічні речовини з доданою вартістю потребують високих температур ($T > 800^\circ\text{C}$), тиску й складних стадій.

Механізми вивчають експериментально в гомогенних умовах у водних, кислотних розчинах тощо [1-7], або на гетерогенних каталізаторах

[8]; а також теоретично з використанням кореляційних методів фізико-органічної хімії та квантово-хімічних розрахунків [9].

Функціоналізація розпочинається з активації Oх, тобто з переходу реагенту в таку частинку, взаємодія якої з алканом дозволяє компенсувати енергію потрібну на активацію C–H. Для такої частинки використовують назви "активна частинка", або "безпосередній реагент". Встановлення природи активної частинки, її складу і будови, є предметом окремих експериментальних і квантово-хімічних досліджень [6].

Термін "активація C–H" визначає появу здатності насиченого зв'язку C–H до розщеплення [2-3]. Заміна атома H в AlkH на функціональну групу X приводить до функціоналізованих сполук AlkX.

Накопичені кінетичні результати [4-7, 10] дозволили в попередніх роботах [11-13] розглянути можливість використання кореляцій субстратна селективність – характеристика AlkH для опису залежності швидкості окислення нормальних алканів (*n*-алканів, *n*-AlkH) за схемою (1) від структури молекули і перевірити їх застосовність на прикладі реакцій *n*-AlkH з металокомплексами марганцю(III)/марганцю(II), а також паладію(II) у сірчаноокислих розчинах. Оскільки до Oх входять металокомплекси (ML_n, де M – метал, L_n – ліганди), далі використані позначення або Oх або ML_n.

У даній роботі кореляції субстратна селективність – властивості AlkH використано для порівняння механізмів функціоналізації щодо природи лімітуючих стадій окислення трьох груп насичених вуглеводнів: нормальних, ізоалканів (*i*-AlkH) та циклоалканів (*c*-AlkH) у двох системах Mn(III)/Mn(II)–H₂SO₄ і Pd²⁺–H₂SO₄.

Мета дослідження: встановлення і порівняння природи лімітуючих стадій у реакціях насичених вуглеводнів у сірчаноокислих розчинах комплексів марганцю(III)/марганцю(II) і паладію(II) із використанням кінетичних даних цих перетворень та потенціалу іонізації – енергетичної характеристики AlkH.

Матеріали і методи дослідження.

Із-за низької розчинності та високої леткості AlkH у водному і сірчанокиислому середовищі, кінетичні дослідження їх реакцій у цих системах раніше вважали недоступними. Вирішенням проблеми стало використання [7] моделі, яка дозволяє виділити першу повільну стадію – стадію входження алкана у реакцію – і дослідити її кінетику за зміною концентрації AlkH при суттєвому надлишку окисника над алканом:

$$W = - (d[\text{AlkH}]/d\tau) \quad \text{при} \quad [\text{AlkH}] \ll [\text{Ox}]. \quad (2)$$

В умовах виконання першого порядку за концентраціями AlkH і Ox швидкість реакції описується рівнянням:

$$-(d[\text{AlkH}]_p/d\tau) = k_1[\text{AlkH}]_p = k_2[\text{AlkH}]_p[\text{Ox}]_p, \quad (3)$$

де $[\text{AlkH}]_p$ і $[\text{Ox}]_p$ – концентрації алкана і окисника у розчині (p), k_1 і k_2 – константи швидкості першого і другого порядку відповідно, $k_1 = k_2[\text{Ox}]$.

Активація окисника і перша стадія, тобто активація C–H під дією активної частинки, є двома ланками одного ланцюга – механізму активації C–H [7].

Для встановлення природи першої стадії реакції (1) досліджують її кінетику, порядки за концентраціями реагентів AlkH і Ox, вплив кислотності середовища, температури, будови субстрату на величини k . Для порівняння реакційної здатності різних окисників в активації AlkH поряд з константами швидкості використовують відносні константи швидкості ($k_{\text{відн.}}$), які ще називають субстратними селективностями:

$$k_{\text{відн.}} = k_{\text{AlkH}}/k_{\text{C}_5\text{H}_{12}}, \quad \text{для } n\text{-C}_5\text{H}_{12} \quad k_{\text{відн.}} = 1, \quad (4)$$

що демонструють зміну реакційної здатності насичених вуглеводнів у дослідженому ряду по відношенню до одного, вибраного з цього ряду AlkH, так званого репера. У даному випадку по відношенню до n -пентану.

Для вивчення першої стадії реакцій AlkH, що перебігають у розчині за умов, коли значно більша частка насичених вуглеводнів присутня у газовій фазі над розчином, використано кінетичний розподільчий метод (КРМ) [7]. Кінетику досліджують у закритому реакторі, що вміщує реакційний розчин і газову фазу з AlkH, за зміною у часі концентрації AlkH

у газовій фазі. Енергійне струшування реактора забезпечує рівноважний розподіл алкана між газом і розчином та перебіг реакції у розчині в кінетичній області, що дозволяє використати рівн. (3). При цьому спостережувана константа k_λ не дорівнює істинній константі k з рівн. (3), а пов'язана з нею співвідношенням:

$$k_\lambda = -d(\ln[\text{AlkH}]_g)/dt, \quad k = k_\lambda(1+\alpha\lambda), \quad \alpha = [\text{AlkH}]_g/[\text{AlkH}]_p, \quad \lambda = V_g/V_p, \quad (5)$$

де k_λ і k – константи швидкості, що спостерігають та істинна відповідно, α – рівноважний коефіцієнт розподілу концентрацій алкана між газом ($[\text{AlkH}]_g$) і розчином ($[\text{AlkH}]_p$), λ – відношення об'ємів газу (V_g) і розчину (V_p) в реакторі.

У роботі використано результати [7, 10] кінетичних досліджень субстратної селективності першої стадії реакцій алканів і циклоалканів у сірчаноокислих розчинах марганцю(III)/марганцю(II) і паладію(II), які отримані КРМ, і вивчено кореляції субстратної селективності AlkH з потенціалом іонізації. У розглянутих розчинах Oх – H₂SO₄ окислення метану не спостерігали; CH₄ використовували у кінетичних дослідженнях в якості внутрішнього стандарту.

Результати дослідження.

1. Субстратна селективність реакцій насичених вуглеводнів у сірчаноокислих розчинах металокомплексів Mn(III)/Mn(II) і Pd(II).

У табл. 1 наведені величини субстратної селективності, які розраховані за рівн. (4), виходячи з експериментальних даних [7, 10] щодо констант швидкості 1-го порядку для системи Mn(III)/Mn(II) – H₂SO₄ і 2-го порядку для Pd(II) – H₂SO₄, а також потенціалів іонізації AlkH (I) [14]. З літературного джерела [14] використали рекомендовані величини I . При їх відсутності для 3-метилпентану використали усереднену величину I (в кДж·моль⁻¹) з трьох наведених результатів (945, 969, 976); для 2-метилпентану усереднена величина нижче $I=954$ кДж·моль⁻¹; для етилциклопентану (926,1991 рік і 976,1974 рік) і етилциклогексану (920,

1982 рік і 931,1974 рік) з 2-х наведених оціночних даних перевагу віддали більш новим результатам.

2. Кореляції субстратної селективності з потенціалом іонізації AlkH. Для реакцій *n*-алканів у системах Mn(III) – H₂SO₄ і Pd(II) – H₂SO₄ у попередніх роботах [11-13] розглянуті залежності логарифмів субстратної селективності від характеристик *n*-AlkH ряду C₂–C₁₀. У цій роботі кореляції субстратна селективність–потенціал іонізації використано для реакцій *i*-AlkH (*i*-C_{*n*}H_{2*n*+2}), що відрізняються від *n*-алканів (*n*-C_{*n*}H_{2*n*+2}), які складаються з 6-и первинних (перв.) і (2*n*–4) вторинних (втор.) зв'язків С–Н, розгалуженістю вуглецевого ланцюгу С–С і як наслідок появою третинного (трет.) С–Н; циклоалканів (*c*-AlkH), циклопентану і циклогексану, які вміщують лише циклічний *втор*-С–Н; та алкілзаміщених циклоалканів, які побудовані з циклічних втор. і трет. С–Н, а також з перв-С–Н у метильному заміснику та з перв. і втор. С–Н у етильному.

Таблиця 1. Величини потенціала іонізації (*I* в кДж·моль⁻¹) для насичених вуглеводнів, а також субстратна селективність *k*_{відн} для реакцій AlkH при 90°C у розчинах Mn(III)/Mn(II) – 90% H₂SO₄ [10] і Pd²⁺ – 94,9% H₂SO₄ [10]

<i>n</i> -AlkH	<i>I</i>	<i>k</i> _{відн}		<i>c</i> -AlkH, <i>i</i> -AlkH, <i>c</i> -C _{<i>n</i>} H _{2<i>n</i>-1} (Alk)*	<i>I</i>	<i>k</i> _{відн}	
		Mn ³⁺	Pd ²⁺			Mn ³⁺	Pd ²⁺
етан	1112	0,22	0,04	циклопентан	997	2,28	3,0
пропан	1056	–	0,44	циклогексан	953	3,57	8,4
бутан	1016	–	0,68	2-метилпропан	1030	–	4,0
пентан	992	1,0	1,00	2-метилбутан	996	1,93	8,8
гексан	978	1,21	1,04	3-метилпентан	963	2,36	12,0
гептан	958	1,64	1,36	3-етилпентан	–	–	17,2
октан	946	2,14	1,28	2,2,4-триметилпентан	954	1,21	0,84
нонан	937	–	1,40	метилциклопентан	936	4,29	17,6
декан	931	–	1,56	метилциклогексан	930	4,71	17,8
* <i>c</i> -C _{<i>n</i>} H _{2<i>n</i>-1} (Alk) – алкілзаміщені циклоалканів.				етилциклопентан	926	–	53,6
				етилциклогексан	920	–	30,8

На рис. 1 для реакцій трьох груп насичених вуглеводнів у розчинах Mn(III) (1а) і Pd(II) (1б) показана лінійна кореляція від потенціалів іонізації логарифма $k_{\text{відн}}$, для зручності представлено у вигляді $(2+\lg k_{\text{відн}})$.

Для реакцій у системі з Mn(III), рис. 1а, кореляції $\lg k_{\text{відн}}-I$ виконуються з високими величинами коефіцієнта детермінації R^2 для n -AlkH, лінія 1:

$$\lg k_{\text{відн}} = -0,00577 \cdot I + 5,75, \quad R^2 = 0,995, \quad (6)$$

для циклопентану, циклогексану та їх метилзаміщених, лінія 3:

$$\lg k_{\text{відн}} = -0,00463 \cdot I + 4,97, \quad R^2 = 0,998. \quad (7)$$

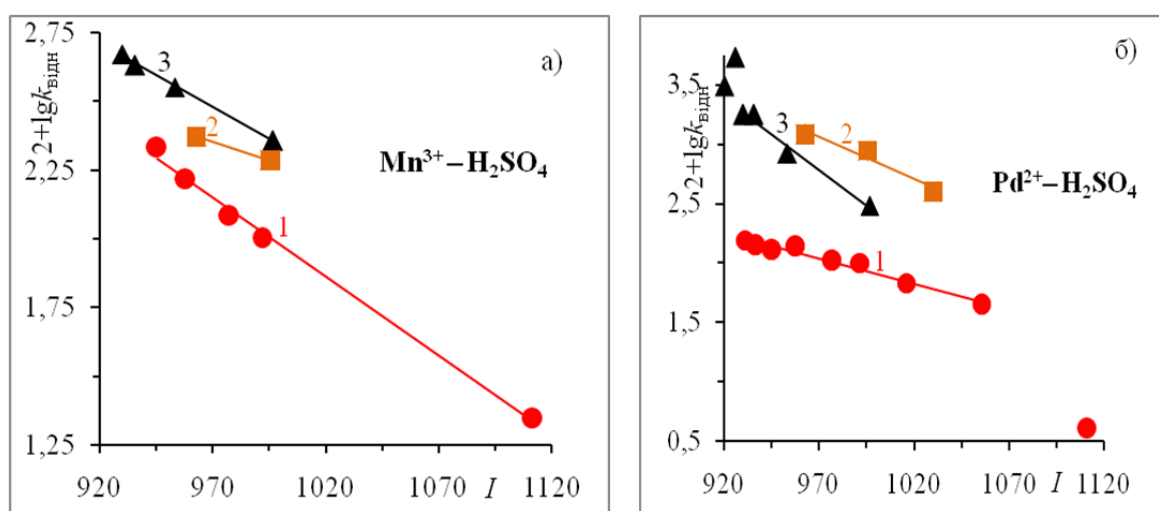


Рисунок 1. Залежності субстратної селективності $(2+\lg k_{\text{відн}})$ насичених вуглеводнів від величини потенціала іонізації (I в кДж/моль) для реакцій AlkH у розчинах а) Mn(III) – H₂SO₄ та б) Pd(II) – H₂SO₄. Дослідні точки і прямі лінії, що їх описують, для n -алканів – червоні кола і лінії 1, ізоалканів – жовті квадрати, лінії 2, циклоалканів та їх алкілзаміщених – чорні трикутники, лінії 3.

Для двох досліджених ізоалканів залежність має вигляд:

$$\lg k_{\text{відн}} = -0,00266 \cdot I + 2,93, \quad R^2 = 1,0. \quad (8)$$

Для реакцій у системах з Pd(II), рис.1б, лінійні кореляції $\lg k_{\text{відн}}-I$ виконуються з меншою точністю, ніж у випадку Mn(III). Нижче наведені

кореляції для *n*-AlkH без урахування даних для етану, лінія 1:

$$\lg k_{\text{відн}} = -0,00425 \cdot I + 4,16, \quad R^2 = 0,965 \quad (9)$$

і *c*-AlkH та їх метилзаміщених без даних для етилзаміщених, лінія 3:

$$\lg k_{\text{відн}} = -0,01192 \cdot I + 12,34, \quad R^2 = 0,982. \quad (10)$$

Найменш точно виконується залежність для *i*-AlkH, лінія 2:

$$\lg k_{\text{відн}} = -0,00709 \cdot I + 7,94, \quad R^2 = 0,948. \quad (11)$$

3. Порівняння виконання принципу реактивність–потенціал іонізації для реакцій насичених вуглеводнів у розчинах Mn(III) – H₂SO₄ і Pd(II) – H₂SO₄. Розглянуті лінійні кореляції, $\lg k_{\text{відн}} = -a \cdot I + b$, характеризують величинами: нахилу, $a = -\Delta \lg k_{\text{відн}} / \Delta I$, що визначає зміну субстратної селективності $\lg k_{\text{відн}}$ зі зміною величини *I*; відрізка, *b*, який відтинає пряма лінія на осі ординат при *I* = 0. У табл. 2 порівняно величини *a* і *b* для реакцій трьох груп AlkH у розчинах Mn(III) і Pd(II).

Таблиця 2. Порівняння виконання кореляцій $\lg k_{\text{відн}} = -a \cdot I + b$ для реакцій *n*-алканів, ізоалканів і циклоалканів у системах Mn(III)–H₂SO₄ і Pd(II)–H₂SO₄

Mn(III) – H ₂ SO ₄		Pd(II) – H ₂ SO ₄	
$-a \cdot 10^3$	<i>b</i>	$-a \cdot 10^3$	<i>b</i>
нормальні алкани, рівн. (6) і (9) відповідно			
5,77	5,75	4,25	4,16
циклопентан, циклогексан та їх метилзаміщені, (7) і (10)			
4,63	4,97	11,92	12,34
ізоалкани, рівн. (8) і (11) відповідно			
2,66	2,93	7,09	7,94

Вивчення реакцій *n*-алканів у розчинах Mn(III) щодо залежностей $k_{\text{відн}}$ –характеристики *n*-AlkH (потенціал іонізації, кількість втор. C–H), а також квантово-хімічні розрахунки зміни ентальпії процесів при перебігу їх за різними можливими маршрутами [12] дозволили запропонувати 2-а паралельних механізми: 1) відрив у повільній стадії Mn(III) електрона від *n*-AlkH і наступний швидкий перенос протона H⁺ від *n*-AlkH⁺, що утворився, на

ліганд HSO_4^- ; 2) окислення в швидкій стадії марганцем(III) розчинника з утворенням радикала HSO_4^\bullet , який у повільній стадії відриває атом Н від $n\text{-AlkH}$.

Лінії 1 і 3 на рис. (1а) свідчать про домінування механізму відриву електрона в ряду n -алканів (C_2 , $\text{C}_5\text{--C}_8$), а також циклопентана, циклогексана та їх метилзаміщених. За даними табл. 2 найнижча величина нахилу для реакцій $i\text{-AlkH}$, що узгоджується з посиленням внеску механізму гомолітичного розриву трет-C-H під дією HSO_4^\bullet , який є найменш селективним, оскільки контролюється енергією розщеплення C-H , що мало змінюється в ряду ізоалканів. Домінування одного із механізмів може бути зумовлено співвідношенням між величинами потенціалу іонізації та енергіями зв'язків C-H ($D_{\text{C-H}}$ в кДж/моль) [15], що рвуться:

зв'язок C– H	перв.	втор.	трет.	втор. в циклах		трет. в алкілциклах	
$D_{\text{C-H}}$	420±2	412±2	400±2	408	409	394±2	394±2

Нижче зіставлені величини (в кДж/моль) $D_{\text{C-H}}$ та I для насичених вуглеводнів із табл. 1: $n\text{-AlkH}$ ряду $\text{C}_2\text{--C}_{10}$, 420 і 412 та 1112–931; $c\text{-AlkH}$, 408 і 409 та 997–953; алкілциклоалкани, 394 та 936–920; $i\text{-AlkH}$, 400 та 1030–963.

Для реакцій $c\text{-AlkH}$ у розчинах Pd(II) , рівн. (10), величина нахилу $\alpha=11,92$ є максимальною серед наведених, табл. 2. Це може бути наслідком унікальної здатності Pd(II) у присутності H_2SO_4 перетворювати циклогексан, циклогептан, метилциклогексан у бензол, тропілій катіон і толуол відповідно. Доведено [7], що дегідрогенізація циклогексану складається з послідовного утворення циклогексену та циклогексادیєну як інтермедіатів реакції, які зв'язуються з Pd^{2+} і Pd^{1+} («паладієвий захист») у комплекси, тому вільними не зафіксовані. У нормальних алканів ряду ($\text{C}_3\text{--C}_{10}$) найменша величина нахилу, $\alpha=4,25 \cdot 10^{-3}$. Нахил зменшується у ряду $c\text{-AlkH} > i\text{-AlkH} > n\text{-AlkH}$ майже в 3 рази, циклопентан і циклогексан мають менші величини $k_{\text{відн}}$, ніж ізопентан та ізогексан.

Дослідження реакцій метану при (180–250)°C в (85–100)%-ній сірчаній кислоті з паладієм(II), платиною(II) і ртуттю(II) дозволило запропонувати

механізм [1], який починається з активації металокомплексу – координації М з лігандом HSO_4^- , наступній активації метану – внутрісферній заміні HSO_4^- на CH_4 або міжмолекулярній реакції М з CH_4 і середовищем, що веде до формування метанового комплексу. Взаємодія зв'язку С–Н з двох координаційним центром М за механізмом електрофільного заміщення при "нуклеофільній атаці" частинками сірчаної кислоти веде до відщеплення протона H^+ від CH_4 і появи інтермедіата $[\text{CH}_3\text{MHSO}_4]$, гетероліз якого по зв'язку $[\text{CH}_3-\text{M}]^+$ приводе до утворення метилбісульфату $\text{CH}_3\text{OSO}_3\text{H}$ при відсутності вільних радикалів або карбокатионів.

Можливості утворення комплексів паладій – вуглець в реакціях метану в більш жорстких умовах аналізуються в даній роботі для реакцій AlkH , більш реакційноздатних ніж CH_4 і в більш м'яких умовах. Низька селективність для n - AlkH ряду (C_3-C_{10}) і висока для пари C_2/C_3 свідчить про лімітуючу стадію активації С–Н – входження n -алканів у координаційну сферу Pd(II) замість ліганду HSO_4^- .

У роботах [2-3] процеси функціоналізації С–Н металокомплексами поділені на 3-и групи. До 1-ої групи віднесено реакції "органометалічної" функціоналізації зв'язків С–Н, в яких сполуки, що вміщують зв'язок метал–вуглець, утворюються як інтермедіати, або як кінцеві продукти. В реакціях 2-ї групи взаємодія між комплексом ML_n і С–Н відбувається лише через ліганд комплексу, зв'язок $\sigma\text{-C-M}$ не утворюється впродовж всієї функціоналізації, а комплекс металу зазвичай відповідає за перенос електрона або Н-атома від AlkH . В реакціях 3-ї групи комплекс металу не приймає участі в "прямій активації" AlkH , при цьому реагує з іншими реактантами системи (наприклад H_2O_2 , O_2) з утворенням реактивних частинок (наприклад радикала OH), які атакують молекулу алкана.

Відповідно до класифікації [2-3], розглянуті реакції AlkH можна віднести до 1-ої групи в розчинах $\text{Pd(II)} - \text{H}_2\text{SO}_4$ і до 2-ої в розчинах $\text{Mn(III)} - \text{H}_2\text{SO}_4$.

Висновки.

1. Для реакцій 3-х груп насичених вуглеводнів (AlkH): *n*-алканів (*n*-AlkH), ізоалканів (*i*-AlkH), циклоалканів та їх алкілзаміщених (*c*-AlkH) у двох системах Mn(III)–H₂SO₄ і Pd(II)–H₂SO₄ перевірено кореляції логарифма субстратної селективності, відношення констант швидкості $k_{\text{відн}}=k_{\text{AlkH}}/k_{n\text{-C}_5\text{H}_{12}}$, від потенціала іонізації (*I*): $\lg k_{\text{відн}}=-aI+b$.

2. У системі з Mn(III) залежність $\lg k_{\text{відн}} - I$ з високою точністю виконується для *n*-AlkH і циклопентана, циклогексана та їх метилзаміщених, що свідчить про лімітуючу стадію переноса електрона від *n*-AlkH і від *c*-AlkH на Mn³⁺. Для реакцій *i*-AlkH величина нахилу $a=-2,66 \cdot 10^{-3}$ мінімальна, що узгоджується з найменш селективним механізмом – гомолітичним розривом *трет*-C–H, наприклад під дією HSO₄[•], оскільки контролюється енергією розщеплення C–H, що мало змінюється в ряду ізоалканів.

3. У системі з Pd(II) для реакцій *c*-AlkH нахил $a=11,92 \cdot 10^{-3}$ є максимальним серед знайдених, що пояснює унікальну здатність Pd(II) – H₂SO₄ перетворювати циклогексан, циклогептан, метилциклогексан у бензол, тропілій катіон і толуол відповідно. Низька селективність для *n*-алканів ряду (C₃–C₁₀) і висока для пари C₂/C₃ свідчить про лімітуючу стадію активації C–H – входження *n*-AlkH у координаційну сферу Pd(II) замість ліганду HSO₄[–].

Список літератури.

1. Gunsalus, N.J., Koppaka, A., Park, S.H., Bischof, S.M., Hashiguchi, B.G., Periana, R.A. (2017). Homogeneous functionalization of methane. *Chem. Rev.*, 117(13), 8521-8573.
2. Shilov, A.E., Shul'pin, G.B. (2002). Activation and catalytic reactions of saturated hydrocarbons in the presence of metal complexes. Kluwer

Academic Publishers: New York, NY, USA; MA, USA; Dordrecht, Holland; London, UK.

3. Shul'pin, G.B. (2016). New trends in oxidative functionalization of carbon–hydrogen bonds: A Review. *Catalysts*, 6, 1-40.

4. Rudakov, E.S., Shul'pin, G.B. (2015). Stable organoplatinum complexes as intermediates and models in hydrocarbon functionalization. *J. Organometal. Chem.*, 793, 4-16.

5. Rudakov, E.S., Shul'pin, G.B. (2018). Hydrocarbon functionalization on palladium compounds in acidic solutions (a historical review). *J. Organometal. Chem.*, 867, 25-32.

6. Volkova, L. K., Opeida, I. A. (2020). Effect of medium acidity on the rate of oxidative functionalization of hydrocarbons in sulfuric acid solutions. *Kinetics and Catalysis*, 61 (4), 557-568.

7. Рудаков, Е.С. (2002). Металлокомплексная активация алканов, аренов и водорода в водных и сернокислотных средах. Отв. ред. В.П. Кухарь. *Катализ. Механизмы гомогенного и гетерогенного катализа, кластерные подходы* (сс. 220-361). Киев: Наук. думка.

8. Sanchez-Sanchez, M., & Lercher, J. A. (2019). Oxidative functionalization of methane on heterogeneous catalysts. *Alkane Functionalization*, 141-157.

9. Fokin, A. A., Schreiner, P. R. (2002). Selective alkane transformations via radicals and radical cations: Insights into the activation step from experiment and theory. *Chemical reviews*, 102 (5), 1551-1594.

10. Рудаков, Е.С., Луцык, А.И. (1980). Окислительная активация насыщенных углеводородов в сернокислотных средах под действием металлокомплексов и окислителей, *Нефтехимия*, 20(2), 163-179.

11. Волкова, Л.К., Опейда, Й.О. (2020). Електронні характеристики молекул нормальних алканів і природа лімітуючої стадії в їх реакціях з оксидантами. *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин. Зб. наук. праць*, (3), 137-146.

12. Волкова, Л. К., Опейда, Л. І., Пастернак, О. М. (2020). Про механізми реакцій нормальних алканів у сірчаноокислих розчинах комплексів марганцю(III)/марганцю(II). *Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин. Зб. наук. праць*, (3),147-157.
13. Волкова, Л. К., Опейда, Л. І., Пастернак, О. М. (2021). Про механізми реакцій насичених вуглеводнів у сірчаноокислих розчинах комплексів паладію(II). Edited by A. Popov and V. Bessarabov. *Modern Physical-Organic Chemistry and Pharmacy. Collective monograph.* (с. 83-93). Tallinn, Estonia: Nordic Sci Publisher.
14. NIST Chemistry WEbBook DOI: <https://doi.org/10.18434/T4D303>
04.12.2020
15. Yu-Ran, Luo. (2007). *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies.* Taylor and Francis Group, LLC.

ЕКОЛОГО-КОМЕРЦІЙНА ПРИВАБЛИВІСТЬ ЛАКОФАРБОВИХ ПОКРИТТІВ ПРИ ЗАХИСТІ МЕТАЛОВИРОБІВ ВІД КОРОЗІЇ

Дорошенко Т.Ф.¹, Соколовський В.А.²

¹Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, відділ хімії гетероциклічних сполук, м. Київ, Україна, e-mail: tatyana-f@ukr.net

²Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

Показано, що сучасне виробництво захисних лакофарбових покриттів ведеться з урахуванням вимог законодавства щодо охорони навколишнього середовища. Існує постійна необхідність удосконалення фізико-хімічних і фізико-механічних властивостей тимчасових протикорозійних покриттів. Якість покриття значною мірою визначається не тільки властивостями матеріалів але і тим, як саме покриття було нанесено. Спостерігається постійне посилення вимог, що пред'являються сервісними компаніями до нанесення покриття, а це веде до подорожчання покриття. Наявний літературний матеріал свідчить про те, що низка характеристик покриттів може бути істотно поліпшена шляхом їх модифікації. Так з'являються нові бренди та нові якості лакофарбових покриттів (наприклад, Scotchkote, Amecoat, Copon Nycote, Protegol).

Ключові слова: лакофарбові покриття, корозія, захист металовиробів, комерційна привабливість, екологічність

ENVIRONMENTAL AND COMMERCIAL APPEAL OF PAINT AND VARNISH COATINGS IN THE PROTECTION OF METAL PRODUCTS FROM CORROSION

Doroshenko T.¹, Sokolovskyi V.²

¹L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry & Coal Chemistry of the NAS of the Ukraine, Department of Heterocyclic Compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: tatyana-f@ukr.net

²Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

The research shows that in the modern production of protective paint and varnish coatings, manufacturers take into account the requirements of the legislation on environmental protection. There is a constant need to improve the physico-chemical and physico-mechanical properties of temporary anti-corrosion coatings. The quality of the coating is largely determined not only by the properties of the materials, but also by the way the coating was applied. There is a constant increase in the requirements set by

service companies for coating application, which leads to an increase in the cost of the coating. The available literature indicates that a number of characteristics of coatings can be significantly improved by their modification. This is how new brands and new qualities of paint and varnish coatings appear (for example, Scotchkote, Amecoat, Copon Hycote, Protegol).

Key words: paint and varnish coatings, corrosion, protection of metal products, commercial appeal, environmental friendliness

Однією з найважливіших проблем, що доводиться вирішувати промислового комплексу, є проблема виробництва засобів захисту металовиробів від корозії. Метал і досі залишається основним конструкційним матеріалом, незамінним у ряді важливих галузей промисловості та сільського господарства. Але, не дивлячись на ряд позитивних конструкційних якостей, вироби з металу під дією агресивних агентів середовища, здатні незворотно руйнуватись та втрачати корисні функціональні властивості.

Усі рішення по захисту металовиробів від атмосферної корозії умовно поділяють на заходи постійного та тимчасового протикорозійного захисту. Постійний протикорозійний захист металовиробів передбачає використання корозійностійких матеріалів, різноманітних покриттів тощо. Тимчасовий захист металовиробів від корозії займає особливе місце, оскільки економічно виправданий та покликаний захистити металеві вироби до початку їх експлуатації. Тимчасовий захист може бути різної тривалості, тобто може здійснюватися на всіх етапах життєвого циклу металевих виробів (міжопераційний процес, транспортування, зберігання).

Відома досить велика кількість засобів тимчасового захисту металовиробів від корозії [1-3]. Спектр лакофарбових матеріалів достатньо великий, різноманітний, постійно росте й оновлюється. На зміну органорозчинним матеріалам приходять екологічно безпечні матеріали, які не містять розчинника, збільшується доля лаків і фарб на основі синтетичних плівкоутворювальних речовин. Якість лакофарбових покриттів (ЛФП) в багатьох випадках залежить від технології їх одержання, хімічної природи та властивостей вихідних лакофарбових матеріалів. Чим

більший їх асортимент, тим більше можливостей для видозмінювання властивостей покриттів.

Екологічність технологій виготовлення металовиробів з лакофарбовим покриттям розглядається як критерій підтримки безперервного прогресу проєктів, які спрямовано на захист навколишнього середовища.

Оцінка ефективності проєкту з позицій екологічної складової – це оцінка ефективності всіх природоохоронних заходів, здійснюваних у рамках проєкту. Одним з основних принципів оцінки ефективності проєктів є включення екологічних результатів і витрат у грошові потоки, що враховуються при аналізі. Відповідно до традиційного економічного аналізу «витрати – вигоди» проєкт вважається ефективним і придатним для реалізації, якщо вигоди (В) перевищують витрати (З): $V - Z > 0$.

Одним з важливих показників екологічної оцінки є критерій екологічної привабливості проєкту – критерій пріоритетності, який залежить від рішення наступних екологічних проблем: ліквідації, запобігання та/або скорочення впливу на навколишнє середовище; утилізації відходів виробництва та споживання. Екологічні критерії оцінки привабливості проєкту:

- поліпшення екологічної ситуації на території реалізації проєкту, виходячи з міжнародних зобов'язань країни та екологічних пріоритетів регіону;

- сумарний позитивний ефект від реалізації проєктів;

- використання методів, що використовуються у країнах Євросоюзу.

Сама екологічна оцінка складається з наступних процедур [4]: екологічний скринінг; первинний екологічний аналіз; детальна екологічна оцінка; екологічний контроль реалізації окремих проєктів портфелю; екологічний аналіз результатів реалізації проєкту.

Багато років монополістами на ринку лакофарбової продукції в Україні були чотири основних виробника: СП ПАТ «Софрахім», ТОВ

«Лакпром», ТОВ «Імпульс» і ВАТ «Лакофарба». Наразі кількість виробництв та асортимент захисних лакофарбових покриттів постійно розширюється, що зумовлено змінами у виробничій та сировинній базах, корозійній агресивності середовищ, а також постійною тенденцією підвищення ефективності разом із зменшенням собівартості. Перед виробниками ставляться нові сучасні вимоги, серед яких виділяють: поліфункціональність, високу захисну ефективність, легкість нанесення та розконсервації, технологічність та естетичний вигляд захисного покриття, екологічність [5]. Тому актуальною є задача створення антикорозійного покриття, яке поєднає всі вимоги до консерваційних композицій.

Мета дослідження: аналіз екологічної доцільності та комерційної привабливості лакофарбових покриттів з широким спектром фізико-хімічних і фізико-механічних властивостей при захисті металовиробів від корозії.

Результати дослідження.

Для боротьби з корозією застосовуються різні методи захисту: легування на стадії виробництва металу, інгібування, електрохімічний захист, металізація та інші, багато з яких призначені для тимчасового захисту. Але найбільш поширеним і ефективним методом захисту від корозії є використання лакофарбових покриттів, які складаються з ґрунтувальних і покривних шарів.

Сучасні марки корозійностійких лакофарбових матеріалів виробляються з нафтохімічної сировини та продуктів органічного синтезу. Вони володіють цінним комплексом протикорозійних властивостей, що дозволяє їм захищати метали від агресивного впливу різних рідких і газоподібних середовищ.

До основних компонентів лакофарбових матеріалів відносяться, в першу чергу, плівкоутворювальні речовини на основі поліконденсаційних, полімеризаційних і природних смол, ефірів целюлози, рослинних олій, синтетичних жирних кислот та інші.

До складу лакофарбових матеріалів також входять пігменти (неорганічні та органічні), наповнювачі, пластифікатори, розчинники (вуглеводні, кетони, спирти, ефіри), домішки (прискорювачі, ініціатори, стабілізатори, емульгатори). Від якості та співвідношення вказаних компонентів залежать технологічні та протикорозійні властивості лакофарбових матеріалів і покриттів.

Лакофарбові покриття отримують шляхом нанесення на поверхню деталей лакофарбових матеріалів, які широко застосовують для запобігання процесам корозії. Після нанесення на поверхню лакофарбові матеріали висихають і утворюють щільну плівку, яка добре зчіплюється з покритою поверхнею. Вона досить міцна і еластична, зберігає зв'язок з деталлю практично при всіх змінах зовнішніх умов в процесі транспортування та експлуатації.

Основною перевагою захисних покриттів, отриманих з органічних і неорганічних лакофарбових матеріалів, є їх здатність створювати захисний бар'єр на поверхні металу без зміни його об'ємних розмірів. В результаті корозійнонестійка металева поверхня, покрита захисною плівкою, набуває тривалу стійкість без необхідності значних витрат, властивих застосуванню інших методів протикорозійного захисту.

Покриття можна відновлювати та багаторазово наносити на конструкції і споруди різної конфігурації та площі. Специфіка застосування захисних покриттів полягає в можливості виконання ними декількох функцій одночасно: наприклад, захист від корозії та запобігання утворенню пірофорних відкладень сульфідів заліза. Ці покриття дозволяють знижувати витрати дорогих легуваних металів і сплавів, що має вирішальне значення, наприклад, у виготовленні резервуарів внаслідок їхньої величезної металоємності.

До захисних покриттів, що використовуються для протикорозійного захисту внутрішньої поверхні, наприклад, резервуарів, також пред'являються дуже жорсткі вимоги: експлуатуватися тривалий час без

відновлення (від 5 до 15 років) у різних за корозійною агресивністю водних, вуглеводневих і газо-, паро-повітряних середовищах; при експлуатації зберігати вихідні захисні властивості; висихати чи тверднути при звичайних і навіть знижених температурах; бути стійкими до деформації під час експлуатації резервуарів (не утворювати тріщин); бути технологічними при їх нанесенні на металеву поверхню тощо.

Найбільш широко на практиці використовують багатошарові системи покриттів з різних за властивостями компонентів, які надають захисним покриттям певні фізико-механічні та протикорозійні характеристики. Основними параметрами структури покриття є склад і число ґрунтувальних і покривних шарів, товщина кожного шару після затвердіння, кількість шарів і послідовність їх нанесення на поверхню.

Властивості зносостійких покриттів багато в чому визначаються складом композиції, змінюючи який можна регулювати зносостійкі характеристики в широких межах та отримувати покриття різного призначення як з низьким, так і високим коефіцієнтом тертя.

Композиції «пластифікатор / полімер-плівкоутворювач / антиадгезив /інгібітор» для тимчасового захисту металовиробів та метало-обладнання від корозії використовуються в світовій практиці більше 50 років [6]. Сучасна наука розробляє безліч рецептур покриттів, у яких застосовуються новітні антикорозійні домішки [7]. Наразі найбільш затребуваними є композиції , що забезпечують можливість зняття покриття з найменшою трудомісткістю:

- знімне покриття «DL-22-0000» (Німеччина) - формується з низков'язкої основи; легко знімається з поверхні металу, але нетехнологічне при нанесенні, оскільки необхідна товщина покриттів (100-120 мкм), яка забезпечує можливість його полегшеного зняття, може бути сформована тільки при нанесенні чотирьох шарів ;

- знімне покриття «Карболатс» (ВНІСК) - досить легко знімається з поверхні металу; основна вада - на стадії затвердіння відзначається поява

точкової корозії металу під покриттям через вологу у водорозчинному латексі; після зняття покриття відзначається зміна кольору металу;

- знімне покриття «*VpCl-388*» (Швеція) - формується з високов'язкої вихідної композиції, технологічне при нанесенні, еластичне, але знімається з поверхні металу насилу, рветься при знятті окремими шматками.

Розглянуті вище знімні покриття в тій чи іншій мірі не задовольняють поставленим завданням. Істотною вадою наведених вище композицій для тимчасового захисту від корозії є багатокомпонентність складу, яка значно ускладнює їх приготування та використання. Наразі використовуються здебільшого двокомпонентні плівкові покриття.

Наявний літературний матеріал свідчить про те, що низка характеристик покриттів може бути істотно поліпшена шляхом їх модифікації.

Важливість підготовки поверхні перед нанесенням захисних покриттів можна охарактеризувати в певній інтерпретації за принципом Парето, коли вибір антикорозійного покриття визначає лише 20 % успіху захисту конструкції, а 80 %, що залишилися, припадають на підготовку поверхні та якості нанесення. З огляду на такі параметри як вартість, практичність, швидкість виконання робіт та якість очищення можна зробити висновок, що абразивоструменевий метод підготовки поверхні є найбільш вигідним; фосфатування поверхні дає найбільш якісну підкладку для подальших покриттів; струменевий метод найбільш поширений, завдяки практичності та доступності, але кожен спосіб має свої недоліки й вимагає додаткових доробок.

Якість покриття значною мірою визначається не тільки властивостями матеріалів, але і тим, як саме покриття було нанесено. Спостерігається постійне посилення вимог, що пред'являються сервісними компаніями, до нанесення покриття.

Наприклад, *Scotchkote*, *Amecoat*, *Copon Hycote*, *Protegol* та їх аналоги, що нині широко застосовуються, відносяться до числа

двокомпонентних покриттів, для нанесення яких потрібне спеціальне обладнання, таке як установки WIWA для гарячого розпилення (WIWA Wilhelm Wagner GmbH & Co.), що веде до подорожчання покриття. Слід також зазначити, що існує постійна необхідність поліпшення властивостей тимчасових протикорозійних покриттів.

У сучасному виробництві захисних ЛФП виробники враховують вимоги законодавства щодо охорони навколишнього середовища, так з'являються нові бренди та нові якості ЛФП. Наприклад, компанія Benjamin Moore-Co пропонує лінію ЛФП, які наносяться в один шар, але при цьому вони є рівноцінними двошаровому покриттю аналогічних ЛФП від інших виробників, високе наповнення згладжує невеликі дефекти поверхні, дозволяючи не використовувати ґрунтовку на підготовчому етапі фарбувальних робіт.

Також одним із показників екологічної безпеки захисного лакофарбового покриття є вміст летких органічних сполук (ЛОС). Найбільшу небезпеку для організму людини становлять леткі органічні сполуки, які виділяються в атмосферу при нанесенні та сушінні лакофарбового покриття; важкі метали, які містяться в аерозолі, що утворюється при нанесенні ЛФП; ізоціанати, фталевий та малеїновий ангідриди, формальдегід, жирні кислоти та інші сполуки, що виділяються при сушінні ЛФП (особливо при високій температурі).

Згідно з існуючими нормативними документами (ТУ, паспорти безпеки), концентрації летких речовин і важких металів у повітрі при нанесенні та сушінні ЛФП не повинні перевищувати гранично допустимих концентрацій (ГДК) у повітрі робочої зони, а при експлуатації покриттів - ГДК в атмосферному повітрі, тому що ЛОС (кетони, спирти, ефіри) викликають різні алергічні реакції та отруєння, а стирол, хлорбензол та етилбензол є канцерогенами. Результати кількісного аналізу методом газової хроматографії органічних сполук, що виділяються з покриттів, свідчать про перевищення ГДК деяких речовин у десятки разів. Методом

атомної абсорбції визначено, що при нанесенні та сушінні ЛФП у повітрі робочої зони спостерігається значне перевищення ГДК важких металів (свинець, хром, цинк, кадмій та ін.). Значну частину органорозчинних ЛФП відносять до категорії небезпечних. Багато виробників досягли зниження цього показника або навіть випускають ЛФП без вмісту ЛОС. У перспективі захисні покриття практично не міститимуть токсичних антикорозійних пігментів та інгібіторів корозії, що зараз використовуються у виробництві композицій для ЛФП.

Таким чином, дослідження в галузі антикорозійних лакофарбових покриттів спрямовано на покращення бар'єрних властивостей покриттів, зниження забруднення навколишнього середовища за рахунок використання високоякісних плівкоутворювачів та інгібіторних домішок нового покоління (наприклад, гібридних), застосування наноматеріалів та нанотехнологій.

Висновки.

Одним із раціональних способів підвищення зносостійкості лакофарбових покриттів є модифікування композицій органічними та мінеральними наповнювачами.

Лакофарбові покриття захищають метал від корозії по електрохімічному механізму завдяки дії антикорозійних пігментів, що пасивують поверхню металу, або бар'єрному механізму, заснованому на утрудненні доступу агресивних агентів до металевої поверхні за рахунок утворення на підкладці стабільних, щільно прилеглих шарів. На практиці обидва механізми діють паралельно та їх роль у захисті від корозії залежить головним чином від типів застосовуваних плівкоутворювача та пігменту.

До безумовних новинок ринку належать ЛФП, які виготовлено із застосуванням нанотехнологій. Такі захисні покриття мають пило- і брудовідштовхувальні властивості, високу водостійкість, тощо. Скорочення викидів шкідливих речовин в атмосферу при виготовленні лакофарбового покриття можна досягти за допомогою інженерно-технічних рішень або

впровадження нових захисних покриттів, що відповідають сучасним вимогам.

Список літератури.

1. Albrecht, P., Hall, T.T. (2003). Atmospheric Corrosion Resistance of Structural Steels. *J. of Materials in Civil Engineering*, 15(1). [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)0899-1561\(2003\)15:1\(2\)](https://doi.org/10.1061/(ASCE)0899-1561(2003)15:1(2)).
2. Савенко, В.І., Висоцька, Л.М., Кислюк, Д.Я. (2019). Економічна доцільність подовження термінів експлуатації металевих конструкцій, машин та виробів шляхом захисту від корозії екологічно чистими засобами. *Будівельне виробництво*, 65, 23–30.
3. Bezgodov, A.A., Ovchinnikov, I.I. (2020). Surface preparation as one of the main factors for ensuring the durability of anti-corrosion coatings. *J. of transport engineering*, 2. <https://doi.org/10.15862/23SATS220>
4. Олех, Т.М. Руденко, С.В., Гогунский, В.Д. (2013). Оценка эффективности экологических проектов. *Вост.-Европ. журнал передовых технологий*, 1/10(61), 79–82.
5. Руденко, С.В., Олех, Т.М., Гогунский, В.Д. (2013). Модель обобщенной оценки воздействия на окружающую среду в проектах. *Управління розвитком складних систем*, 15, 53–60.
6. Freeman, D.V. (1986). Phosphating and metal pre-treatment: a guide to modern processes and practice. Cambridge: Woodhead – Faulkner in assoc. with Pyrene chem. Services. 229.

ОБҐРУНТУВАННЯ УМОВ ОТРИМАННЯ ОЛІЙНОГО ЕКСТРАКТУ ЛЕСПЕДЕЦІ ДВОКОЛІРНОЇ

Кисельова К.Є.¹, Бевз Н.Ю.², Михайленко О.О.², Вишневська Л.І.¹

¹Національний фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра аптечної технології ліків, м. Харків, e-mail: katekiselyova1999@gmail.com.

²Національний фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра фармацевтичної хімії, м. Харків, e-mail: nata.bevz.60@gmail.com.

У статті розглядаються особливості екстрагування наземної частини леспедеці двоколірної. Досліджено вміст хлорофілів і каротиноїдів в олійних екстрактах, отриманих методом дробної мацерації із застосуванням приладу для УЗ екстракції. Показано що при отриманні екстракту методом мацерації після попереднього зволоження 70% етанолом (1:2) підвищується вихід хлорофілів і каротиноїдів порівняно з олійною екстракцією без зволоження в 4,7 і 3,1 рази відповідно.

Ключові слова: леспедеца двоколірна; олійні екстракти; спектрофотометрія; каротиноїди, хлорофіли.

JUSTIFICATION OF THE CONDITIONS OF OBTAINING THE OIL EXTRACT OF LESPEDEZA BICOLOR

Kiselyova K.E.¹, Bevz N.Y.², Mykhailenko O.O.², Vyshnevskya L.I.¹

¹National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Drug Technology Department, Kharkiv, e-mail: katekiselyova1999@gmail.com.

²National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Pharmaceutical Chemistry, Kharkiv, e-mail: nata.bevz.60@gmail.com.

The article deals with the features of extracting the shoot system of Lespedeza bicolor. The content of chlorophylls and carotenoids in oil extracts obtained by the fractional maceration method with the use of an ultrasound extraction device was investigated. It was shown that when extract is obtained by the maceration method after preliminary moistening with 70% ethanol (1:2), the yield of chlorophylls and carotenoids increases by 4.7 and 3.1 times, respectively, compared to oil extraction without moistening.

Key words: *lespedeza bicolor*; oil extracts; spectrophotometry; carotenoids, chlorophylls.

Леспедеці (лат. *Lespedeza*), родини Бобові (лат. *Fabaceae*) включає понад 50 видів рослин, з яких найбільш широко використовуються в медичній практиці і досліджуються леспедеці копієчникова (лат. *Lespedeza hedysaroides*) і леспедеці двоколірна (*Lespedeza bicolor*).

Завдяки унікальному складу та лікувальним властивостям леспедеці широко застосовується в офіційній, народній і нетрадиційній медицині, в т.ч. гомеопатії. Завдяки хімічному складу в народній медицині леспедеці застосовується як протизапальний, противірусний, гіпоазотемічний, імуномодулюючий, діуретичний, гіпотензивну, антистресовий, знеболювальний та протипухлинний засіб. Для наскірного застосування вилучення леспедеці використовуються при оперізуючому та простому пухирчастому лишайі, проявах герпетичної інфекції, а також при лікуванні дерматитів [1].

Окрім леспедеці двоколірної досліджувалися такі види, як леспедеці головчаста (*Lespedeza capitata*), леспедеці копієчникова (*Lespedeza hedysaroides*), *Lespedeza homoloba* і *Lespedeza cuneata* та деякі інші [2,3].

За фітохімічними компонентами леспедеці є багатим джерелом різних хімічних сполук, таких як флавоноїди, фенольні сполуки, фенілпропаноїди, стероїди, пігменти, лігнани та фенілділактони, а також фенолкарбонові кислоти і мікроелементи [4].

В якості сировини для отримання екстрактів та дослідження фармакологічної активності використовується уся наземна частина, кора стебла, кора кореня, квіти з яких отримують етанольні та метанольні вилучення [5].

Аналіз літературних даних показав зацікавленість науковців в дослідженні хімічного складу та фармакологічної активності леспедеці двоколірної. Встановлено, що леспедеція двоколірна володіє протипухлинною, антиоксидантною і протимікробною активністю, обумовленою наявністю флавоноїдів і речовин поліфенольної будови [2, 3, 5-8]. Встановлено, що метанольний екстракт *L. bicolor* має протизапальну, антиоксидантну дію та інгібіторну дію на тирозиназу, і його можна використовувати для лікування постзапальної пігментації шляхом інгібування патогенного процесу, пов'язаного з гіперпігментацією [1].

Оскільки до складу *L. bicolor* входить сума біологічно активних сполук, які різняться за хімічною будовою та можуть діяти як синергічно, так і антагоністично, необхідно визначити потенційні складові екстрактів, отриманих з використанням різних екстрагентів, в тому числі і рослинних олій.

Метою роботи стало визначення умов отримання олійного екстракту леспедеці двоколірної та встановлення кількісного вмісту біологічно-активних сполук у досліджуваних вилученнях.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження була повітряно-суха подрібнена надземна частина, що складається з суміші бутонів, квітів, листя і стебел леспедеці двоколірної (*Lespedeza bicolor* Turcz. (родина Бобові), заготовлена в колекції «Лікарські рослини» Ботанічного саду ЛНУ ім. Івана Франка (Львів, Україна) у I декаді серпня 2022 року, у фенофазу масового цвітіння. Зразки були ідентифіковані ст.н.сп. Скібіцькою М.І. і збережені в Гербарії (LW) Львівського національного університету імені Івана Франка (LW0056630), Україна. Сировину сушили при температурі навколишнього середовища 20–24 °С і використовували для хімічного та технологічного аналізу.

Для отримання олійних екстрактів використовували метод настоювання (мацерації) з олією соняшниковою у співвідношенні 1:10 без зволоження сировини етанолом (зразок 1), з попереднім зволоженням 70% етанолом (1:2) (зразок 2) та із застосуванням приладу для УЗ екстракції зі зволоженням 70% етанолом (1:2) (зразок 3).

За зовнішнім виглядом досліджувані зразки – рідини жовтувато-зеленуватого та зеленувато-коричневатого забарвлення з характерним специфічним запахом.

У олійних екстрактах доцільно проводити визначення кількості рослинних пігментів (каротиноїди і хлорофіли), які переходять у олійний екстракт. Досліджували абсорбційні спектри гексанових розчинів одержаних екстрактів на спектрофотометрі в інтервалі довжини хвиль 200-800 нм, використовуючи як компенсацийний розчин – гексан [9].

Методика кількісного визначення.

Випробовуваний розчин. 2,000 г олійного екстракту поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють у гексані та доводять об'єм тим же розчинником до мітки.

Компенсацийний розчин. Гексан.

Вимірюють оптичну густину отриманого розчину на спектрофотометрі за довжин хвилі 449 нм і 667 нм.

Кількісний вміст суми каротиноїдів (X , мг) у перерахунку на β -каротин розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 25,0 \cdot 1000 \cdot 100}{m \cdot 2773 \cdot 100}, \text{ де:}$$

де A – оптична густина гексанового екстракту за довжині хвилі 449 нм;

m – маса наважки олійного екстракту, г;

2773 – питомий показник поглинання β -каротину у гексані при 450 ± 5 нм.

Кількісний вміст суми хлорофілів, в мг/100 г, розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot 25,0 \cdot 1000 \cdot 100}{m \cdot 944,5 \cdot 100}, \text{ де:}$$

A – оптична густина розчину в максимумі поглинання 667 нм;

m – наважка олійного екстракту, г;

944,5 – питомий показник поглинання хлорофілу a при 667 ± 3 нм.

Результати дослідження. Олійні екстракти (ОЕ) отримують різними технологічними методами: мацерація, ремацерація, екстрагування циркуляційне та ін. [10]. Технологія ОЕ є досить тривалою та малоефективною і ускладнюється низькою інтенсивністю масо-обмінних процесів між ліпофільними компонентами клітин рослини і екстрагентом. Для інтенсифікації процесу, забезпечення повного вилучення БАС із ЛРС екстракцію проводять за підвищеної температури, сировину попередньо змочують етанолом різної концентрації, використовують суміш екстрагентів, застосовують ступеневу екстракцію тощо. На процес екстрагування БАС із ЛРС впливають такі чинники, як властивості сировини, природа екстрагенту, метод та умови екстракції тощо [10].

Встановлено, що підвищення ефективності екстракції ліпофільних речовин та збагачення вилучення гідрофільними компонентами відбувається за умови попереднього зволоження ЛРС водно-спиртовою сумішшю з різною концентрацією етанолу [11-14, 16]. Ефективність екстракції збільшується у разі використання етанолу в концентрації від 40 до 70 % і знижується у разі підвищення вмісту етанолу в суміші до 90 % [11-14, 16].

Тому для дослідження ефективності екстракції наземної частини леспедеції сировину попередньо змочували 70% етанолом у співвідношенні 1:2. Зволожену сировину заливали у співвідношенні 1:10 рафінованою кукурудзяною олією та екстрагували на водяній бані протягом ($4 \pm 0,5$) год за температури екстракції (45 ± 5) °С при періодичному перемішуванні. Зразок № 1 отримували за аналогічною технологією, однак без попереднього змочування сировини етанолом. Зразок № 3 отримували з використанням приладу для УЗ екстракції протягом 15 хвилин ультразвуковою хвилею при температурі 40 °С -50 °С.

Отримані екстракти відрізнялися за інтенсивністю забарвлення і мали колір від зеленувато-жовтого для екстракту, отриманого без попереднього зволоження, до інтенсивного темно-зеленого кольору екстракту, отриманого після зволоження 70 % етанолом.

Ефективність екстракції контролювали за виходом пігментних сполук, а саме каротиноїдів та хлорофілу. Кількісний вміст зазначених пігментів визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрі UV-2600 SHIMADZU.

Збільшення виходу БАР продемонстровано на рис., на якому наведено спектри поглинання розчинів зразків екстрактів в гексані.

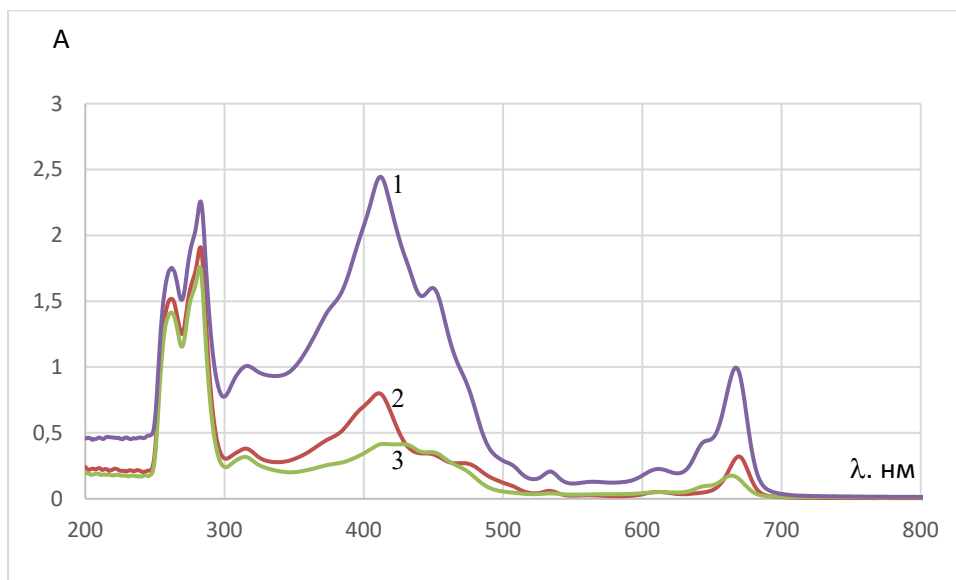


Рисунок 1. Абсорбційні спектри поглинання гексанових розчинів олійних екстрактів, де 1 – зразок 1; 2 – зразок 2; 3 – зразок 3.

У спектрах поглинання розчинів зразків екстрактів №№ 1-3 (рис.) в гексані можна виділити основні максимуми поглинання характерні для хлорофілу та його похідних: при λ – 412 нм, другий – при 534 нм, третій – при 611 нм і четвертий при – 667 нм. Наявність максимуму при 449 нм і плечей при 478-480 нм свідчить про наявність суми речовин каротиноїдної будови.

Результати визначення кількісного вмісту каротиноїдів та хлорофілу залежно від умов екстрагування наведені в таблиці.

Таблиця

Визначення кількісного вмісту каротиноїдів та хлорофілу залежно від умов екстрагування

Екстрагент/умови екстрагування	Кількісний вміст каротиноїдів у перерахунку на β -каротин, в мг/100 г	Вміст суми хлорофілу, в мг/100 г
Мацерація олією соняшникової 1:10	1,68	4,62
Мацерація олією соняшникової 1:10 з попереднім зволоженням 70% етанолом (1:2)	7,84	14,33
Екстрагування за допомогою приладу для УЗ екстракції 1:10 з попереднім зволоженням 70% етанолом (1:2)	1,73	2,42

Як свідчать результати дослідження, наведені в табл., при отриманні екстракту шляхом мацерації з попереднім зволоженням 70% етанолом (1:2) призводить до підвищення виходу як хлорофілів, так і каротиноїдів порівняно з олійною екстракцією без зволоження в 4,7 і 3,1 рази відповідно. Як показали попередні дослідження, використання приладу для ультразвукової екстракції за даних умов екстракції не є виправданим, так як не забезпечує ефективне вилучення БАС і потребує подальшого вибору параметрів екстрагування.

Висновки:

1. Отримано олійні екстракти леспедеці двоколірної. Досліджено залежність виходу хлорофілів і каротиноїдів в олійні екстракти від методу екстрагування.
2. Експериментально встановлено, що при отриманні екстракту шляхом мацерації з попереднім зволоженням 70% етанолом (1:2) підвищується вихід хлорофілів в 4,7 і каротиноїдів в 3,1 рази порівняно з олійною екстракцією без зволоження етанолом.

Список літератури.

1. Lee, S. J., Hossaine, M. D., & Park, S. C. (2016). A potential anti-inflammation activity and depigmentation effect of Lespedeza bicolor extract and its fractions. *Saudi J Biol Sci.* 23 (1). 9-14. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.01.016. Epub 2015 Feb 9. PMID: 26858533; PMCID: PMC4705262.
2. Miyase, T., Sano, M., & Nakai, H. (1999). Antioxidants from Lespedeza homoloba. (I). *Phytochemistry.* 52(2). 303–310. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00195-8. PMID: 10513403.
3. Miyase, T., Sano, M., & Yoshino, K. (1999). Antioxidants from Lespedeza homoloba (II). *Phytochemistry.* 52(2). 311–319. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00194-6. PMID: 10513404.
4. Deng, F., Chang, J., & Zhang, J. S. (2007). New flavonoids and other constituents from Lespedeza cuneata. *J Asian Nat Prod Res.* 9. 655–658. doi: 10.1080/10286020600979894. PMID: 17943561.
5. Sami, U. (2017). Methanolic extract from Lespedeza bicolor: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *J Tradit Chin Med.* 37(4). 444–451. PMID: 32188202
6. Kim, Y., Lee, H., & Kim, S.Y. (2019). Effects of Lespedeza Bicolor Extract on Regulation of AMPK Associated Hepatic Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants.* 8. 599. doi: 10.3390/antiox8120599.
7. Woo, H.S., Kim, D.W., & Curtis-Long, M.J. (2011). Potent inhibition of bacterial neurami-nidase activity by pterocarpan isolated from the roots of Lespedeza bicolor *Bioorg Med Chem Lett.* 21(20). 6100–6103. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.08.046. PMID: 21911291.

8. Do, M. H., Lee, J. H., & Cho, K. (2019) Therapeutic Potential of *Lespedeza bicolor* to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familiar Diabetic Nephropathy. *J Clin Med.* 8(8). 1138. doi: 10.3390/jcm8081138. PMID: 31370192; PMCID: PMC6723630.
9. Yadav, R. N. S., & Agarwala, M. (2011) Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology.* 2(12). 10–14.
10. Swarbrick, J. (2007). Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 6 (3rd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b19309>
11. Tkachuk, O. Yu. Vyshnevskya, L. I. & Zubchenko T. N. (2016) The study of the effect of the critical parameters on the manufacturing process of the oil phytoextract with the hepatoprotective action. *News of Pharmacy.* 1 (85). 45–49.
12. Tkachuk, O. Yu., Vishnevskya, L. I., & Zubchenko, T. M. (2015). Research on the development of the technology of oil extracts from vegetable raw materials. *Collection of scientific works of employees of NMAPO named after P. L. Shupyk.* 24 (4). 311–315. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24%284%29_49.
13. Korotkov, V. A., Kukhtenko, O. S., & Gladukh, E. V. (2013). Choosing the optimal technology for obtaining the oil extract of the fruits of macula. *Pharmaceutical journal.* 6. 36–40.
14. Nesteruk, T.M., Polovko, N.P., & Bevs, N.Y. (2020). Research on substantiation of the conditions for obtaining an oil extract of a phytocomposition. *Ukrainian biopharmaceutical journal.* 4 (65). 52–57.
15. Polovko, N.P., & Nesteruk, T.M. (2022). Development of technology and determination of critical parameters for the production of oil extract from a mixture of medicinal plant raw materials. In Theoretical and practical aspects of the study of medicinal plants: materials of the V International. science and practice internet conference. (pp. 96–97). Kharkiv. Kh.: NSFaU.
16. Tkachuk, O. Yu., Vyshnevskya, L. I., & Zubchenko, T. N. (2014). Study of conditions for extraction of wild carrot seeds with organic solvents. Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: materials IV science-practice. conference from international participation. (p.287). Kharkiv. Kh.: NSFaU.

УДК 61:57,616Ф006

БІОЛОГІЧНІ МОДЕЛІ В МЕДИЧНІЙ БІОТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ТЕСТУВАННЯ ПРОТИРАКОВИХ ЛІКІВ

Домашовець А. О., Курка М.С., Бучкевич І. Р.

Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, м. Львів, Україна,
e-mail: anhelina.domashovets.bt.2020@lpnu.ua

У роботі описано проблематику використання біологічних моделей у медичній біотехнології для тестування протиракових ліків та визначення молекулярних механізмів їх дії. Висвітлюються переваги та недоліки різних моделей, надається оцінка доцільності, ефективності та безпеки їх використання у дослідженнях транспортування лікарського засобу до мішені.

Ключові слова: біологічна модель, біоінженерні клітинні конструкції, тестування, протиракові ліки, клітинні культури, гліобластома, ангиогенез.

BIOLOGICAL MODELS IN MEDICAL BIOTECHNOLOGY FOR TESTING ANTI-CANCER DRUGS

Domashovets A. O., Kurka M. S., Buchkevych I. R.

Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv, Ukraine,
e-mail: anhelina.domashovets.bt.2020@lpnu.ua

The problem of biological models application in medical biotechnology for anticancer drugs testing and determining the molecular mechanisms of their action are described in the work. The advantages and disadvantages of different models are highlighted, the feasibility, efficiency and safety of their use in studies of drug transport to the target are evaluated.

Key words: biological model, bioengineered cell constructs, testing, anticancer drugs, cell cultures, glioblastoma, angiogenesis.

Онкологічні захворювання вважаються однією з основних причин смерті мільйонів людей в усьому світі [1-3], в Україні кількість хворих на рак становить близько 0,4% від населення [4, 5]. Для проведення фундаментальних досліджень раку та розробки ефективних методів лікування раку використовуються різноманітні стратегії, які включають аналіз клінічних зразків (біопсії), моделі тварин *in vivo* та моделі *in*

vitro. Клінічні зразки дуже актуальні для хворих на рак; однак їх використання обмежене неоднорідністю та малим розміром вибірки. Тому важливим завданням для біотехнологів є створення максимально наближених моделей хвороби до умов *in vivo* для людини.

Мета дослідження: порівняння моделей, що існують та активно застосовуються для тестування протиракових ліків, а також оцінка їх подальшого використання та перспектив їх удосконалення.

Матеріал і методи дослідження. Проведено огляд наукової літератури щодо питання моделювання та методів тестування протиракових лікарських засобів. Інформацію доповнено порівняльною характеристикою, розглядом проблематики використання описаних моделей та описом досягнутого прогресу у даній галузі медичної біотехнології.

Результати дослідження. Проблематика моделювання пухлинного середовища та усіх факторів впливу на дію лікарського препарату полягає у складнощах їх взаємодії. За своєю природою пухлини є генетично та фенотипово неоднорідними раковими клітинами, що взаємодіють зі стромальним мікроорточенням та імунною системою [6]. На макроскопічному рівні вони дуже схожі на органи, що складаються зі спеціалізованих клітин, які підтримуються кровоносними судинами. У результаті пухлини є неоднорідними та структурно складними комплексами [3].

Таким чином для правильного та точного випробування лікарської речовини проти ракових клітин необхідно використати хорошу модель, що відтворить умови *in vivo*. Залежно від моделі, ефективність ліків може суттєво відрізнятись. Тому її вибір відіграє вирішальну роль [6]. Слід виділити 2 типи моделей, що застосовуються імітації пухлинного середовища та оцінки дії лікарського засобу: тваринні моделі та моделі клітинних культур *in vitro*.

На тваринних моделях, а саме ксенотрансплантатах, мишах та щурах можна досить ефективно тестувати ліки проти раку, наприклад – для оцінки ефективності навантаженого лауроїл-гемцитабіном гідрогелю, що застосовується для лікування гліобластоми щурів [7]. Гемцитабін в ідентичному вигляді чи в комбінації з іншими активними молекулами є схваленим хіміотерапевтичним засобом для лікування легеневого недрібноклітинного раку, раку підшлункової та молочної залози та яєчників.

Проблемою є те, що подібні моделі не у всіх випадках можуть відтворити складні пухлинні структури за аналогією до людських, а також проблема етичності даних випробувань.

Значно перспективнішими з етичної точки зору є моделі клітинних культур *in vitro*. Серед переваг використання цих моделей також слід відмітити високопродуктивність скринінгу, контрольовані умови експерименту та економічну вигоду. Моделі клітинних культур на даному етапі їх розвитку не завжди дозволяють достатньо відтворити усі фізіологічні умови та умови мікросередовища пухлин *in vivo*, а також

врахувати вплив імунної системи на ріст пухлини та реакцію на ліки [8]. У результаті, кожна модель має свої можливості та області застосування.

Серед основних типів моделей клітинних культур *in vitro* можна виділити:

- моношарові культури клітин (так звані 2D-моделі);
- 3D-моделі, мікрофлюїдні системи;
- біоінженерні тканинні конструкції.

Методика створення 2D-моделі, що полягає у вирощуванні клітин у вигляді моношару в колбах або лунках, є найпростішою, проте її результати погано корелюють з пухлинами *in vivo* [3]. Причина їх обмеженої корисності полягає у відсутності складного мікрооточення природних пухлин (ПМО) [8, 9]. 2D-моделі не здатні відтворити взаємодію клітинно-клітинного та міжклітинно-позаклітинного середовища, які відповідають за клітинну диференціацію, проліферацію, життєздатність, експресію генів і білків, метаболізм ліків та інші клітинні функції [1, 6].

Для відтворення складних клітинних взаємодій та імітації пухлинного мікрооточення краще використовувати 3D-моделі [8]. Найпоширенішими серед них є пухлинні сфероїди, що повторюють щільні тривимірні структури нативних пухлин з точки зору їх форми та характеристик пухлин, таких як гіпоксія, обмежений молекулярний транспорт і метаболічні зміни [1, 9, 10]. З інженерної точки зору тривимірні пухлинні сфероїди можна виготовити, наприклад, методом висячої краплі. Його широко використовують для створення клітинних агрегатів. Однак культуральні середовища не можна замінити за допомогою цього методу, і тому він не підходить для тривалого культивування. Для усунення цього недоліку можна застосувати техніку мікролунок, використовуючи матеріали з низькою поверхневою енергією, що сприяють спонтанному утворенню клітинних сфероїдів.

З огляду на характеристику 2D- та 3D-моделей можна виділити кілька причин більшої кореляції сфероїдних моделей з пухлинами *in vivo*.

1. Краще відтворення щільності пухлинної структури, що створює фізичний бар'єр зовнішніх клітинних шарів та спричиняє зниження цитотоксичного ефекту.

2. Забезпечення слабокислого позаклітинного рН, що впливає на чутливість пухлини до ліків та демонструє перевагу слабокислих препаратів у вигляді підвищеної проникності.

3. Відтворення «зони спокою» (рис. 1) в сфероїді пухлини, якій властива непроліферативна природа, що змінює цитотоксичну дію ліків, націлених на індукування пошкоджень ДНК під час клітинної проліферації. З цієї причини пухлини зменшуються, але остаточно не гинуть та згодом відновлюють проліферацію.

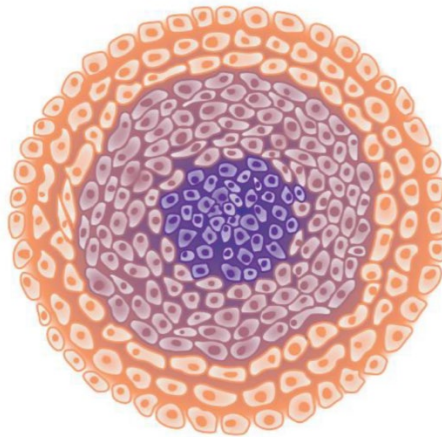


Рисунок 1 – Схематичне зображення фізіології сфероїда, що зображує розподіл проліферуючих (оранжеві), спокійних (рожевих) і некротичних (фіолетових) клітин

4. Забезпечення низького рівня кисню у внутрішній зоні пухлинної маси, що індукує експресію HIF-1 у ракових клітинах, підвищений рівень якого пов'язаний з хіміорезистентністю в різних ракових клітинах.

5. Відтворення різних розмірів сфероїдів, що також впливають на чутливість пухлини до ліків. Для вирішення цієї проблеми використовують каркаси на основі агарози (біологічні каркаси створюються з ряду біологічних компонентів, таких як агароза, ламінін, колаген, вітронектин, фібронектин і желатин [10]), які мають мікролунки різного розміру. Коли чутливість до ліків порівнюється на основі розміру сфероїдів пухлини, більші сфероїди пухлини демонструють вищу стійкість до ліків, ніж менші сфероїди.

Стійкість до ліків, що спостерігається у великих пухлинних сфероїдах, тісно корелюється обмеженим проникненням ліків. Мікрофлюїдні моделі завдяки своїм фізичним властивостям, пов'язаними з мікромасштабом, мають кілька переваг для вивчення біології раку та тестування ліків. Невеликий об'єм проб у кількох з'єднаних між собою камерах створює модуль клітинної культури. У модулях підтримується ламінарний потік середовища, паралельно з переважно дифузійним молекулярним транспортом, що дозволяє встановити стабільний біохімічний градієнт. Таким чином, можна високопродуктивним способом протестувати різні типи та концентрації біохімічних факторів [8].

Ракові клітини відчувають два основних типи стресу руху рідини: один виникає внаслідок кровотоку в судинному мікрооточенні, а інший – через інтерстиціальні потоки в пухлинному мікрооточенні. Інтерстиціальний потік – це повільний потік плазми, що проходить через позаклітинні або міжклітинні простори. Інтерстиціальний потік відіграє вирішальну роль у зростанні та патофізіології раку. Наприклад, швидке збільшення об'єму солідних пухлин викликає

зовнішній потік, і цей потік змінює шлях доставки ліків, зрештою знижуючи ефективність доставки ліків. Крім того, потік підсилює аутокринну передачу сигналів у пухлинних клітинах, отримуючи біохімічну стимуляцію від факторів, що виділяються самими клітинами, і таким чином стимулює спрямовану інвазію та міграцію. Ця спрямована інвазія ракових клітин, опосередкована інтерстиціальним потоком, називається «аутологічним хемотаксисом» [3].

Пухлинний ангиогенез, який стимулює новоутворення кровоносних судин до пухлини, сприяє постачанню кисню та живлення пухлини. Оскільки ракові клітини можуть проліферувати і навіть метастазувати через наявність кровоносних судин, націлювання на пухлинний ангиогенез у великих пухлинах є однією з методологій лікування раку. У цьому відношенні васкуляризована модель пухлини, яка готується як насичена гідрогелем мікрофлюїдна система, є хорошою платформою для скринінгу цитотоксичного ефекту протипухлинних препаратів як на рак, так і на кровоносні судини [8].

Таким чином серед усіх моделей мікрофлюїдна модель пухлини надає унікальну перевагу повторення пухлини порівняно легшим та більш репрезентативним способом.

Наприклад, васкуляризована модель пухлини, розроблена шляхом спільного культивування ракових, ендотеліальних і стромальних клітин у сполучених мікрокамерах протягом 7 днів. Оскільки ендотеліальні клітини спонтанно утворюють придатні для перфузії судинні мережі, які були з'єднані з резервуарами, протиракові препарати могли бути доставлені до пухлини через судинну мережу. Вчені можуть вводити різні протипухлинні препарати в васкуляризовану пухлину на чіпі та перевіряти їх вплив на регресію пухлини або кровоносних судин. Ця васкуляризована модель пухлини на чіпі може бути розширена до 96-лунокової сумісної платформи, і бібліотека протипухлинних препаратів може бути перевірена високопродуктивним способом. Крім того, динамічне мікрооточення може бути включене в васкуляризовані моделі пухлини.

Платформа «легені на чіпі», що циклічно розтягується, може надати цінну інформацію про важливість специфічного для легень механічного середовища в хіміорезистентності раку легень. Можна створити багатошарову модель недрібноклітинного раку легень, культивуючи ракові клітини та епітеліальні клітини легень з одного боку пористої еластомерної мембрани та ендотеліальні клітини з іншого боку. Ця модель дає зрозуміти, що циклічне механічне розтягування не тільки пригнічує ріст та інвазію ракових клітин, але також викликає хіміорезистентність до терапії інгібіторами тирозинкінази. Хіміорезистентність, викликана циклічним розтягуванням, пояснюється пригніченням рецептора епідермального фактора росту (EGFR) і змінами фосфорилування, пов'язаного з EGFR. Цей результат означає, що тканинне специфічне мікрооточення є важливим фактором для визначення ефективності протипухлинних препаратів.

Біоінженерні клітинні конструкції – це штучні матриці, які мають подібну фізичну структуру, і в подальшому модифікуються покриттям біохімічними факторами, що спостерігаються в нативному позаклітинному матриксі. Фізична структура позаклітинного матриксу у пухлинному мікрооточенні відіграє вирішальну роль у регулюванні різних типів ракових клітин, таких як ріст, проліферація, інвазія пухлини, трансформація та відповідь на ліки в ряді типів клітин.

На відміну від клітин у системах двовимірної культури, ракові клітини можуть утворювати вогнищеві спайки з сусідньою клітиною або ЕСМ, але лише на поверхні штучної матриці. Таким чином, розподіл і кластеризація фокальних спайок відрізняються від розподілу на пластиковій чашці, що призводить до зміни сигнального шляху кінази фокальної адгезії та її каскаду, що йде вниз за течією. Таким чином, ракові клітини, а також інші типи стромальних клітин демонструють різну клітинну поведінку, включаючи поляризацію, спрямовану міграцію, проліферацію та модифіковану внутрішньоклітинну організацію на штучній матриці.

Топографія поверхні також значно впливає на цитотоксичність і морфологію клітин, що стає зрозуміло з використання моделі зі штучною матрицею. Їх вплив вивчали на клітинах HepG2. Клітини HepG2 на штучних матрицях демонстрували значно вищу цитотоксичність, ніж відповідні клітини на плоскій поверхні.

Сконструйовані 3D каркаси можуть служити корисною платформою для протиракових препаратів. Зі структурної точки зору, 3D каркаси представляють проникну мережу пор, у яких клітини можуть мігрувати та агрегувати, створюючи таким чином більш динамічне мікросередовище для ракових клітин. Наприклад, ракові клітини утворюють скупчення на каркасах або вторгаються в пористі мережі під час тривалого культивування. Крім того, кількість кисню через пористі мережі за одиницю часу обмежена, що уподібнює градієнт концентрації до *in vivo*. У зв'язку з обмеженим молекулярним транспортом і великим споживанням кисню раковими клітинами може спонтанно утворюватися гіпоксичне та кисле мікрооточення, створюючи мікрооточення, подібне до ТМЕ. У полімерних каркасах ракові клітини також отримують механотрансдукційні входні дані через опосередковану інтегрином поверхневу адгезію.

Описавши кожну модель, можна сказати, що у кожної є свої переваги й недоліки та сфера застосування.

Висновки. Біологічні моделі відіграють вирішальну роль у тестуванні протипухлинних препаратів, пропонуючи економічно вигідний підхід для прогнозування ефективності ліків, оптимізації схем лікування та прийняття клінічних рішень. На різних етапах розробки та тестування ліків використовуються різні типи моделей, включаючи клітинні моделі *in vitro*, моделі тварин *in vivo* та обчислювальні моделі. Кожна модель має свої обмеження, переваги та недоліки, сферу застосування.

Тваринні моделі, такі як ксенотрансплантати, миші та щурі, моделі *in vitro*, до яких належать модель моношарової культури клітин (2D-модель),

3D-модель, мікрофлюїдні моделі, біоінженерні тканинні конструкції – кожен з методів вносить свою лепту у вивчення раку. На жаль, окремо один від одного вони не є абсолютно точними, проте виконують своє завдання – відібрати потенційні препарати для лікування. При спільному застосуванні у клінічних випробуваннях біологічні моделі дозволяють переконатись у безпеці та ефективності протипухлинних препаратів для людей.

Список літератури

1. Fontoura, J. C., Viezzer, C., dos Santos, F. G., Ligabue, R. A., Weinlich, R., Puga, R. D., Antonow, D., Severino, P., Bonorino, C. (2019). Comparison of 2D and 3D cell culture models for cell growth, gene expression and drug resistance. *Materials Science and Engineering: C*, 107. doi: [10.1016/j.msec.2019.110264](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110264)
2. Li, Y., Kumacheva, E. (2018). Hydrogel microenvironments for cancer spheroid growth and drug screening. *Science Advances*, 4(4). doi: [10.1126/sciadv.aas8998](https://doi.org/10.1126/sciadv.aas8998)
3. Shang, M., Soon, R. H., Lim, C. T., Khoo, B. L., & Han, J. (2019). Microfluidic modelling of the tumor microenvironment for anti-cancer drug development. *Lab on a chip*, 19(3), 369-386. doi: [10.1039/C8LC00970H](https://doi.org/10.1039/C8LC00970H)
4. Ahmad, F. B., Cisewski, J. A., Xu, J., & Anderson, R. N. (2023). Provisional Mortality Data - United States, 2022. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 72(18), 488–492. doi: [10.15585/mmwr.mm7218a3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7218a3)
5. PUBLIC ADMINISTRATION OF THE XXIst CENTURY: PORTAL OF OPPORTUNITIES. COLLECTED THESES OF THE XXTh INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONGRESS. (2020). In Харківський регіональний інститут державного управління Національної академії державного управління при Президентові України eBooks. doi: [10.34213/mnkongr.2020](https://doi.org/10.34213/mnkongr.2020)
6. HogenEsch, H., Nikitin, A. Y. (2012). Challenges in pre-clinical testing of anti-cancer drugs in cell culture and in animal models. *Journal of Controlled Release*, 164(2), 183-186. doi: [10.1016/j.jconrel.2012.02.031](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.02.031)
7. Bastiancich, C., Lemaire, L., Bianco, J., Franconi, F., Danhier, F., Pr at, V., Bastiat, G., & Lagarce, F. (2018). Evaluation of lauroyl-gemcitabine-loaded hydrogel efficacy in glioblastoma rat models. *Nanomedicine (London, England)*, 13(16), 1999-2013. doi: [10.2217/nnm-2018-0057](https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0057)
8. Jo, Y., Choi, N., Kim, K., Koo, H. J., Choi, J., & Kim, H. N. (2018). Chemoresistance of Cancer Cells: Requirements of Tumor Microenvironment-mimicking *In Vitro* Models in Anti-Cancer Drug Development. *Theranostics*, 8(19), 5259-5275. doi: [10.7150/thno.29098](https://doi.org/10.7150/thno.29098)
9. Berrouet, C., Dorilas, N., Rejniak, K.A. et al. Comparison of Drug Inhibitory Effects (IC₅₀) in Monolayer and Spheroid Cultures. *Bull Math Biol*, 82(68). doi: [10.1007/s11538-020-00746-7](https://doi.org/10.1007/s11538-020-00746-7)
10. Verjans, E. T., Doijen, J., Luyten, W., Landuyt, B., & Schoofs, L. (2018). Three-dimensional cell culture models for anticancer drug screening: Worth the effort?. *Journal of cellular physiology*, 233(4), 2993-3003. doi: [10.1002/jcp.26052](https://doi.org/10.1002/jcp.26052)

МЕРЕЖОЦЕНТРИЧНІ СИСТЕМИ: СТРАТЕГІЯ УСПІХУ СУЧАСНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

Хоменко О.І.¹, Кричківська А.М.², Монька Н.Я.², Хоменко А.І.³

¹ Вищий приватний навчальний заклад «Львівський медичний університет», фармацевтичний факультет, кафедра фізико-хімічних дисциплін, Львів, Україна, e-mail: khomenkoolena66@gmail.com

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

³ Національний університет «Львівська політехніка», кафедра менеджменту і міжнародного підприємництва, Львів, Україна, e-mail: andrii.i.khomenko@lpnu.ua

У статті розглянуто поняття мережоцентричних систем як унікального застосування, що використовується у комп'ютерних технологіях для інформаційного забезпечення системи в цілому та її підсистем, які можуть функціонувати як разом, так і відокремлено. Опрацьовано практичне застосування такого інформаційного забезпечення на фармацевтичних підприємствах роздрібного сектору – мережевих аптеках. Запропоновано створювати мережеві структури для виробничих фармацевтичних підприємств.

Ключові слова: мережоцентричні системи, мережа організацій, фармація, лікарські засоби, мережеві аптеки, фармацевтичне виробниче підприємство.

NETWORK-CENTRIC SYSTEMS: SUCCESS STRATEGY OF MODERN PHARMACEUTICAL COMPANIES IN UKRAINE AND WORLDWIDE

Khomenko O.I.¹, Krychkovska A.M.², Monka N.Ya.², Khomenko A.I.³

¹ Private higher education institution "Lviv medical university". Faculty of Pharmacy, Department of Physical and Chemical Sciences, Lviv, Ukraine, e-mail: khomenkoolena66@gmail.com

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

³Lviv Polytechnic National University, Department of Management and International Entrepreneurship, Lviv, Ukraine, e-mail: andrii.i.khomenko@lpnu.ua

The article considers the concept of network-centric systems as a unique application used in computer technologies for information support of the system as a whole and its subsystems, which can function both together and separately. The practical application of such information support at pharmaceutical companies of the retail sector - chain pharmacies - has been worked out. It is proposed to create network structures for manufacturing pharmaceutical companies.

Key words: network-centric systems, network of organizations, pharmacy, drugs, network pharmacies, pharmaceutical production enterprise.

The purpose of the research: is to study the theoretical and scientific-methodological provisions of network structures in pharmacy and to develop practical recommendations for the development of network structures in manufacturing pharmaceutical companies.

Material and methods of the research. The research material was based on the theory of network-centric systems [1-5] and data obtained from the information sites of network pharmacies [6-12]. The study used the methods of logical analysis and generalisation to reveal the theory of formation and classification of network organisations; the system-structural method to formulate the target benefits of the enterprise in the network structure.

Research results. The best strategy for success in all areas of the modern world, and especially in the economy, is network-centric systems [3,4]. Modern industrial enterprises, in particular pharmaceutical manufacturers, are under the influence of multidirectional factors. On the one hand, it is the globalisation of market relations, which leads to greater market openness, and on the other hand, competition is increasing due to the internationalisation of global players. Due to digitalisation, markets are becoming more innovative, and the introduction of new technologies and products is much faster [5,13,14].

Scientists identify several motives for the emergence of network associations, namely: the possibility of using complementary resources to create value propositions that better meet the needs of consumers; reduction of all types of production costs, primarily transaction costs (based on long-term interaction, trust and the development of special mechanisms for coordinating joint activities with suppliers and consumers, which helps to reduce delivery times, prevents losses in logistics chains); increase in production by expanding the sales network and new consumers; risk sharing and reduction of uncertainty; expanding opportunities for learning, exchange of information, knowledge and technology;

the possibility of co-financing innovative projects; reducing limited rationality and opportunism of firms [15,16].

The foundations of the theory of social networks in the 30s and 50s of the twentieth century were laid in the works of J. Moreno, A. Bavelas, H. Levitt, A. Radcliffe-Brown, Z. Nadel, and J. Mitchell. At the centre of this theory is the fact that network participants are characterised by certain types of interaction, they act in accordance with common norms and rules. Such networks (or systems) of interaction and behavioural patterns allow us to determine the structure of society. Obviously, the frequency and intensity of relations within a group of individuals significantly exceeds the frequency and intensity of similar interactions with the external environment [16,17]. The theory of social networks is associated with the concept of social capital, which, according to P. Bourdieu, is "an aggregation of actual or potential resources that are associated with the inclusion of mutual obligations or recognitions in strong network or more or less institutionalised relationships" [2]. This complements the opinion of M. Granovetter, who characterises social networks as a combination of three components: a set of positions, connections (relations), and resource flows [3]. Individuals receive certain benefits from participating in a group to create new resources. "The benefits accumulated through group membership are the basis of possible solidarity" [3].

Since the 2010s, new approaches to studying the phenomenon of network cooperation have been emerging. This stage is characterised by the development of new (digital) value creation networks and best practices for stakeholder interaction in the sharing economy (also known as the economy of shared consumption or joint participation) and the experience economy as the next stage after the agrarian, industrial and service economies. The proliferation and improvement of Internet connectivity over the past 10 years has meant that it is no longer enough for industries to simply produce quality goods and services. Consumers can instantly compare prices of similar products from different suppliers online and choose the cheapest options. This commoditisation means that consumers are increasingly choosing goods and services based on price, but at the same time, they are willing to spend time and money on offers with greater value. Consequently, consumers are choosing the experience of purchasing and using rather than just the fact of ownership. The sharing economy is a socio-economic system based on the idea of sharing and access to resources, goods and services. It includes the creation, production, distribution, trade and consumption of goods and services by different people and organisations.

In Ukraine, the pharmaceutical industry accounts for more than 1% of GDP, but is an important segment of the national market, characterised by high knowledge intensity and the highest productivity (UAH 1.36 million per employee) [18]. Despite the difficult political and economic situation in the country, which is often negatively affected (global economic crises, the Covid-2019 pandemic, Russian aggression, internal negative factors), the pharmaceutical market is quickly recovering from shocks and returning to a stable growth trend.

Modern business can demonstrate examples of creating competitive benefits based on experience and co-creating value through networking. The healthcare sector is also showing trends towards networking. For example, in early 2021, the international pharmaceutical company Sanofi, the global digital technology leader Capgemini, the global insurance company Generali, and Orange (a mobile operator) announced their cooperation in creating the Future4care open innovation ecosystem, which will combine French and European scientific expertise on the basis of a digital platform and institute at Parisanté Campus, a French e-health cluster established in 2021 [19]. "Future4care will be both a start-up and a research centre that will bring together 4 founders, 15 corporate partners, 100 European start-ups, 42 representatives of the medical and insurance business, public and private hospitals, patient organisations and educational institutions to develop breakthrough technologies in medicine [20].

The gap between the pharmaceutical industry and the network of healthcare stakeholders becomes apparent if we compare if we contrast the industry's self-perception with the public's attitude to it. The industry in Ukraine sees itself as a socially responsible supplier of innovative knowledge-intensive products. On the other hand, the general perception of citizens and many healthcare professionals is that pharmacy is too focused on distribution and increasing sales volumes. It is believed that pharmaceutical companies are mainly concerned with maximising sales and profitability, while neglecting the creation of added value creation to improve patient outcomes and reduce the cost of treatment. Perception of the industry has improved slightly during the Covid-19 pandemic, but according to experts this is not sustainable [17].

In such a structure, a pharmaceutical company can ensure its sustainable development in the following dimensions: financial results (in terms of its own profitability) and healthcare efficiency (in terms of specific patient outcomes and in terms of curbing the growth of healthcare costs). To do this, the company must bring together all stakeholders (citizens, public and private institutions, reimbursement authorities, state and municipal governments, hospital management, and others) into a network and speak up together.

An annual large-scale study by the Apteka.ua portal allows us to establish how the Ukrainian pharmaceutical industry has developed, namely the segment of retail trade in medicines and health products, how the share of large chains is changing and where the largest number of pharmacies and pharmacy outlets are located [21]. According to the publication, after a slight decrease during the lockdown, the total number of points of sale in Ukraine continues to grow gradually. Thus, in January 2020, there were just under 20,000 points of sale in Ukraine - 16,000 pharmacies and 3,900 pharmacy outlets. In just two years, the total number has already exceeded 20,600 points.

Currently, the top 10 pharmacy chains accumulate just over 84% of the retail sales market and own 59% of pharmacy outlets. Growth is recorded for all types of settlements, but more new pharmacies are appearing in large cities. At the same time, the number of pharmacy outlets and outlets owned by individual

entrepreneurs is decreasing. The largest increase in revenue per outlet was recorded for urban pharmacies owned by legal entities. Reference [21] also provides data on the average revenue per month per outlet. As of October 2021, this figure for Ukraine as a whole is UAH 711,400, which is 19% more than in October 2020. Of course, the level of average revenue differs depending on the type of settlement where the pharmacy is located. Thus, in cities, the average revenue is UAH 837,700, in urban areas - UAH 451,600, and in villages - UAH 222,700. The larger the population and the higher the level of income, the higher the amount. The average revenue also differs depending on the type of pharmacy enterprise: for pharmacies, this figure is higher and amounts to UAH 787,200 per month, and for pharmacy outlets - UAH 323,800. Similarly, pharmacies owned by legal entities sell more (UAH 844,300), while private entrepreneurs show more than three times less revenue (UAH 237,100).

Pharmacy segment leaders continue to actively increase the number of points of sale. Thus, in 2021, there were already three companies in Ukraine with more than 1,000 points of sale each: Подорожник, «Гамма-55» (Аптека 911) and LLC «Аптека-Магнолія» (Аптека АНС, Благодія, Копійка, Шар@, Медпрепарати, Фармакопейка, Будь здоров) [21].

However, the leader among pharmacy chains in terms of turnover is the latter - Аптека АНС (1055 outlets), which accumulates 14.4% of total pharmacy sales. At the same time, the leader in terms of the number of pharmacy outlets "Подорожник" pharmacy chain with 1286 outlets (6.2% of the total), is only in fourth place in terms of turnover. This proves once again that the number is not as important as the efficiency of each pharmacy. In second place in terms of revenue is the "Бажаємо здоров'я" chain, which is almost close to the 1,000 outlets mark, and in third place is Аптека 911.

The top 5 pharmacy network in terms of turnover in January-October 2021 compared to the same period last year are as follows.

Table 1. Top 5 pharmacy network in terms of turnover in january - october 2021

№	Name of the pharmacy network	Turnover, (in million UAH)	Share of turnover, (%)	Increase in turnover, (%)
1	Аптека АНС (LLC «Аптека-Магнолія»)	16613	14,4	36,8
2	Бажаємо здоров'я («Сіріус-95»)	12335	10,7	34,1
3	Аптека 911 («Гамма-55»)	11846	10,3	43,0
4	Pharmacy network «Подорожник»	9733	8,4	42,5
5	Pharmacy network mergers Аснова	5768	5,0	5,2

The top 10 also includes such pharmacy networks as «Аптека Доброго Дня» («Фармастор»), Аптека Мед-сервіс, Мережа аптек D.S., Фармація, Здорова родина. Consolidation of the pharmacy segment continues. Amid fierce competition, segment leaders are gradually taking over the market. Amid high competition, pharmacy margins continue to decline and averaged 17% in 2021. At the same time, the marginal income of pharmacies depends to a greater extent on market growth and interaction with the manufacturer.

Many experts, including foreign ones, believe that there are too many pharmacy outlets in Ukraine. Nevertheless, the figure continues to grow. In Poland, the number of pharmacies continues to decline: according to experts, by the end of 2022, there will be less than 13,000 pharmacies in Poland. Whereas Ukraine has the highest number of pharmacies per capita not only in Europe but also in the CIS countries: one pharmacy per 1,851 people. Most outlets are concentrated in cities. The largest number of outlets is in the capital. Among Ukrainian regions, the leaders in this indicator are Dnipropetrovska, Odesa and Kharkiv regions. The Ukrainian pharmaceutical market is one of the largest in Europe, so it is important to have reliable and high-quality pharmacies that provide customers with medicines and medical products of high quality. To this end, the Ukrainian Business Award has analysed all pharmacies in Ukraine and compiled a rating of the top 15 best. The rating was based on various criteria, such as quality of service, range of medicines and medical products, prices and level of competition. As a result of the analysis, 15 pharmacies with a high level of service and reliability were identified. The ranking of the top 15 best pharmacies in Ukraine is an important mission, as providing the population with high-quality and reliable medicines and medical products is one of the key tasks of the country's pharmaceutical industry.

Ukrainian pharmacies continue to develop and improve the quality of their services, which allows them to provide the country's population with high-quality and affordable medicines and medical products. The Ukrainian Business Award rating is an important tool for choosing a reliable and high-quality pharmacy that ensures the health and well-being of people in Ukraine [22].

The TOP-15 best pharmacies in Ukraine are presented in Table 2.

Table 2. Top 15 best pharmacies in Ukraine by integral indicator with website addresses

№	Name of pharmacy	Website	Integral score
1	Аптека ANC	https://anc.ua	90,27
2	Аптека Подорожник	https://podorozhnyk.ua/	88,65
3	Аптека Доброго Дня	https://add.ua/	85,02
4	Pharmacy network D.S.	https://apteka-ds.com.ua/	84,75
5	Аптека 9-1-1	https://apteka911.ua/ua	81,14
6	Аптека «Бажаємо здоров'я»	https://apteka.net.ua/	70,71
7	Аптека Здорова Родина	https://zr.in.ua/	68,56

8	Pharmacy network <u>Вітамін</u>	https://aptekavitamin.com/	57,59
9	Аптека <u>«Мед-Сервіс»</u>	https://med-service.com.ua/	54,99
10	Аптека <u>Біла Ромашка</u>	https://bilaromashka.com.ua/	47,26
11	Аптека <u>FАРМАСІА</u>	https://farmacia.ua/	43,94
12	Аптека <u>3i</u>	https://3i.ua/	42,27
13	Аптека <u>Аптекар/Віталюкс</u>	https://aptekar.ua/	38,11
14	Аптека <u>Країна Здоров'я</u>	https://kraina-z.com.ua/	27,61
15	Аптека <u>Здравица</u>	https://zdravica.ua/	25

On 1 February 2022, the State Administration of Ukraine on Medicines and Drugs Control started accepting applications for licensing of electronic retail of medicines. Since 14 October 2020, retail sales of medicinal products via the Internet have been allowed in Ukraine. Only those sellers who have a licence to retail medicines can do so legally. Medicines can be delivered from pharmacies either through courier services or postal operators.

The aggression of the Russian Federation on the territory of Ukraine led to large-scale destruction of some pharmacy chains and made it impossible to collect and process statistical information during martial law. However, we have collected and processed data on the operation of chain pharmacies at the moment by searching the official websites of the chains. For example, Med-Service LLC was registered on 26.01.2004 at the legal address of Ukraine, Dnipro region, Dnipro city, Prospekt HEROIV, building **B [6, 23]. The size of the authorised capital is over UAH 45 million. At the time of the last data update on 05.11.2023, the status of the organisation was Not in the process of termination. The full name of the legal entity is "MED-SERVICE" Limited Liability Company. Abbreviated name is MED-SERVICE LLC. Legal entity status - Not in the process of termination. EDRPOU code is 32772863. Date of registration - 26.01.2004. The main activity is 47.73 Retail sale of pharmaceutical products in specialised stores. Total for this CTEA: 7 552. Others: 21.20 Manufacture of pharmaceuticals and materials; 46.46 Wholesale of pharmaceuticals; 82.30 Organisation of congresses and trade fairs; 46.90 Non-specialised wholesale trade; 47.74 Retail sale of medical and orthopaedic goods in specialised stores; 70. 21 Public relations activities; 70.22 Consulting on business activities and management; 73.11 Advertising agencies; 73.20 Market research and public opinion surveys; 68.20 Renting and operating of own or leased real estate. The network of the Limited Liability Company consists of 407 pharmacies located in 102 cities. We also collected information on 10 other leading chain corporations. They are: LLC АРТЕКА АНС (1,100 pharmacies in 140 cities of Ukraine, related chain “Аптека Копійка”), Market Universal Ltd - the management company of “Мережа аптек D.S.” (385 pharmacies, 111 cities of Ukraine) [10], “Бажаємо Здоров'я” LLC (993 pharmacies in Ukraine) [24] and others [7-12].

A prime example of networked systems in Ukraine is the Tabletki.ua platform [25], which allows consumers to obtain information on the availability

of medicines in any pharmacy, see the price of medicines and reserve the necessary medicines and medical devices. The price of medicines is much lower when reserved than when purchased without reservation.

Pharmaceutical manufacturers are also creating network systems. For example, PJSC "Pharmaceutical Firm "Дарниця" and Pharmaceutical Corporation "Артеріум". PJSC "Pharmaceutical Firm "Дарниця" is a national manufacturer of medicines with a long-standing pharmaceutical tradition. The company was founded in 1930 and today is the leader of the pharmaceutical market of Ukraine in terms of volume. The company's production facilities allow it to produce more than 400 million ampoules, 4 billion tablets, 30 million vials of sterile antibiotics and more than 30 million tubes of soft dosage forms, with an annual capacity of 35 million vials. The company's portfolio is focused on the therapeutic groups of cardiology, neurology and pain. This brand is among the TOP-3 most expensive brands in Ukraine [26, 27]. "Дарниця" sells its products in the 16 countries. The markets of the Asia-Pacific region are a promising area for the company's export expansion. The company operates its own plant in Kyiv and is a shareholder of PJSC "НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод" (share in the authorised capital is 31.31%). The official website of the company states the socially important mission of "Дарниця": to help healthcare professionals and patients improve the quality of life through science, innovation and accessibility to everyone [26]. In 2019, the new management announced the creation of a new development strategy and the company's goals, which are to achieve leadership in the segment of complex generic drugs and create an international brand, including through digital transformation and strategic partnership with representatives of the world-class pharmaceutical market. The distinctive characteristics of the pharmaceutical market include the trend towards globalisation, a wide range of medicines, a long drug development cycle, high research intensity, dependence of demand on epidemics and other extreme situations, and the level of development of public and private reimbursement programmes and universal health insurance. The industry is also highly regulated: the quality of medicines, their circulation and logistics, promotion methods are controlled, and clinical trials and registration (licensing) procedures are mandatory before the start of sales.

However, the development of network structures at pharmaceutical manufacturing enterprises is mostly related to the organisational structure of the enterprises themselves. And the martial law and events in Ukraine prove the need to create network systems (copies-branches) of manufacturers both in Ukraine and abroad.

Conclusions.

1. The rapid growth of networking among companies is due to the fact that being part of a network can provide a number of serious advantages. The main motivations for the emergence of such associations are access to common resources and markets, cost reduction, the possibility of joint financing of innovative projects, and the reduction of limited rationality and opportunism of firms.

2. Participation in a network allows firms to focus on their core business: there is no need to diversify assets, and rapid development can be achieved even while maintaining specialisation within a single enterprise. At the same time, the advantages of this form are not absolute and do not arise in the creation and operation of any particular inter-firm network. This should be taken into account when comparing and choosing organisational alternatives.

3. Important factors in the evolution of network structures are the development of ICT, digital transformation, commoditisation of goods and services and the shortening of their life cycle. Unique consumer experience and the ability of organisations to engage users in co-creating and improving products are increasingly becoming sources of competitive advantage.

4. In modern conditions, modern enterprises face such important issues as understanding the prerequisites for participation in an experience-based network, formulating individual and joint targeted benefits within such cooperation.

5. The factors behind the development of the pharmaceutical industry in Ukraine are the growth of the population's welfare, import substitution, reduction of counterfeit products, export development, and the widespread use of direct sales to consumers through online commerce and digitalisation opportunities.

- The scientific research was conducted as part of the implementation of the international educational project Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH "Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with European priorities.

Reference

1. Hannan M., Freeman J. (1977). The Population Ecology of Organizations. *American Journal of Sociology* Vol.82. № 5.

2. Bourdieu P. (1985). The Social Space and the Genesis of Groups. *Social Science Information* Vol.24. № 2.

3. Granovetter M. (1985). Economic Action and Social Structure: The Problem of Embeddedness. *American Journal of Sociology* Vol. 91, № 3.

4. Ramaswamy V., Gouillart F. (2010). Building the Co-Creative Enterprise. *Harvard Business Review*. Retrieved from. URL: <https://hbr.org/2010/10/building-the-co-creative-enterprise> (date of application: 05.11.2023)

5. Jacobides M.G., Duke L. (2020). Haier's ecosystem revolution: From Rendanheyi 2.0 to Rendanheyi 3.0. London Business School Publishing 10 p.

6. Main page of the official website "Медсервіс". Retrieved from: <https://med-service.com.ua/> (date of application: 05.11.2023)

7. Main page of the official website apteka “АНЦ”: Retrieved from: <https://anc.ua/> (date of application: 05.11.2023)
8. Main page of the official website apteka “Подорожник”. Retrieved from: <https://podorozhnyk.ua/> (date of application: 05.11.2023)
9. Main page of the official website apteka “Доброго Дня”. Retrieved from: <https://add.ua/> (date of application: 05.11.2023)
10. Main page of the official website apteka D.S. Retrieved from: <https://apteka-ds.com.ua/> (date of application: 05.11.2023)
11. Main page of the official website “Аптека 911”. Retrieved from: <https://apteka911.ua/> (date of application: 05.11.2023)
12. Main page of the official website apteka Вітамін. Retrieved from: <https://aptekavitamin.com/> (date of application: 05.11.2023)
13. Boyd S. (2019, Jun 22). Evolution of the Platform Organization: Haier, Rendanheyi, and Zhang Ruimin’s Vision Retrieved from: <https://medium.com/work-futures/evolution-of-the-platform-organization-3-haier-rendanheyi-and-zhang-ruimins-vision-d8afceef7f5e> (date of application: 06.11.2023)
14. De Smet A., Steele R., Zhang H. (2021, July 27). Shattering the status quo: A conversation with Haier’s Zhang Ruimin. McKinsey Quarterly. Retrieved from: <https://www.mckinsey.com/business-functions/organization/our-insights/shattering-the-status-quo-a-conversation-with-haiers-zhang-ruimin> (date of application: 05.11.2023)
15. Mazurov, A. (2021 October 28), “Network organisations in the experience economy”, *Efektivna ekonomika*, vol. 10. Retrieved from: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=9415> (date of application: 14.11.2023). DOI: 10.32702/2307-2105-2021.10.200
16. Паливода, О. М. (2014). Феномен мережевої структури підприємств: історичні та економічні передумови// *Економічний аналіз: зб. наук. праць / Тернопільський національний економічний університет*; редкол.: В. А. Дерій (голов. ред.) та ін. – Тернопіль: Видавничо-поліграфічний центр ТНЕУ “Економічна думка”, Том 17. – № 2. – С. 89-94.
17. Мазуров А.В (2021) “Створення Experience-centric network на базі виробничого підприємства” (Магістерська дисертація на здобуття ступеня магістра за освітньо-професійною програмою «Менеджмент і бізнес-адміністрування») Київський технічний інститут імені Ігоря Сікорського. Київ. Україна. 113р.
18. Інфографічний довідник Фармацевтика України. Звіт Top Lead. (2021). Retrieved from: <https://businessviews.com.ua/ru/the-infographics-report-pharmaceutical-industry-ofukraine-2021/> (date of application: 05.11.2023)

19. Sanofi, Capgemini, Generali and Orange announce the creation of a digital ecosystem dedicated to e-health, a first in Europe. Orange official website. (2021 January 25). Retrieved from: <https://www.capgemini.com/news/press-releases/sanofi-capgemini-general-and-orange-announce-the-creation-of-a-digital-ecosystem-dedicated-to-e-health-a-first-in-europe/> (date of application: 06.11.2023)

20. Schenker J.L. (2021 Jun 16) .Future4Care: Four Corporates Team To Make Europe A Global Leader In E-Health. *The Innovator*. Retrieved from: <https://innovator.news/future4care-four-corporates-team-to-make-europe-a-global-leader-in-e-health-ea0d67586ed6> (date of application: 06.11.2023)

21. Симоненко К. (2022 січень 13) Топ-10 аптечних мереж за товарообігом та інші підсумки фармринку-2021 Retrieved from: <https://rau.ua/novyni/top-10-aptechnih-merezh-2021/> (date of application: 05.11.2023)

22. Ukrainian Business Award. Рейтинг Аптек України. Retrieved from: <https://uba.top/farmacy/> (date of application: 05.11.2023)

23. Main page of the official website youcontrol.com.ua. Check counterparties and follow their changes. (2023). Retrieved from: https://youcontrol.com.ua/catalog/company_details/32772863/ (date of application: 05.11.2023)

24. About us. Pharmacy network «Бажаємо здоров'я». (2023) Retrieved from: <https://apteka.net.ua/about/> (date of application: 05.11.2023)

25. Main page of the official website tabletki.ua. (2023). Retrieved from: <https://tabletki.ua/> (date of application: 05.11.2023)

26. About us. PrJSC «Фармацевтична фірма «Дарниця». (2023). Retrieved from: <https://www.darnitsa.ua/company>. (date of application: 05.11.2023)

27. Databases of the official website Stock market infrastructure development agency of Ukraine smida.gov.ua. (2023) Retrieved from: <https://smida.gov.ua/db/prof/00481212> (date of application: 05.11.2023)

HUMANITARIAN REVERSE LOGISTICS AND THE MODEL IMPORT SUBSTITUTIONS FOR THE EXAMPLE OF ANTI-TUBERCULOSIS MEDICINES

Venhryn N. M., Krychkovska A. M., Zaiarniuk N. L.

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

The article examines the concept of humanitarian reverse logistics, as well as its current state during the war in Ukraine and prospects for development. A comparative analysis of anti-tuberculosis drugs registered in the State Register of Medicines in Ukraine and those included in the List of Essential Medicines was conducted. A list of anti-tuberculosis drugs that have no analogues in Ukraine and should be included in the Drug Import Substitution Program in the future has been developed.

Key words: medicinal products, pharmaceutical legislation, humanitarian reverse logistics, import substitution of drugs, anti-tuberculosis drugs.

The need for the implementation of innovative production processes is a pressing issue of societal significance in this century. Environmental tragedies across various continents have demonstrated that humanity must comprehend that nature is a part of a system that needs to be balanced to ensure its existence. One of the primary challenges to sustainable development worldwide is the management of solid waste. Rapid urbanization and the global population growth have led to an increase in the consumption of various goods and the associated waste. Among these challenging-to-handle wastes are medical and pharmaceutical wastes, which are considered hazardous. Therefore, various sectors, including the healthcare and pharmaceutical industry as one of its components, should adopt reverse logistics methodology in the disposal of solid waste to effectively manage them [1, 2, 3].

Reverse logistics is the process of managing the movement of goods and associated information as they move back from the point of consumption and circulation. These goods may include damaged, expired, used, or other items, and they are returned to restore their value [2].

Today, reverse logistics is one of the key components of supply chain management, encompassing all physical actions related to the return of products (collection, refurbishment, processing, and disposal). The development and proper implementation of reverse logistics not only increase customer satisfaction but also help reduce inventory and transportation costs. Due to the surge in the global coronavirus (COVID-19) pandemic in early 2020 and the increased volume of medical waste, there is a noticeable need for a reverse logistics system to

manage waste. Additionally, with the ongoing global vaccination efforts, the volume of these wastes is expected to increase in the near future, necessitating careful management of this process. For this purpose, a model of reverse logistics has been developed for the management of COVID-19 waste, especially vaccination-related waste. The network consists of three parts - the manufacturing facility, consumers, and processing centers - each with its own subcomponents [4, 5].

Medical and pharmaceutical products are crucial components of humanitarian aid. These medications often have expired or a short remaining shelf life, leading to resource losses and environmental harm. Managing these medicines contributes to the implementation of sustainable development practices in the humanitarian supply chain of medical goods. Stakeholders should focus attention on issues related to materials, operations, and logistics. Poor adherence to World Health Organization recommendations is recognized as the most significant barrier to sustainable development [6, 7].

Unused medications, with proper planning, can be beneficially repurposed for individuals who need them but lack access. However, significant losses of medicines in many pharmaceutical supply chains result in serious economic, environmental, and social damages. Therefore, there is a need to explore a new collaborative model to prevent medication disposal in the environment, structured in a two-tiered form with upper (pharmaceutical supplier) and lower (pharmaceutical retail seller) segments based on the three key sustainability aspects. In this regard, a donation program is introduced to enhance the social aspect of the channel, and a product return strategy is proposed to preserve the environmental and economic aspects [1, 8].

Epidemics and other emergencies that necessitate humanitarian medical assistance lead to a significant increase in the generation of medical waste. If the generated waste is not removed promptly, it can pose a substantial threat to both people and the environment. Therefore, it is crucial to establish a professional network for the reverse logistics of medical waste. There is a need to develop a three-tier processing network model, consisting of processing centers, testing and treatment centers, reprocessing centers, power stations, and landfills. One approach is the development of a mixed-integer linear programming (MILP) model aimed at minimizing costs [9, 10]. A genetic algorithm, MILP solver, and Lingo solver are employed to address the problem of node selection and waste processing capacity allocation in the network. Several datasets were used to confirm effectiveness, demonstrating superior solutions for problems of various sizes. The results indicate that the genetic algorithm can perform well in solving problems of different scales. The solver's capability to address the problem diminishes with its increasing size [9, 10]. By comparing the methods used, selecting an efficient and accurate approach to reverse logistics recovery problems becomes more attainable. The results highlight the stability of the reverse logistics optimization model at various scales. Constructing an optimization model for the reverse logistics network will lead to reduced overall processing costs and increased processing efficiency. One crucial aspect of implementing this (and

similar) efficient reverse logistics programs is the necessity to identify pharmaceutical production lines within Ukraine. This will accelerate the pace of reverse logistics. Therefore, one of the stages of effective drug reverse logistics is the implementation of a drug import substitution program, including essential drugs [9, 10].

Research objective: to examine the means for implementing effective humanitarian reverse logistics through the substitution of imports with a focus on certain drugs listed as essential pharmaceuticals in Ukraine.

Materials and Methods of the Research.

The study was based on data from the State Register of Medicinal Products of Ukraine [11] and the National List of Essential Medicines [12]. The following methods were employed in the research: a systemic approach, observation, synthesis, abstraction, analysis, and generalization.

Research Results.

As mentioned earlier, one of the key factors in effective reverse logistics is the physical location of production lines in Ukraine. To achieve this, it is necessary to implement a program for drug import substitution.

In this article, we analyzed the list of antituberculosis drugs registered in Ukraine. In total, 19 medicinal products with 74 trade names were registered. Among them, 16 are included in the National List of Essential Medicines, making them critically important, especially during the war in Ukraine, and are produced in large quantities, posing a risk to environmental pollution. The list of these drugs was processed, and a compilation of antituberculosis drugs without Ukrainian equivalents was generated (Table 1).

According to the data in the table, the Import Substitution Program may include and encompass 7 antituberculosis drugs (medicinal products): Rifabutin, Ethionamide, Delamanid, combination drug 1 (Rifampicin, Ethambutol, Isoniazid), combination drug 2 (Rifampicin, Isoniazid), combination drug 3 (Rifampicin, Pyrazinamide, Isoniazid), and combination drug 4 (Rifampicin, Pyrazinamide, Ethambutol, Isoniazid).

Table 1. List of antituberculosis drugs without analogs in Ukraine

№	International Nonproprietary Name	Code ATX	Trade name	Release form	Composition (dose of active substance)	Applicant: name	Applicant: country
1	Rifabutin	J04AB04	RIFABUTIN	150 mg capsules, 10 capsules in a blister, 3 blisters in a cardboard package	1 capsule contains rifabutin 150 mg	Lupin Limited	India
			RIGABUTIN 150	capsules of 150 mg No. 100 in a plastic jar	1 capsule contains rifabutin 150 mg	Lupin Limited	India
2	Ethionamide	J04AD03	ETIONAMID	dispersible tablets, 125 mg each, 10 tablets in a blister; 10 blisters in a cardboard box	1 tablet contains: ethionamide 125 mg	Micro Labs Limited	India
			ETHIONAMIDE DISPERSIBLE TABLETS 125 MG	125 mg dispersible tablets; 10 tablets in a strip; 10 strips in a cardboard box	1 tablet contains: ethionamide 125 mg	Macleos Farmaceutic al Limited	India
			ETOMID	coated tablets, 250 mg each; 10 tablets in a strip;	1 tablet contains ethionamide 250 mg	Macleos Farmaceutic al Limited	India

				5 or 10 strips in a cardboard package			
3	Delamanid	J04AK06	DELTIBA®	50 mg film-coated tablets; 48 tablets in a package; 8 tablets in a blister; 6 blisters in a cardboard box	1 film-coated tablet contains 50 mg of delamanid	R-pharm Germany GmbH	Germany
4	Rifampicin, ethambutol, isoniazid*	J04AM	RIFAMPICIN+ ISONIAZID+ ETAMBUTOL HYDROCHLORIDE	film-coated tablets, 28 tablets in a blister; 24 blisters in a cardboard box	1 tablet contains rifampin 150 mg, isoniazid 75 mg, ethambutol hydrochloride 275 mg	Lupin Limited	India
			AKURIT-3	film-coated tablets, 28 tablets in a blister, 24 blisters in a cardboard box	1 tablet contains rifampin 150 mg, isoniazid 75 mg, ethambutol hydrochloride 275 mg	Lupin Limited	India
5	Rifampicin and isoniazid	J04AM02	RIFAMPIN AND ISONIAZID	dispersible tablets, 75 mg/50 mg, 6 tablets in a strip, 14 strips in a cardboard package	1 tablet contains: rifampin 75 mg; isoniazid 50 mg	Lupin Limited	India
			RIFAMPIZIN150 MG - ISONIAZID 75 MG TABLETS	film-coated tablets, 28 tablets in a blister, 24 blisters in a cardboard package	1 film-coated tablet contains: rifampicin 150 mg, isoniazid 75 mg	Lupin Limited	India
			RIFAMPIZIN 150 MG/ ISONIAZID 75 MG	tablets of 150 mg/75 mg, 28 tablets in a blister, 24 blisters in a cardboard box	1 film-coated tablet contains: rifampicin - 150 mg, isoniazid - 75 mg	Swisera Europe B. V.	The Netherlands
			RIFAMPIZIN75 MG - ISONIAZID 50 MG	dispersible tablets of 75 mg/50 mg, 28 tablets in a strip; 3 strips in a cardboard package	1 dispersible tablet contains rifampicin 75 mg, isoniazid 50 mg	Macleos Farmaceutic al Limited	India
			RIFAMPIN AND ISONIAZID TABLETS	film-coated tablets, 150 mg/75 mg, 28 tablets in a blister, 24 blisters in a cardboard package	1 film-coated tablet contains rifampicin 150 mg, isoniazid 75 mg	Lupin Limited	India
			RIFAMPIN\ISONIAZID	film-coated tablets of 150 mg/75 mg; 28 tablets in a blister, 3 or 24 blisters in a cardboard package	1 film-coated tablet contains rifampicin 150 mg, isoniazid 75 mg	Macleos Farmaceutic al Limited	India
6	Rifampicin, pyrazinamide and isoniazid	J04AM05	RIFAMPIZIN75 MG \ISONIAZID 50 MG/PIRAZINAMIDE 150 MG	dispersible tablets, 75 mg/50 mg/150 mg No. 84 (28x3): 28 tablets in a strip; 3 strips in a cardboard package	1 dispersible tablet contains rifampicin 75 mg, isoniazid 50 mg, pyrazinamide 150 mg	Macleos Farmaceutic al Limited	India
7	Rifampicin, pyrazinamide, ethambutol and isoniazid	J04AM06	RIFAMPICIN 150 MG - ISONIAZID 75 MG - PYRAZINAMIDE 400 MG - ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE 275 MG TABLETS USP	film-coated tablets, 28 tablets in a blister; 24 blisters in a cardboard package	1 film-coated tablet contains: rifampicin 150 mg, isoniazid 75 mg, pyrazinamide 400 mg, ethambutol hydrochloride 275 mg	Lupin Limited	India
			RIFAMPICIN 150 MG - ISONIAZID 75 MG - PYRAZINAMIDE 400 MG - ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE 275 MG	film-coated tablets, 150 mg/ 75 mg/ 400 mg/ 275 mg, 28 tablets in a blister; 24 blisters in a cardboard box	1 film-coated tablet contains: rifampicin - 150 mg, isoniazid - 75 mg, pyrazinamide - 400 mg, ethambutol hydrochloride - 275 mg	Swisera Europe B. V.	The Netherlands
			RIFAMPICIN, ISONIAZID, PYRAZINAMIDE AND ETHAMBUTOL HYDROCHLORIDE	film-coated tablets of 150 mg/75 mg/400 mg/275 mg; 28 tablets in a blister; 24 blisters in a cardboard package	1 film-coated tablet contains rifampicin 150 mg, isoniazid 75 mg, pyrazinamide 400 mg, ethambutol hydrochloride 275 mg;	Lupin Limited	India

			FOREKOX TREK	coated tablets, 6 tablets in a strip, 10 strips in a cardboard box; 28 tablets in a blister, 24 blisters in a cardboard box	1 tablet contains rifampicin 150 mg, pyrazinamide 400 mg, ethambutol hydrochloride 275 mg, isoniazid 75 mg	Macleos Farmaceutic al Limited	India
--	--	--	--------------	---	--	--------------------------------	-------

Therefore, there is a need to implement new production lines for such drugs as Rifabutin, Ethionamide, and Delamanid. Currently, pharmaceutical manufacturers in Ukraine, such as Technolog JSC, Kyivmedpreparat PJSC, and Public Joint-Stock Company "Scientific-Production Center Borschahivsky Chemical-Pharmaceutical Plant," have extensive experience in producing antituberculosis drugs. The combination drugs contain active ingredients that are already manufactured by Ukrainian facilities, including Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol (Public Joint-Stock Company "Scientific-Production Center Borschahivsky Chemical-Pharmaceutical Plant"). Therefore, the introduction of new production lines for these combined antituberculosis drugs can be implemented in a short period.

Conclusions.

1. It is emphasized that the management of medical waste is a crucial element in the producer-consumer chain.
2. The need for control over humanitarian medical aid is established in the context of preventing expiration and environmental pollution.
3. The need for implementing effective reverse logistics in Ukraine has been analyzed.
4. It has been established that one of the important aspects of effective reverse logistics is the implementation of an import substitution program in Ukraine.
5. The legislative acts of pharmaceutical legislation regarding the circulation and registration of antituberculosis drugs in Ukraine have been analyzed.
6. A list of antituberculosis drugs eligible for inclusion in the Import Substitution Program has been identified, and a methodology for establishing the lists of such drugs has been proposed.

- The scientific research was conducted as part of the implementation of the international educational project Erasmus+ Jean Monnet 101085257 – GoodPharma – ERASMUS-JMO-2022-HEI-TCH-RSCH "Good solutions for gaps in Pharmacy: in line with European priorities."

References.

1. da Silva, R. C., de Azevedo, A. R., Cecchin, D., do Carmo, D., Marvila, M. T., & Adesina, A. (2022). Study on the implementation of reverse logistics in medicines from health centers in Brazil. *Cleaner Waste Systems*, 100015.

2. Ribeiro, D. P., De Oliveira, U. R., da Silva César, A., & Aprigliano Fernandes, V. (2021). Evaluation of medicine reverse logistics practices in hospitals. *Sustainability*, 13(6), 3496.
3. Wang, M., Shi, P., Wang, B., & Chow, G. (2020). Reverse Logistics Capability for Sustainable Development in the Pharmaceutical Industry: A Conceptual Framework from a Logistics Management Perspective. *Supply Chain Manag.*
4. Shadkam, E. (2022). Cuckoo optimization algorithm in reverse logistics: a network design for COVID-19 waste management. *Waste Management & Research*, 40(4), 458-469.
5. Mei, X., Hao, H., Sun, Y., Wang, X., & Zhou, Y. (2022). Optimization of medical waste recycling network considering disposal capacity bottlenecks under a novel coronavirus pneumonia outbreak. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(53), 79669-79687.
6. Patil, A., Shardeo, V., Dwivedi, A., Madaan, J., & Varma, N. (2021). Barriers to sustainability in humanitarian medical supply chains. *Sustainable Production and Consumption*, 27, 1794-1807.
7. Viegas, C. V., Bond, A., Vaz, C. R., & Bertolo, R. J. (2019). Reverse flows within the pharmaceutical supply chain: A classificatory review from the perspective of end-of-use and end-of-life medicines. *Journal of Cleaner Production*, 238, 117719.
8. Tat, R., & Heydari, J. (2021). Avoiding medicine wastes: Introducing a sustainable approach in the pharmaceutical supply chain. *Journal of Cleaner Production*, 320, 128698.
9. Qi, P., Wang, Y., & Lin, X. (2023). Optimization of reverse logistics network for medical waste recycling. *Journal of Data, Information and Management*, 1-18.
10. Trigo, J. A., Trigo, A. G. M., Ramalho, T. S., Evangelista, L. D. O., & Maruyama, Ú. (2023). Reverse logistics: Brazilian national policy on solid waste from Decree 10,936/2022 perspective. *Latin American Journal of Management for Sustainable Development*, 6(1), 45-59.
11. State Register of Medicinal Products of Ukraine (2023). Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/>
12. National list of essential medicines (2023). Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

УДК 615.28: 615.33

ПЕРСПЕКТИВИ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНТАМІЦИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Салій О.О.¹, Костюк О.О.^{1,2}, Попова М.Е.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації

²ДП «Укрвакцина» МОЗ України, Київ, Україна,

e-mail: o.kostiuk2022@gmail.com

Гентаміцину сульфат належить до антибіотиків групи аміноглікозидів II покоління. Гентаміцин сульфат спочатку має слабку проникаючу здатність, пероральна абсорбція практично відсутня, тому Гентаміцин сульфат застосовують парентеральним шляхом, як внутрішньом'язово, внутрішньовенно та локально на шкіру та слизові оболонки. Ряд лікарських фармацевтичних форм можуть являти собою надійний спосіб забезпечити місцеву доставку високої дози Гентаміцину сульфату, яку можна розподілити по всій хірургічній ділянці або ділянці ураження бактеріальною інфекцією. Асортимент лікарських засобів на основу гентаміцину представлений та українському та зарубіжному ринку. Метою дослідження було виконати аналіз сучасного асортименту лікарських засобів з гентаміцину сульфатом для місцевого застосування та визначити перспективи використання для лікування бактеріальних інфекцій. Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення. Оцінено результати клінічних випробувань нових фармацевтичних форм, систем доставки та дозувань для місцевого введення Гентаміцину сульфат. Об'єктами дослідження також слугувала інформація щодо наукових публікацій у мережі інтернет на платформах пошуку наукових цитат та сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу. Встановлено, що на українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів для місцевого застосування на основі гентаміцину представлений лише порошками та розчинами для зовнішнього застосування, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлені лікарські форми, що забезпечують локальний шлях доставки гентаміцину – мазі та креми, що є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі гентаміцину.

Ключові слова: гентаміцину сульфат, аналіз асортименту, лікарська форма, місцеве застосування.

PROSPECTS OF THE LOCAL APPLICATION OF GENTAMICIN FOR THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS

Saliy O.O.¹, Kostiuk O.O.^{1,2}, Popova M.E.¹

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Industrial Pharmacy

Gentamicin sulfate belongs to the antibiotics of the aminoglycoside group of the II generation. Gentamicin sulfate initially has weak penetration ability, oral absorption is virtually absent, that is why Gentamicin sulfate is administered parenterally, intramuscularly, intravenously, and locally on the skin and mucous membranes. Certain pharmaceutical forms can provide a reliable way to ensure local delivery of a high dose of Gentamicin sulfate, which can be distributed throughout the surgical area or the area affected by bacterial infection. The range of pharmaceuticals based on gentamicin is presented on both the Ukrainian and international markets. The purpose of the study was to analyze the current assortment of pharmaceuticals containing gentamicin sulfate for local application and to determine the prospects for use in the treatment of bacterial infections. Methods of a systematic approach, bibliographic, information search, analysis, comparison, and generalization were used. The results of clinical trials of new pharmaceutical forms, delivery systems and dosages for local administration of gentamicin sulfate were evaluated. The research also included information on scientific publications available on the internet platforms for scientific citations and contemporary studies with free and/or open access. It was established that on the Ukrainian pharmaceutical market, the range of pharmaceuticals for local application based on gentamicin is represented only by powders and solutions for external use. However, on the global pharmaceutical market, additional pharmaceutical forms providing a local delivery route for gentamicin are presented, such as ointments and creams, which serve as a basis for creating domestic pharmaceuticals based on gentamicin.

Keywords: gentamicin sulfate, assortment analysis, dosage form, local application.

Гентаміцину сульфат (ГС) належить до антибіотиків групи аміноглікозидів II покоління, першої групи антибіотиків, яка була створена як антибактеріальні засоби, після першого відкриття стрептоміцину Ваксманом у 1963 році. Оскільки ГС спочатку має слабку проникаючу здатність, пероральна абсорбція практично відсутня, тому ГС застосовують парентеральним шляхом, як внутрішньом'язово, внутрішньовенно та локально на шкіру та слизові оболонки [1]. Бактеріальні інфекції важко лікувати, тому потрібні антимікробні концентрації, які в сотні разів перевищують рівні, необхідні для знищення відповідного планктонного фенотипу. Для досягнення цих високих рівнів потрібна місцева доставка протимікробних засобів. Відомо, що ГС застосовується для лікування ран різного походження: хірургічні, травматичні, рани у пацієнтів з різними захворюваннями, при яких знижуються регенеративні процеси (цукровий діабет, імунодефіцит, променеве ураження), тощо.

Ряд лікарських фармацевтичних форм (мазі, креми, розчини для зовнішнього застосування, гідрогелі) можуть являти собою надійний спосіб забезпечити місцеву доставку високої дози ГС, яку можна розподілити по всій хірургічній ділянці або ділянці ураження бактеріальною інфекцією [2]. Для створення нових форм з ГС вирішуються задачі як профіль вивільнення

ГС з носія, чи зберігається ефективність ГЦ після вивільнення, чи викликає локальна доставка ГС з фармацевтичних форм дисфункцію нирок, тощо. Щоб ГС був ефективний при локальній доставці, потрібна висока концентрація антибіотику у визначеному місці. Загалом місцеве застосування ГС вважається безпечним, простим у застосуванні та недорогим [3].

На українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів на основі ГС дуже обмежений та представлений у більшості розчином для ін'єкцій, та у комбінованих лікарських засобах для зовнішнього застосування, порошки, мазі, креми [4]. Монопрепарат «Гентаміцин» мазь для зовнішнього застосування 0.1% по 15 г або 40 г у тубах, компанія ВАТ "Фармак", м. Київ, Україна, зупинила виробництво після 2009 р., ПРАТ «Фітофарм» зупинив виробництва мазі Гентаміцинової у зв'язку з бойовими діями у місці розташування виробничих потужностей. Чисельні наукові дослідження описують дослідження щодо впливу місцевого застосування ГС на загоєння ран, і що стосується інфекційних ускладнень, ряд досліджень продемонстрували позитивний ефект місцевого застосування ГС [5].

Оскільки дискусії щодо клінічної цінності місцевого застосування ГС для покращення загоєння ран і бактеріальних інфекцій ще тривають, тому існує потреба у проведенні систематичного огляду літератури про вплив місцевої доставки ГС на запобігання інфекції у рані, так і пошуку нових шляхів доставки, націлених на обмеження системних побічних ефектів, пов'язаних із високою дозою препарату, та уникнення антибіотикорезистентності [6].

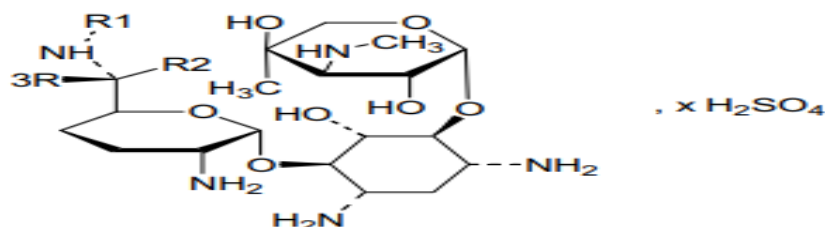
Мета дослідження – виконати аналіз сучасного асортименту лікарських засобів з гентаміцину сульфатом для місцевого застосування та визначити перспективи використання для лікування бактеріальних інфекцій.

Матеріали та методи досліджень

Аналіз асортименту лікарських засобів здійснювали згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України [4], класифікаційної системи АТС електронного ресурсу Compendium.online та Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency, далі – ЕМА) станом на жовтень 2023 р. Об'єктами дослідження також слугувала інформація щодо наукових публікацій у мережі інтернет на платформах пошуку наукових цитат та сучасних досліджень вільного та/або відкритого доступу: Web of Science (далі – WoS) Clarivate Analytics, Scopus, PubMed®. Використовувалися наступні терміни медичних предметних рубрик (Medical Subject Headings, далі – MeSH): «Гентаміцин», «Місьцеве застосування», «Фармацевтична форма» «Лікування ран». Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення.

Результати досліджень та їх обговорення

Гентаміцин є антибіотиком групи аміноглікозидів з широким спектром дії. Механізм дії пов'язаний з інгібуванням рибосомальних субодиниць 30S. Тести *in vitro* підтверджують його активність відносно різних видів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Proteus spp.* (індолпозитивний та індолнегативний), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* і *Staphylococcus spp.* (включаючи пеніцилін- та метицилінрезистентні штами). Нижчеказані мікроорганізми, як правило, стійкі до гентаміцину: *Streptococcus pneumoniae*, більшість інших видів стрептококів, ентерококів, *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum* та анаеробні мікроорганізми, такі як *Bacteroides spp.* або *Clostridium spp.* Структурну формулу доксицикліну наведено на рисунку.



Gentamicin	Mol. Formula	R1	R2	R3
C1	C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	CH ₃	CH ₃	H
C1a	C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	H	H	H
C2	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	CH ₃	H
C2a	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	H	H	CH ₃
C2b	C ₂₀ H ₄₁ N ₅ O ₇	CH ₃	H	H

Рисунок 1. ГС являє собою суміш сульфатів антибіотиків, продукованих *Micromonospora purpurea*, основними компонентами яких є гентаміцини C1, C1a, C2, C2a та C2b.

На етапі аналізу офіційних джерел інформації про зареєстровані та дозволені до медичного застосування в Україні та за кордоном лікарські засоби, що містять ГС сформовано інформаційний набір даних найменувань лікарських препаратів (табл. 1).

Таблиця 1. Асортимент зареєстрованих лікарських засобів, що містять гентаміцин

Торгова назва	Виробник	Лікарська форма	Склад, дозування
<i>Зареєстровано в Україні</i>			
Гентасепт	Борщаговский ХФЗ	порошок	гентаміцина сульфат, L-триптофан, цинку сульфат гептагідрат, метоксан, 1 флакон, флакон-крапельниця по 2 г містить субстанцію, яка складається з: гентаміцину сульфату в

			перерахунку на гентаміцин та безводну речовину – 0,048 г (48 мг), L-триптофану – 0,028 г (28 мг), цинку сульфату гептагідрату – 0,0 (20 мг), метоксану - достатня кількість для отримання маси вмісту флакона 2 г
Гентасан	ФарКоС ФФ	порошок	гентаміцину сульфат, L-триптофан, цинку сульфат гептагідрат, 1 г порошку містить: ГЕНТАКСАН® субстанцію, що складається з: гентаміцину сульфату(в перерахуванні на гентаміцин і безводну речовину) 0,024 г, L-триптофану 0,014 г, цинку сульфату гептагідрату 0,010 г
Бетазон Ультра	Здоров'я, ФК	крем	betamethasone, clotrimazole, gentamycin, 1 г препарату містить бетаметазону дипропіонату мікронізованого у перерахуванні на бетаметазон 0,5 мг, клотримазолу 10 мг, гентаміцину сульфату у перерахуванні на гентаміцин 1 мг
Триакутан	ПАТ "Київмедпрепарат"	крем	гентаміцин: 1 мг/г, клотримазол: 10 мг/г, бетаметазон: 0,64 мг/г
Триакутан	ПАТ "Київмедпрепарат"	мазь	клотримазол: 10 мг/г, бетаметазон: 0,64 мг/г, гентаміцин: 1 мг/г
Кремген	Сперко Україна, СП	мазь	гентаміцин: 1 мг/г, флуоцинонід: 0,5 мг/г
Тридерм	Organon Heist bv, Belgium	крем	бетаметазон: 0,5 мг/г, гентаміцин: 1 мг/г, клотримазол: 10 мг/г
Тридерм	Organon Heist bv, Belgium	мазь	гентаміцин: 1 мг/г, клотримазол: 10 мг/г, бетаметазон: 0,5 мг/г
<i>Зареєстровано за кордоном</i>			
Gentamicin SULFATE Cream, USP, 0,1%	Padagis Israel Pharmaceutical s Ltd	крем	кожен грам гентаміцину сульфату крему USP, 0,1 %, містить гентаміцину сульфат USP, еквівалентний 1 мг основи гентаміцину в кремівій основі ізопропілміристату, пропіленгліколю, пропіленгліколю моностеарату, полісорбату 40, очищеної води, розчину сорбітолу та стеаринової кислоти, з метилпарабен і бутилпарабен як консерванти
Gentamicin Ointment 15 g	Drugfield	мазь	1 г мазі містить флуоциноніду 0,5 мг; гентаміцину сульфат 1 мг еквівалентно гентаміцину та інші допоміжні речовини
Gentamicin Generic Gentak	PREMIERPro Rx ® Виробник: Akorn, Inc	мазь	1 г мазі містить флуоциноніду 0,5 мг; гентаміцину сульфат 1 мг еквівалентно гентаміцину та інші допоміжні речовини
GENTAMICIN CREAM 10G 1'S	Isis Pharma	крем	кожен грам гентаміцину сульфату крему USP, 0,1 %, містить гентаміцину сульфат USP, еквівалентний 1 мг основи гентаміцину в кремівій основі ізопропілміристату, пропіленгліколю, пропіленгліколю моностеарату, полісорбату 40, очищеної води, розчину сорбітолу та стеаринової

			кислоти, з метилпарабен і бутилпарабен як консерванти
Gentamicin Sulfate Topical Cream 0.1% (15 gm)	Perrigo	крем	кожен грам гентаміцину сульфату крему USP, 0,1 %, містить гентаміцину сульфат USP, еквівалентний 1 мг основи гентаміцину в кремовій основі ізопропілміристату, пропіленгліколю, пропіленгліколю моностеарату, полісорбату 40, очищеної води, розчину сорбітолу та стеаринової кислоти, з метилпарабен і бутилпарабен як консерванти
Gentamicin Sulphate Cream	Biomedica	крем	кожен грам гентаміцину сульфату крему USP, 0,1 %, містить гентаміцину сульфат USP, еквівалентний 1 мг основи гентаміцину в кремовій основі ізопропілміристату, пропіленгліколю, пропіленгліколю моностеарату, полісорбату 40, очищеної води, розчину сорбітолу та стеаринової кислоти, з метилпарабен і бутилпарабен як консерванти
Gentamicin Ointment (GentaCare™)	AdvaCare	мазь	1 г мазі містить флуоциноніду 0,5 мг; гентаміцину сульфат 1 мг еквівалентно гентаміцину та інші допоміжні речовини

З наведених даних встановлено, що м'які лікарські засоби як мазі очні та мазі і креми дерматологічні поширені закордоном і широко застосовуються, в той час в Україні відсутнє як власне виробництво мазі Гентаміцинової так і присутність таких лікарських засобів імпортованих виробників. Отже пошук розробка м'яких лікарських форм є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі ГС.

Оцінено результати клінічних випробувань нових фармацевтичних форм, систем доставки та дозувань для місцевого введення ГС. Аналіз досліджень щодо місцевого введення ГС в рану показав, що у якості носіїв у системах доставки широко використовується колаген [7]. У місцевій концентрації антибіотика, колаген, з якого доставляється ГС, може впливати на саме загоєння рани. З фармацевтичних форм гентаміцинові кульки використовувалися в чотирьох клінічних дослідженнях [8]. Позитивний вплив місцевого ГС на первинне загоєння ран було виявлено в одному дослідженні з використанням губок [9]. Описані дослідження дозування ГС для місцевого застосування, де використовували загальні дози 210 мг, 200 мг і 160 мг, у іншому дослідженні концентрація ГС була виміряна в рановій рідині із середнім значенням 138,1 мкг/л (n = 7, стандартне відхилення 58,4) на перший день після операції [5]. Оцінено результати клінічних випробувань розміщення місцевого антибіотика як в крижовій порожнині, так і про більш поверхневе застосування в рані промежини [9]. Первинне загоєння рани було найбільш послідовно зареєстрованим параметром

результату серед семи клінічних досліджень, включаючи шість порівняльних досліджень.

Систематичний огляд показав, що місцеве застосування ГС у всіх чистих і чисто забруднених ранах значно зменшує інфекційне місце операції [8].

Висновки:

1. Гентаміцин належить до антимікробних препаратів, які ще не мають поширеної резистентності. Завдяки його широкому спектру дії та клінічних застосувань, сьогодні описано численні дослідження застосування Гентаміцину у напрямках лікування ран, зокрема за інфекційних захворювань легенів, шкіри, в проктологічній практиці, тощо.

2. Встановлено, що на українському фармацевтичному ринку асортимент лікарських засобів для місцевого застосування на основі гентаміцину представлений лише порошками та розчинами для зовнішнього застосування, але на світовому фармацевтичному ринку додатково представлені лікарські форми, що забезпечують локальний шлях доставки гентаміцину – мазі та креми, що є підґрунтям для створення вітчизняних лікарських засобів на основі гентаміцину.

3. Розроблення нових лікарських форм із гентаміцином як кульки та губки, створення новітніх технологій виготовлення, підбір допоміжних речовин та систем доставки дають змогу підвищити ефективність фармакологічної дії антибіотика шляхом зменшення дози і частоти приймання, програмування пролонгованого або контрольованого вивільнення та розширення спектра терапевтичної дії.

Список літератури.

1. Bhattacharjee, A., Chakraborty, A., Chaulya, N.C., Mukhopadhyay, G. (2023). Advances in in vivo Non-invasive Delivery of Gentamicin. *Indian J. of Pharmaceutical Education and Research.*, 57(3), 648-57. DOI: 10.5530/ijper.57.3.79

2. Overstreet, D., McLaren, A., Calara, F., Vernon, B., McLemore, R. (2015). Local gentamicin delivery from resorbable viscous hydrogels is therapeutically effective. *Clin Orthop Relat Res.*, 473(1),337-347. doi:10.1007/s11999-014-3935-9.

3. Musters, G.D., Burger, J.W., Buskens, C.J., Bemelman, W.A., Tanis, P.J. (2015). Local Application of Gentamicin in the Prophylaxis of Perineal Wound Infection After Abdominoperineal Resection: A Systematic Review. *World J Surg.*, 39(11), 2786-2794. doi:10.1007/s00268-015-3159-5

4. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drlz.kiev.ua>

5. Collin, Å., Gustafsson, U.M., Smedh, K., Pählman, L., Graf, W., & Folkesson, J. (2013). Effect of local gentamicin-collagen on perineal wound complications and cancer recurrence after abdominoperineal resection: a multicentre randomized controlled trial. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 15(3), 341–346. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03196.x>
6. Saliy, O.O., Sachenko, Y.V., Palchevska, T.A., & Strashnyi, V.V. (2022). Modern ways of doxycycline delivery and prospects of application in pharmacy. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 4, 50-61. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.06>
7. Gruessner, U., Clemens, M., Pahlplatz, P.V., et al. (2001). Improvement of perineal wound healing by local administration of gentamicin-impregnated collagen fleeces after abdominoperineal excision of rectal cancer. *Am J Surg.*, 182(5), 502–509. doi: 10.1016/S0002-9610(01)00762-0.
8. Chang, W.K., Srinivasa, S., MacCormick, A.D., et al. (2013). Gentamicin-collagen implants to reduce surgical site infection: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg.*, 258(1), 59–65. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182895b8c.
9. De Bruin, A.F.J., Gosselink, M.P., Wijffels NAT, et al. (2008). Local gentamicin reduces perineal wound infection after radiotherapy and abdominoperineal resection. *Tech Coloproctol*, 12(4), 303–307. doi: 10.1007/s10151-008-0440-8.

УДК 617.58-77+66.0

АНАЛІЗ СУЧАСНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ ПРОТЕЗНИХ ЛАЙНЕРІВ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Юнгін І.Б.^{1,2}, Мокроусова О.Р.¹

¹Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра біотехнології, шкіри та хутра, м Київ, Україна,
e-mail: iunginivan@gmail.com

²Міжнародний європейський університет, ННІ «Європейська медична школа», м. Київ, Україна

У статті розглядаються особливості сучасних матеріалів, що використовуються для виготовлення протезних лайнерів нижніх кінцівок. Проводиться порівняльний аналіз особливостей використання, переваг та недоліків різних матеріалів на основі наукових публікацій та клінічних досліджень, проведених протягом 2019-2023 років. Показано, що пошук нових матеріалів для розробки протезних лайнерів продовжується з урахуванням техніко-гігієнічних та клінічних вимог для комфорту та безпеки пацієнтів та часто носить персоніфікований характер. Серед найбільш поширених матеріалів для виготовлення протезних лайнерів представлені жорсткі пінні та еластомерні матеріали. Серед першої групи особливу увагу привертає етилвінілацетат, а серед другої - силікон. Змінно-фазні матеріали для лайнерів не показали переваги у порівнянні з вже розробленими.

Ключові слова: протезні лайнери, матеріали, залишкова кінцівка.

ANALYSIS OF MODERN LINERS MATERIALS FOR THE LOWER LIMB PROSTHESIS

Iungin I.B.^{1,2}, Mokrousova O.R.¹

¹Kyiv National University of Technologies and Design, Department of Biotechnologies, Leather and Fur, Kyiv, Ukraine,
e-mail: iunginivan@gmail.com

²International European University, European School of Medicine, Kyiv, Ukraine

The article considers characteristics of modern materials used for the manufacture of prosthetic liners of the lower limbs. A comparative analysis of the use, advantages and disadvantages of various materials is made on the basis of scientific publications and

clinical studies conducted during 2019-2023. It is shown that the search for new materials for the development of prosthetic liners continues considering technical, hygienic and clinical requirements for the comfort and safety of patients and is often personalized. Among the most common materials for the manufacture of prosthetic liners are rigid foam and elastomeric materials. Among the first group, ethyl vinyl acetate attracts special attention, and among the second - silicone. Phase-change materials for liners have not shown any advantages compared to those already developed.

Key words: prosthetic liners, materials, residual lower limb

Протезні лайнери зазвичай використовуються як перехідний матеріал між залишковою кінцівкою та протезним жорстким гніздом. Основна функція протезного лайнера полягає в захисті залишкової кінцівки від травм, спричинених нормальними навантаженнями та напругою тертя. Постійні навантаження на м'які тканини залишкової кінцівки в гнізді протеза можуть спричинити виразку та інші захворювання шкіри. Біль у дистальній частині кінцівки в основному спричиняється високим стресом або тиском на м'які тканини. Невідповідність гнізда може спричинити проблеми використання протеза та обмеження руху. Як правило, лайнери виготовляють із еластичного матеріалу, і, таким чином, цю частину протеза порівнюють із другою шкірою або «штучною шкірою», що безпосередньо контактує із шкірою пацієнта. На сьогоднішні на ринку представлено понад 70 видів лайнерів для транстибіальної ампутації, які демонструють різні матеріали, методи дизайну та технології виготовлення (Yang et al., 2022). Більшість користувачів транстибіальних протезів завжди відчувають біль у дистальній частині залишкової кінцівки через кісткові виступи і нервові закінчення. Було вжито багато ініціатив для вирішення цієї проблеми, включно з використанням м'яких матеріалів, таких як силікон або гелеві лайнери, і конструювання дистального протезного гнізда без навантаження. Ще один багатообіцяючий підхід полягає у використанні пінополіуретану у виробництві протезного лайнера (Kes et al., 2021). Серед вимог, що висувають до протезних лайнерів, виділяють прилягання до залишкової кінцівки, міцність, щоб витримати навантаження під час ходьби, еластичність для забезпечення рухливості та комфорт. Крім того, лайнер має відповідати індивідуальним потребам пацієнта. Наприклад, пацієнтам з чутливою шкірою може бути краще підійти силіконовий лайнер, а пацієнтам з активним способом життя може бути краще підійти поліуретановий лайнер. На сьогодні пошук нових матеріалів, які б відповідали вимогам та вирішували техніко-гігієнічні та клінічні задачі протезування, є актуальною задачею.

Мета дослідження: аналіз трендів щодо матеріалів для протезних лайнерів нижніх кінцівок.

Матеріал і методи дослідження. Аналіз наукових публікацій та результатів клінічних досліджень за період 2019-2023 років.

Результати дослідження. Проблеми, з якими стикаються пацієнти за використання лайнерів з різних матеріалів пов'язані з їх функціонуванням. Так, частими проблемами є нагрівання залишкової кінцівки в процесі рухової активності, потовиділення, подразнення шкіри залишкової кінцівки, розвиток бактеріальної чи грибкової інфекції, недостатня фіксація через брак прилягання до залишкової кінцівки. Ці проблеми взаємопов'язані, оскільки лайнери діють як ізолятори, затримуючи піт на поверхні шкіри. Зміна температури залишкової кінцівки лише на кілька градусів може мати значний вплив на сприйняття пацієнтом дискомфорту протеза. Попередні дослідження показали, що надмірні температури можуть призвести до каскадного ефекту, завдяки якому підвищення локальної температури шкіри на $3,2^{\circ}\text{C}$ може збільшити місцевий кровообіг на 80%. А збільшений потік тепла до місцевих тканин може ще більше загострити проблему нагріву гнізда з супутнім впливом на потовиділення. Доведено, що локальне підвищення температури шкіри на 5°C збільшує потовиділення в 2,5 рази. Наприклад, було показано, що ходьба спричиняє значне підвищення температури шкіри, причому періоди відпочинку повинні бути значно довгими, щоб повернути кінцівки до температури спокою. З практичної точки зору може бути вигідно запобігти перегріванню залишкової кінцівки, ніж намагатися відновити її після того, як це сталося.

Останнім часом були розроблені лайнери з перфорацією, що дозволяє виводити вологу та забезпечувати повітрообмін (Davies et al., 2020). За даними двох клінічних випадків (McGrath et al, 2019) пацієнти відмовилися від хірургічних втручань після суттєвих покращень стану залишкової кінцівки завдяки застосуванню перфорованого лайнера замість неперфорованого (без зазначення матеріалу). До зміни лайнера у одного пацієнта постійно спостерігали пухирі через подразнення шкіри залишкової кінцівки і надмірне потовиділення, а інший був вимушений обмежити рухову активність через наявність в анамнезі інфекцій шкіри залишкових кінцівок. Незважаючи на відомі проблеми з потовиділенням залишкових кінцівок і, як наслідок, мацерації шкіри, більшість сучасних протезних гнізд і лайнерів розроблені таким чином, що вони діють як теплоізолятори. З 2020 року багато уваги приділяють змінно-фазним матеріалам (PCM), завдяки яким можна контролювати зміни температури залишкової кінцівки, зменшити рівень потіння і, відповідно, дискомфорту від протезу. Так, наприклад, в дослідженні (Rezvanifar et al, 2020) було показано перевагу лайнерів з змінно-фазних матеріалів над силіконовими у ефективності охолодження залишкової кінцівки та зменшення потовиділення. PCM лайнер може підтримувати відповідну температуру шкіри протягом тривалого часу активності користувача. Однак клінічні дослідження (Johnston et al, 2023) не виявили статистично значущих відмінностей між ними та звичайними гелевими лайнерами, а також не підтвердили контроль температури за умови використання пацієнтами протезів з такими лайнерами протягом 6 місяців (Fiedler et al, 2022).

Жорсткість є важливою механічною властивістю матеріалів лайнера. Матеріали протезних лайнерів для нижніх кінцівок можна класифікувати як жорсткі піни, наприклад, етилвінілацетатні (Sasaki et al, 2020) та еластомерні матеріали. Серед останніх найчастіше використовують силікон, уретан та термопластичний еластомер (Clementi, 2022). Лайнери з м'яких матеріалів покращують амортизацію на кісткових виступах, захищають шкіру від руйнування та забезпечують кращу фіксацію. Поліетиленові лайнери з закритими порами показали кращу довговічність, але мали нижчий коефіцієнт тертя порівняно з силіконовими або поліуретановими. Жорсткіші лайнери можуть більш рівномірно розподілити навантаження на залишкову кінцівку та зменшити максимальний тиск на кісткові ділянки (наприклад, головку малогомілкової кістки); однак вони можуть поставити під загрозу стабільність пацієнта під час функціональної діяльності (Safari, 2020). У дослідженні (Xie et al, 2021) було проведено порівняння жорсткості та коефіцієнту тертя трьох видів матеріалів для лайнерів: силікону та двох видів піни. Було показано, що жорсткість силікону нижча за жорсткість спінених матеріалів. Це означає, що силіконовий лайнер легше деформувати в процесі тертя і більше нагрівається в процесі активного використання.

Пелітова піна (Pelite™ - Polyethylene-Ligh) дуже часто використовується по всьому світу для виготовлення протезних лайнерів. За своєю природою це пінополіетилен із закритими порами, який виготовляється з різними характеристиками жорсткості та товщини. Він є термопластичним матеріалом і може приймати будь-яку форму після нагрівання, легкий, м'який на дотик, вологостійкий і забезпечує комфортну амортизацію. Такі лайнери мають переваги для пацієнтам з тонкою чутливою шкірою та гострими кістковими виступами на залишковій кінцівці у порівнянні з поліуретановою (PU) та етиленвінілацетатною (EVA) піною (Lutfi, Abd Razak, & Gholizadeh, 2021). За даними деяких досліджень етиленвінілацетатні пінні лайнери забезпечують дещо вищу температуру залишкової кінцівки у порівнянні з еластомерними, але водночас, зберігають функціональність за активної рухливості пацієнта. Цікаво, що використання певних матеріалів для лайнерів може мати в географічну закономірність. Так, наприклад, багато користувачів протезів в Індонезії використовують лайнери з EVA з метою зменшення тиску між залишковою кінцівкою та гніздом. EVA лайнер може зменшити біль у користувачів протезів під час активної фізичної діяльності. У дослідженні (Bahari, Setyanto & Herdiman, 2023) розглядалася технічна можливість використовувати матеріали кокосових композитів замість EVA для створення лайнерів. Проте, ці дослідження мали природоохоронний характер, а не клінічний.

Матеріал протезного лайнера є одним із факторів, що впливають на задоволеність використанням протеза. Так, наприклад, у дослідженні (Nizam, Razak & Jaladin, 2021) було виявлено, що користувачі віддавали перевагу силіконовому лайнеру над лайнером Pelite. Користувачі силіконових лайнерів оцінювали свій протез вище, ніж ті, хто користується

вкладишами Pelite, 18% користувачів силіконових лайнерів оцінювали свій протез на відмінно і лише 8% — за користувачів вкладишів Pelite. Силіконові лайнери, які використовуються в протезуванні, зазвичай являють собою полімерні вставки, виготовлені з силікону як основної сировини. Покращені механічні та біологічні властивості протезних силіконових лайнерів можуть захистити фізіологічні функції шкіри та підшкірної клітковини.

Дослідження показали, що до шкіри зручніше торкатися м'яких і гладкі предмети, ніж тверді та шорстких, тому силікон демонструвати покращену біосумісність і механічні властивості (Gu, Luan & Fan, 2020). З недоліків цього матеріалу можна зазначити високу вартість та швидке зношення лайнера. Термін служби силіконового лайнера відносно невеликий - 2-3 роки використання.

Також великого значення набувають не лише механічні властивості матеріалів для лайнерів, а й здатність клітин мікроорганізмів адгезуватися до поверхні лайнера. Фактори, які впливають на адгезію бактерій, включають гідрофобність поверхні, заряд поверхні клітини та шорсткість поверхні матеріалу (Abram et al, 2021). Бактерії з гідрофобними властивостями сильніше прикріплюються до поверхонь гідрофобних матеріалів. Крім того, адгезія гідрофобних бактерій більша, ніж адгезія гідрофільних бактерій. Загалом гідрофобні матеріали показали меншу стійкість до бактеріальної адгезії, ніж гідрофільні матеріали. Наприклад, тривале використання силіконового лайнери можуть призвести до розвитку інфекції, оскільки цей матеріал є сприятливим для прикріплення та колонізації бактерій (Gu et al, 2020). У дослідженні (Abram et al, 2021) було показано, що найвищу адгезію бактерій видів *S.epidermidis* та *S.aureus* спостерігали на штучній шкірі та термокорку, тоді як найменша ступінь адгезії була властива етиленвінілацетату. Причина полягала в специфічних властивостях матеріалів та характеристиках поверхні, таких як шорсткість, гідрофобність і заряд.

Висновки.

1. Пошук нових матеріалів для розробки протезних лайнерів продовжується з урахуванням техніко-гігієнічних та клінічних вимог для комфорту та безпеки пацієнтів та часто носить персоніфікований характер.

2. Змінно-фазні матеріали для лайнерів не показали переваги у порівнянні з вже розробленими – різними видами жорстких пін та еластомерних матеріалів, які на разі є найбільш популярними для виготовлення протезних лайнерів.

Список літератури

1. Yang, X., Zhao, R., Solav, D., Yang, X., Lee, D. R., Sparrman, B., ... & Herr, H. (2022). Material, design, and fabrication of custom prosthetic liners for lower-extremity amputees: A review. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 100197.

2. Kes, S. K., Afifuddeen, M., Nizam, M., Abd Razak, N. A., & Osman, N. A. A. (2021). Biomechanical analysis of an improvement of prosthetic liner using polyurethane focusing at the anterior-distal part of residual limb: A case study. *Sains Malaysiana*, 50(9), 2713-2725.
3. Davies, K. C., McGrath, M., Stenson, A., Savage, Z., Moser, D., & Zahedi, S. (2020). Using perforated liners to combat the detrimental effects of excessive sweating in lower limb prosthesis users. *Canadian prosthetics & Orthotics Journal*, 3(2).
4. McGrath, M., McCarthy, J., Gallego, A., Kercher, A., Zahedi, S., & Moser, D. (2019). The influence of perforated prosthetic liners on residual limb wound healing: a case report. *Canadian prosthetics & Orthotics Journal*, 2(1).
5. Rezvanifar, S. C., Conklin, S., & Davis, B. L. (2020). Experimental thermal analysis of a novel prosthetic socket along with silicone and PCM liners. *Journal of Biomechanics*, 104, 109788.
6. Johnston, R., Sell, D., Fiedler, G., & Singh, A. (2023). Assessing Phase-Change Materials as Effective Long-Term Biosensors in Limb Prosthetics. *Biosensors*, 13(10), 944.
7. Fiedler, G., Singh, A., & McKernan, G. (2022). Does socket liner material affect clinical outcomes in lower limb prosthesis users? Insights from a randomized control trial. *Prosthetics and Orthotics International*, 46(2), 199-201.
8. Sasaki, K., Guerra, G., Rattanakoch, J., Miyata, Y., & Suntharalingam, S. (2020). Sustainable development: a below-knee prostheses liner for resource limited environments. *Journal of Medical Devices*, 14(1), 014501.
9. Clementi, M. (2022). The influence of residual limb and liner material properties on stress distribution in a transtibial amputee: a finite element analysis.
10. Safari, R. (2020). Lower limb prosthetic interfaces: Clinical and technological advancement and potential future direction. *Prosthetics and orthotics international*, 44(6), 384-401.
11. Xie, J., Liu, X., Tang, J., Li, X., & Li, W. (2021). Study on friction behavior at the interface between prosthetic socket and liner. *Acta of Bioengineering & Biomechanics*, 23(1).
12. Lutfi, S. N. N., Abd Razak, N. A., Ali, S., & Gholizadeh, H. (2021). Compression and tension behavior of the prosthetic foam materials polyurethane, EVA, Pelite™ and a combination of polyurethane and EVA: a preliminary study. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*, 66(3), 317-322.
13. Bahari, A. S., Setyanto, R. H., & Herdiman, L. (2023, May). Selection of materials for the prosthetic liner using coconut water composite as a substitute for EVA. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2674, No. 1). AIP Publishing.
14. Nizam, M. M., Razak, N. A., Osman, N. A., & Jaladin, R. M. (2021, July). Qualitative Study of Prosthetic Liner Materials on Transtibial Amputees' Satisfaction in Term of Positional Pain and Discomfort. In *Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering* (pp. 205-216). Cham: Springer International Publishing.
15. Gu, H., Luan, H., Mo, Z., & Fan, Y. (2020, March). Biological and physical properties of a modification silicone liner. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* (Vol. 774, No. 1, p. 012110). IOP Publishing
16. Abram, A., Zore, A., Lipovž, U., Košak, A., Gavras, M., Boltežar, Ž., & Bohinc, K. (2021). Bacterial adhesion on prosthetic and orthotic material surfaces. *Coatings*, 11(12), 1469.

УДК 619:616:636.7

ЛІКУВАННЯ ІМІДОПІРАНОМ ТА ПРЕДНІЗОЛОНОМ ГЕМОЛІТИЧНОЇ АНЕМІЇ У СОБАК ВИКЛИКАНОЇ БАБЕЗІОЗОМ

Невідник-Правда А.Ю., Ушакова Г.О.

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, м. Дніпро,
Україна, e-mail: aaasssaaa079@gmail.com

У статті розглядаються особливості лікування імідопіраном та преднізолоном бабезіозу у собак та їх вплив на зменшення розвитку гемолітичної анемії. Загальноприйнятою системою лікування собак з бабезіозом є використання комплексного підходу, що поєднує етіологічну та симптоматичну терапію. У різний час для лікування хворих на собачий бабезіоз випробували різні препарати. Найбільш ефективні на основі диміназена ацетату у дозі 3,5 мг на 1 кг маси тіла у вигляді 7% розчину і імідокarb (імідозан) 5 мг/кг маси тіла. Основними препаратами, які застосовуються в лікуванні бабезіозу у собак в ветеринарному комплексі Передовий (м. Дніпро) є імідопіран (виробник «Артеріум», Україна) та преднізолон (виробник SLADA, Україна). Основний період лікування бабезіозу у собак – перші 24 години імідопіраном («Артеріум», Україна, доза 7 мг/кг) і преднізолоном (SLADA, Україна, доза 2,2 мг/кг) з одночасним застосуванням у вигляді ін'єкцій. Показано, що лікування імідопіраном і преднізолоном є ефективним у випадках бабезіозу собак, викликаного паразитом *Babesia canis*. Крім того, таке лікування знижує ризик розвитку анемічного стану у цих тварин і негативний вплив захворювання на роботу нирок.

Ключові слова: імідопіран, преднізолон, бабезіоз собак, гемолітична анемія, *Babesia canis*.

TREATMENT OF HEMOLYTIC ANEMIA IN DOGS CAUSED BY BABEZIOSIS WITH IMIDOPYRAN AND PREDNISOLON

Nevidnyk-Pravda A.Y., Ushakova G.O.

Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine,
e-mail: aaasssaaa079@gmail.com

The article examines the features of imidopyran and prednisolone treatment of babesiosis in dogs and their effect on reducing the development of hemolytic anemia in dogs. The generally accepted system of treatment of dogs with babesiosis is the use of a complex approach that combines etiological and symptomatic therapy. At different times, different drugs have been tested for the treatment of canine babesiosis patients. The most effective are based on diminazene acetate in a dose of 3.5 mg per 1 kg of body weight in the form of a 7% solution and imidocarb (imidozan) 5 mg/kg of body weight. The main drugs used in the treatment of babesiosis in dogs in the Peredovy veterinary complex (Dnipro) are imidopyran (Arterium, Ukraine) and prednisolone (SLADA, Ukraine). The main period

of treatment of babesiosis in dogs is the first 24 hours with imidopyran (Arterium, Ukraine, dose 7 mg/kg) and prednisolone (SLADA, Ukraine, dose 2.2 mg/kg) with simultaneous use in the form of injections. Treatment with imidopyran and prednisolone has been shown to be effective in cases of canine babesiosis caused by the parasite *Babesia canis*. In addition, such treatment reduces the risk of developing anemic condition in these animals and reduces the negative impact of the disease on the functioning of the kidneys.

Key words: imidopyran, prednisolone, canine babesiosis, hemolytic anemia, *Babesia canis*.

Бабезіоз собак – паразитарне захворювання, збудником якого є одноклітинні мікроскопічні організми (Stegeman, 2003). Бабезія в основному живе на еритроцитах і може бути знайдена в плазмі та цитоплазмі клітин ретикуло-ендотеліальної системи. Бабезіоз – облігатно заразне захворювання. Це пояснюється тим, що передача збудника відбувається тільки через певного переносника – іксодового кліща (Zahler, 2000). Крім собак, бабезіозом хворіють дрібна і велика рогата худоба, копитні тварини, свині. Випадки бабезіозу також зареєстровані у людей (Allison, 2011).

Крім того, під час захворювання бабезіозом у собак відбуваються патологічні зміни в клітинах еритроцитів. Це приводить до розвитку гемолітичної анемії та погіршення загального стану організму (Adaszek, 2015).

Тому захворювання собак бабезіозом не втратило свого практичного значення для лабораторних досліджень. Важливо на цьому етапі дослідити саме вплив бабезіозу у собак на функціональний стан органів (печінки, нирок) та на розвиток гемолітичної анемії, та як лікування впливає на покращення загального стану організму.

Лікування бабезіозу у собак складається з трьох напрямків:

1. Препарати, що безпосередньо знищують паразитів, вводять внутрішньом'язово одноразово, іноді двічі. Ранній початок лікування дуже важливий. При цьому зовнішнє одужання настає через 1-2 дні, а в запущених випадках лікування ускладнень піроплазмозу затягується на 5-20 днів і не завжди призводить до одужання. Через кілька годин після введення починається масова загибель бабезій і руйнування уражених еритроцитів, потім всі клітини, що залишилися, виводяться нирками, блокуючи ниркові каналці (Beugnet, 2015).

Основними препаратами, які застосовуються в лікуванні бабезіозу у собак в ветеринарному комплексі Передовий є імідопіран та преднізолон. Тому доцільно розглянути їх більш детально.

Імідопіран від виробника «Артеріум» (Україна) являє собою яскраво-жовтий прозорий розчин. 1 мл препарату містить діючу речовину – імідокарб дипропіонат, в розрахунку на суху речовину – 120 мг. Допоміжні речовини: кислота пропіонова, вода для ін'єкцій.

АТС vet QP51, протипротозойний ветеринарний препарат (QP51AE01, імідокарб). Імідокарбу дипропіонат активний щодо

внутрішньоеритроцитарних паразитів: *Babesia bovis*, *B. ovis*, *B. bigemina*, *B. colchica*, *B. equi*, *B. divergens*, *B. caballi*, *B. gibsoni*, *Francaella Colchica*, *Theileria annulata*, *T. sergenti*, *T. mutans*, *T. orientalis*, *T. ovis*, *T. recondita*, *T. tarandirangiferis*, *Trypanosoma brucei*, *Nuttallia equi*, *Anaplasma marginale*, *A. ovis*, *Ehrlichia canis* (Chakraborty, 2016). Протипротозойний механізм дії імідокарбу пов'язаний з пригніченням поглинання інозиту, необхідного для життєдіяльності кровопаразитів, порушенням утворення і використання паразитами поліамінів. Після парентерального введення терапевтичної концентрації імідокарбу дипропіонату в крові досягаються через 18-24 години і залишаються на рівнях, що пригнічують піроплазмоз, протягом 4-6 тижнів. Він застосовується для профілактики та лікування паразитарних гематологічних захворювань – піроплазмозу, франкайлозу, бабезіозу, фіброзу, анаплазмозу, нутраріозу, трипаносомозу, ерліхіозу та змішаних інфекцій великої рогатої худоби, кіз, овець, ослів і собак (Cohn, 2011).

Препарат вводять тваринам підшкірно з дотриманням правил асептики та дезінфекції комірцевої області.

Собакам препарат необхідно вводити підшкірно. Рекомендована профілактична та лікувальна доза Імідопірану для собак становить 0,3-0,5 мл на 10 кг маси тварини (імідокарбу дипропіонат 6,6 мг на кг маси тварини). З профілактичною метою препарат дають собакам один раз в сезон при загрозі нападу тварини іксодовими кліщами (полювання, відпочинок в лісі). Введення препарату собакам з лікувальною метою повторюють через 2 тижні (всього 2 введення на курс лікування). Собаки повинні перебувати під наглядом ветеринара не менше 15 хвилин після введення препарату. Одночасно з імідопіраном собакам рекомендується застосовувати антигістамінні препарати (de Marco, 2017).

Препарат не застосовують тваринам з підвищеною індивідуальною чутливістю до компонентів препарату. Не застосовують препарат протягом 4 тижнів після введення живої вакцини проти бабезіозу або анаплазмозу. Не застосовують препарат одночасно з антихолінергічними засобами.

Можлива больова реакція після ін'єкції в місці уколу. Відомі відомості про можливі побічні ефекти у собак у вигляді холінергічних ознак: підвищене слиновиділення, слиз з носа, періодична блювота. Рідше спостерігається задуха, підвищене нервово збудження, діарея, помірне запалення в місці ін'єкції. Підшкірне введення 1% розчину атропіну сульфату усуває побічні ефекти.

Після застосування препарату у тварин може виникнути отруєння внаслідок масової загибелі кровопаразитів і руйнування еритроцитів. У таких випадках проводиться інтенсивна терапія, що включає внутрішньовенне введення розчинів електролітів і гепатопротекторів.

Тваринам з клінічними ознаками бабезіозу перед введенням Імідопірану рекомендують антигістамінні препарати. Імідопіран не слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово великій рогатій худобі, козам, вівцям, ослам, мулам або коням, а також внутрішньовенно собакам. Внутрішньом'язове введення собакам викликає сильний біль.

З обережністю застосовують тваринам з порушеннями функції нирок, легенів і печінки.

Преднізолон від виробника SLADA (Україна) має в складі діючу речовину: 1 мл розчину містить преднізолону натрію фосфату на основі преднізолону - 30 мг; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат безводний, натрію дигідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій. Форма випуску розчин для ін'єкцій.

Препарат має протизапальну, протиалергічну, імунодепресивну, протишокову та антитоксичну дію. У відносно високих дозах він пригнічує та затримує синтез активності фібробластів, колагену, ретикулоендотелію та сполучної тканини (пригнічуючи проліферативну фазу запалення), сприяє катаболізму білків у м'язовій тканині, але збільшує синтез у печінці. Протиалергічні та імуносупресивні властивості препарату обумовлені пригніченням розвитку лімфоїдної тканини, зменшенням кількості циркулюючих Т- і В-лімфоцитів, пригніченням і гальмуванням дегрануляції тучних клітин при тривалому застосуванні (Di Ciccio, 2012). Протишокова дія препарату зумовлена відновленням чутливості судинних рецепторів до катехоламінів і посиленням вазоконстрикторної реакції на ендогенні та екзогенні вазоконстриктори, а також виведенням з організму натрію і води. Антитоксична дія препарату пов'язана з підвищенням стабільності клітинних мембран, а також стимуляцією процесів синтезу білка в печінці та сприянням інактивації ендогенних токсичних метаболітів і ксенобіотиків. клітини печінки. Підсилює відкладення глікогену в печінці та синтез глюкози з білкових метаболітів (de Oliveira Silva, 2016).

Мета дослідження: дослідити розвиток гемолітичної анемії, порушень функціонування внутрішніх органів у собак, викликаними найпростішим паразитом *Babesia canis*, та лікування імідопіраном та преднізолоном.

Матеріал і методи дослідження.

Для дослідження було взято 14 домашніх собак вагою 3-15 кг віком 1-7 років. Показники загального аналізу крові визначали за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора MicroCC-20 Plus (НТІ, США). Для дослідження стану еритроцитів, підрахунку кількості лейкоцитів і тромбоцитів проводили мікроскопію за допомогою електричного мікроскопа Leica DM4 (Німеччина). Дослідження біохімічних параметрів виконувалось за допомогою напівавтоматичного аналізатору BS-3000M (SINNOWA, Китай). Основний період лікування бабезіозу у собак – перші 24 години імідопіраном (Артеріум, Україна, доза 7 мг/кг) і преднізолоном (SLADA, Україна, доза 2,2 мг/кг) з одночасним застосуванням у вигляді ін'єкцій. Параметрами дослідження впливу захворювання на розвиток гемолітичної анемії та стану нирок є показники загального аналізу крові та біохімічні показники нирок. Крім цього було досліджено вплив лікування імідопіраном та преднізолоном на зменшення розвитку гемолітичної анемії та покращення стану нирок.

Результати дослідження.

Основними параметрами, які вказують на прояв захворювання є: симптоматика, показники загального аналізу крові, біохімічні показники. Важливо на етапі початкового прояву захворювання виявити розвиток гемолітичної анемії та за допомогою лікування преднізолоном зупинити перетікання гемолітичної анемії в імуноопосередковану.

На початковому етапі дослідження отримали такі результати ЗАК: кількість еритроцитів під час захворювання зменшилась на 45,83%, гемоглобін зменшився на 49,77%, гематокрит зменшився на 50,14% (порівняно з середнім значенням норми для кожного показника). Це вказує на виражену дію бабезіозу на розвиток гемолітичної анемії у собак, що пов'язано із руйнуванням самої клітини еритроциту збудником захворювання *Babesia canis*.

Біохімічні показники стану нирок під час захворювання були такі: сечовина підвищена на 45,87%, креатинін підвищений на 31,39%, калій понижений на 35,62%, фосфор неорганічний підвищений на 40,15% (порівняно з середнім значенням норми для кожного показника) (рис. 1).

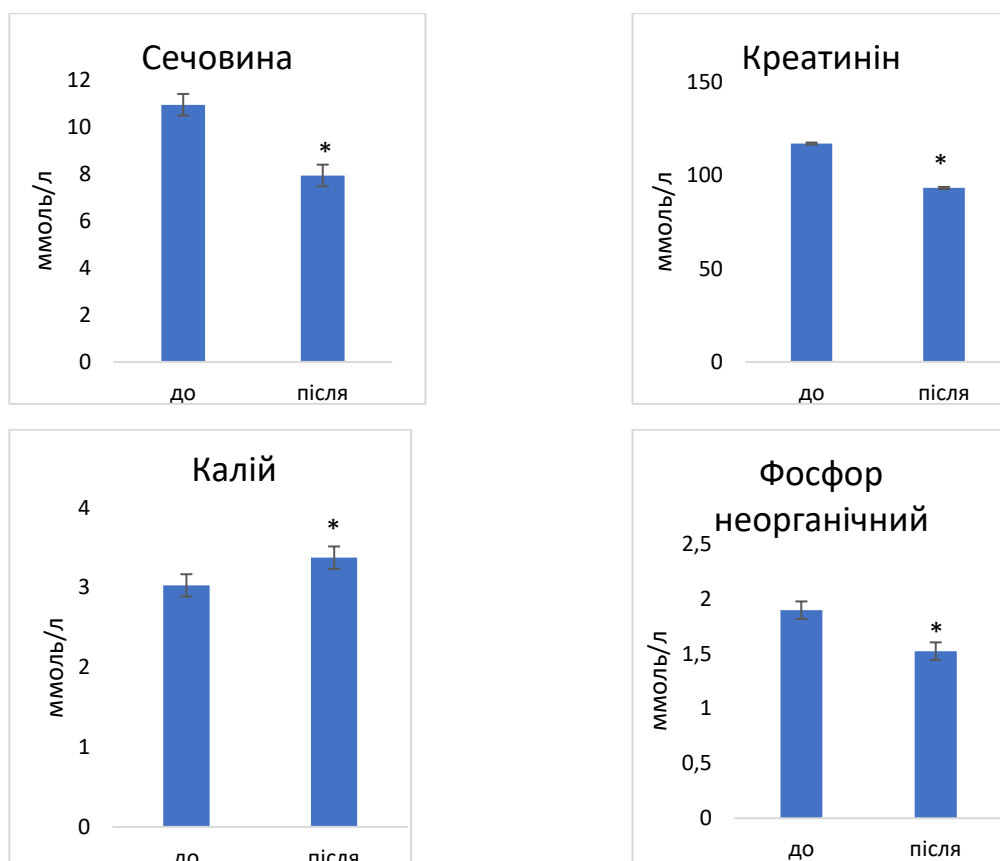


Рисунок 1. Біохімічні показники в крові собак у випадках бабезіозу до та після лікування імідопіраном і преднізолоном ($m \pm SD$, $n=14$, * – $P < 0,05$)

Отримані результати вказують на погіршення стану нирок під час захворювання бабезіозом через ураження головної функції еритроцитів в переносі кисню до тканин організму.

Після проведення систематичного лікування імідопіраном та преднізолоном були отримані такі результати ЗАК: кількість еритроцитів збільшилась на 19,19%, гемоглобін збільшився на 11,6%, гематокрит підвищився на 22,4% (порівняно з результатами до лікування).

Ниркові показники: сечовина зменшилась на 27,51% (рис. 1), креатинін зменшився на 20,32%, калій підвищився на 11,22%, фосфор неорганічний зменшився на 19,83% (порівняно з результатами до лікування).

Аналізуючи отримані результати спостерігаємо, що лікування імідопіраном та преднізолоном покращує загальний стан тварин, зменшує прояви гемолітичної анемії викликаного паразитом *Babesia canis* та зменшує негативний вплив на функцію нирок. Тому застосування імідопірану та преднізолону при лікуванні бабезіозу у собак має високу ефективність на ранніх стадіях захворювання.

Висновки.

1. Лікування імідопіраном і преднізолоном є ефективним у випадках бабезіозу собак, викликаного паразитом *Babesia canis*.

2. Лікування бабезіозу собак імідопіраном та преднізолоном знижує ризики розвитку анемічного стану у цих тварин та зменшує негативний вплив захворювання на функції нирок.

Список літератури

1. Stegeman, J.R., Birkenheuer, A.J., Kruger, J.M., et al. (2003). Transfusion-associated *Babesia gibsoni* infection. *JAVMA*, 222(7), 959–967.
2. Zahler, M., Rinder, H., Schein, E., Gothe, R. (2000). Detection of a new pathogenic *Babesia microti*-like species in dogs. *Vet Parasitol*, 89, 241–248.
3. Allison, R.W., Yeagley, T.J., Levis, K., Reichard, M.V. (2011). *Babesia canis rossi* infection in a Texas dog *Vet. Clin. Pathol*, 40, 345-350.
4. Adaszek, L. et al. (2015). Changes in selected subpopulations of lymphocytes in dogs infected with *Babesia canis* treated with imidocarb. *Tierarztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere*, 43, 94-100.
5. Beugnet, F., Moreau, Y. (2015). Babesiosis. *Rev. Sci. Tech.*, 34, 627-639.
6. Chakraborty, A. (2016). Understanding the biology of the *Plasmodium falciparum* apicoplast; an excellent target for antimalarial drug development. *Life Sci.*, 158, 104-110.
7. Cohn, L.A., Birkenheuer, A.J., Brunker, J.D., Ratcliff, E.R., Craig, A.W. (2011). Efficacy of atovaquone and azithromycin or imidocarb dipropionate in cats with acute cytauxzoonosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 25, 55-60.
8. de Marco, M.D.M.F., Hernández-Triana, L.M., Phipps, L.P., Hansford, K., Mitchell, E.S., Cull, B., Swainsbury, C.S., Fooks, A.R., Medlock, J.M.,

Johnson, N. (2017). Emergence of *Babesia canis* in southern England. *Parasit. Vectors*, 10, 241.

9. de Oliveira Silva, E., Dos Santos Gonçalves, N., Alves Dos Santos, R., Jacometti Cardoso Furtado, N. A. (2016). Microbial metabolism of atovaquone and cytotoxicity of the produced phase I metabolite *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 41, 645-650.

10. Di Cicco, M.F., Downey, M.E., Beeler, E., Marr, H., Cyrog, P., Kidd, L., Diniz, P.P., Cohn, L.A., Birkenheuer, A.J. (2012). Re-emergence of *Babesia conradae* and effective treatment of infected dogs with atovaquone and azithromycin. *Vet. Parasitol.*, 187, 23-27.

AUTHOR'S INDEX

- Alekseeva O.A. 243
Anusevičius K. 25, 33, 253
Atamanchuk A.R. 139
Baltas M. 28, 29
Basovets V.D. 183
Behdai A.O. 175
Behmetiuk S. I. 42
Belaeva Y.V. 300
Beresnevičius Z.J. 26
Berest H.H. 120
Bessarabov V.I. 18, 130, 132, 175, 176, 179, 275, 276, 280
Bevz N.Y. 336
Bevz O.V. 237
Bezuhla V.A. 190
Bibchenko I.Yu. 168
Bilous S.B. 80
Bisko N.A. 139
Bizani C. 28
Bobalo I.Yu. 265
Bohuslavskiy Ye.P. 41
Bohutska O.Ye. 247
Boiarskiy R.V. 213
Borshchov V.V. 38
Bovsunovska Yu.V. 82
Brankevych V. 125
Brychka S.Ya. 267, 274
Buchkevych I.R. 42, 110, 343
Buhaichuk R.Yu. 274
Byndas M.M. 80
Camilla Scoffone V. 28
Charka R.V. 265
Chemodurova N.Ye 74
Chervetsova V.H. 216, 254
Chopra S. 28
Chorna O.V. 207
Chornyi V.V. 212
Cojean S. 28
Degiacomi G. 28
Demchenko I.I. 207
Demchuk M.B. 118, 145
Dmytriv A.Z. 216, 254
Domarov A.P. 146
Domashovets A.O. 343
Dorka O. 44
Doroshenko T.F. 326
Dorovskykh A.V. 114
Dvinskykh N.V. 154
Dzyuba O.I. 300
Farat O.K. 39
Fedorenko V.O. 263
Fedorova O.V. 127, 143
Fedusevych O-M.V. 129
Fizer L.V. 36, 265
Garcia A. 34
Golcienė B. 32
Goy A.M. 41, 44, 151, 175, 176
Grigalevičiūtė R. 253
Gromyko O.M. 263
Gruodis S. 25
Grybaitė B. 25, 33, 34, 253
Gureyeva S.M. 44, 151
Hachkova H.Ya. 40
Haleha O.V. 67
Halkevych I.Yo. 178
Halstian A.H. 52, 267
Halytska I. Ye. 58
Hanhan H.V. 138
Havryliak V.V. 143, 147, 149, 162
Heorhiiants V.A. 82
Hnativ I.Ya. 73
Hoidyk M.V. 103, 129
Holota S.M. 129
Holovach V.V. 70
Holovko-Kamoshenkova O.M. 252
Holubchuk D.S. 255
Holubovska Ya.I. 86
Honchar Ya.O. 173
Horbach O.I. 88
Horishnii V.Ya. 129
Hroshovyi T.A. 145
Hrubnyk I.M. 65, 207
Hrynovets I.S. 57, 94, 96
Hubrii Z.V. 216
Hubytska I.I. 73
Hudz N.I. 74
Hutsko K.I. 116
Ihlitska S.I. 181
Ihnatsevych S.O. 38
Iliushchenko A.O. 179
Ishchenko O.V. 151, 163
Iskra R.Ya. 265
Iungin I.B. 227, 375
Ivanova D.I. 113
Izmerli E. 225
Jonuškienė I. 25, 27, 31, 33
Kachalova N.M. 114, 300
Kachan R.V. 45, 269, 270, 271, 272, 273, 278
Kachmar-Kos N.Ya. 126
Kalafat K.V. 275, 280
Kaminad A.M. 124
Kantminienė K. 26, 27, 31
Kapusterynska A. 28
Karabut I.O. 165
Karkhut A. 103
Karpenko O.V. 140
Karpiuk V.R. 137
Kashchenko O.V. 154
Kavaliauskas P. 34, 253
Kernosenko L.O. 300
Kharchenko A.Yu. 179
Kharytonenko H.I. 132
Khmelevska K.R. 197
Khokhlenkova N.V. 154
Khomenko A.I. 228, 350
Khomenko O.I. 228, 350
Khomiak S.V. 212
Khranovska N.V. 88
Kiiv D.I. 108
Kinash N.I. 38
Kiselyova K.E. 336
Kliuchyuk S.A. 239
Kobrina L.V. 156
Kolesnyk I.V. 194

Komarovska-Porokhnyavets O.Z. 36, 67, 105, 265,
 Konechna R.T. 73, 113, 137, 205
 Konechnyi Yu.T. 137
 Kopak N.A. 221
 Korniiivskyi Ya.H. 135
 Korocheva A.O. 209
 Korol N.L. 252
 Korotchenko Yu.A. 196
 Kostiuk V.G. 132
 Kostiuk O.O. 367
 Kostyrko O.O. 61, 63
 Kotovych O.V. 219
 Kovalenko S.I. 120
 Kovpak L.Yu. 228
 Kozlovska A.V. 149
 Koznyuk A.I. 55
 Krasnobaeva M.V. 61
 Kravchenko I.A. 126
 Krvavych A.S. 91, 214, 266
 Krychkovska A.M. 110, 228, 230, 260, 350, 361
 Kryshchik O.V. 68
 Kryvanych O.V. 237
 Kuchynska D.A. 163
 Kulakivska A. 205
 Kulyk V.B. 135, 201, 203
 Kupriichuk I.V. 132
 Kurinna L.I. 273
 Kurka M.S. 42, 86, 343
 Kuryliak A.Yu. 177
 Kut D.Zh. 105
 Kut M.M. 105
 Kutsenko S.A. 65
 Kuzmina G.I. 130, 132, 176
 Kyrychuk A.O. 106, 260
 Kysil A. I. 29
 Lesyk R.B. 103, 129
 Levchuk R.S. 127
 Li Cheng 45
 Li Yuxiu 46
 Liashenko V.V. 146
 Liashok I.O. 163
 Likhanov A.F. 114
 Lingling Tang 43
 Lisovyi V.M. 18, 130, 132, 175, 176, 179
 Liubas N.M. 265
 Lobur I.P. 239, 241
 Loiseau P. M. 28
 Lozhechnyk K.V. 94
 Lozynskyi A.V. 103, 129
 Lubenets V.I. 18, 28, 36, 53, 78, 97, 110, 140, 186, 250, 260, 265
 Lukyanova V. 44
 Lutsii O.O. 88
 Luzhetskyi A.M. 263
 Lysenko T.A. 55, 258
 Lytvynov H.S. 209, 255
 Lyubinskaya A.V. 300
 Lyzhniuk V.V. 18, 130, 132, 175, 179
 Maksymiuk O.P. 201
 Malanchuk N.V. 118
 Maloshtan L.M. 207
 Manskyi O.A. 138, 146
 Maraval V. 124
 Marchenko M.V. 247
 Mardelo V.V. 179
 Marintsova N.H. 125, 126
 Mariychuk R.T. 252
 Mazhoral Zh-P. 124
 Mickevičius V. 25, 30, 32, 33, 34, 253
 Minska A.A. 235
 Mironov O.L. 114, 300
 Mitina N.B. 153
 Mokrousova O.R. 227, 375
 Moldozhonova Yu.V. 139
 Monka N.Ya. 36, 53, 78, 225, 228, 260, 265, 350
 Mustafaieva K.I. 199
 Mykhailenko O.O. 336
 Mykhailiuk O.V. 35
 Mykosianchyk V.M. 176
 Mykytenko A.O. 188
 Mykytiuk S. 53
 Mylyanych A.O. 127
 Nahalievskaya M.R. 202
 Naing E. 34
 Nakonechnyi V.I. 125, 162
 Nastoiascha A.I. 192
 Nesterkina M.V. 126
 Nevidnyk-Pravda A.Y. 381
 Niiazova A.Yu. 65
 Nikitina O.O. 44, 46, 47, 100, 139, 165, 183, 190, 192, 199
 Nikolaichuk N.O. 131, 168
 Nykolyn Ya.V. 265
 Olkhovska A.B. 65
 Onysko M.Yu. 67, 105
 Opeida I. A. 313
 Ordynovych V.V. 96
 Oshytok D.V. 214
 Ostrenko V.O. 203
 Osypchuk L.I. 180
 Paliwoda D. 28
 Pankratov I.O. 232
 Pantiukha V.M. 148
 Paramonova V.M. 258
 Parashchyn Zh.D. 239, 241
 Pashchenko I.O. 130
 Pasmurtseva N.O. 300
 Pavliuk B.V. 145
 Pelts A.I. 76
 Perekhoda L.O. 237
 Petraitienė R. 253
 Petraitis V. 34, 253
 Petrina R.O. 86, 116, 143, 170
 Petrova L.Yu. 278
 Petryn T.S. 202
 Piniashko O.R. 137
 Plavan V.P. 163
 Podpletnia O.A. 120
 Pokotylo O.O. 217
 Polish N.V. 125, 126
 Polovkovych S. 103
 Poltoratskaya T.P. 300
 Popova M.E. 367
 Poshvyak O.B. 137
 Povidaichyk M.V. 67
 Povshedna I.O. 130

Prokharenko M.V. 272
 Prokopalo A.M. 140
 Pryvalko E.H. 148
 Puriy Kh.A. 57
 Raienko H.F. 276
 Razumeeva O.Ye. 77
 Reshetniak O.V. 140
 Riabov S.V. 156
 Rimas V. 27
 Roik O.M. 235
 Roman O.M. 129
 Rosalia Pasca Deborah
 Recchia M. 28
 Rudiuk V.V. 82
 Ryabovol M. 44
 Sakovsky M. 44
 Saliy O.O. 367
 Samchenko K.Yu. 300
 Samchenko Yu.M. 300
 Sapijanskaitė-Banevič B. 25,
 33, 34, 253
 Satunovskiy D.V. 153
 Semenchuk Yu.M. 224
 Šermukšnytė A. 26
 Seroki M. 125
 Shakh Yu. 53
 Shapovalova A.A. 58
 Shcheglova N.S. 140
 Shevchenko O.D. 68
 Shologon V.I. 280
 Shostak T.A. 76
 Shtompel V.I. 156
 Shuaijie Ding 43
 Shulha Ya.I. 124
 Shved O.V. 216
 Shydlovska O.A. 88
 Sichkar A.A. 138, 146
 Sikharulidze A.S. 135
 Silenko O.S. 273
 Siryk L.O. 300
 Skachkova O.V. 88
 Slipchenko H.D. 77
 Slivka M.V. 252
 Smirnova O.V. 290
 Smishko R.O. 175
 Sobolieva K.Ye. 272
 Sokolova K.V. 120
 Sokolovskiy V.A. 326
 Špiliauskas V. 33
 Stadnytska N.Ye. 38, 78,
 106, 224, 250
 Stanhrit A.A. 225
 Stankevičienė R. 31
 Stasevych M.V. 219, 243
 Stoika R.S. 172
 Stoma N.I. 131
 Strashnyi V.V. 179
 Strelnikov L.S. 65
 Strilets O.P. 65
 Sudakevych A.A. 273
 Svitylko I.M. 84
 Svynchenko V. 44
 Sybirna N.O. 40, 202
 Sych I.A. 237
 Sych I.V. 237
 Sydoriak O.I. 161
 Sydoriak T.I. 254
 Synelnikov S.I. 156
 Taran D.S. 132, 176
 Taran N.A. 280
 Tarasenko H.V. 235
 Tistechok S.I. 263
 Tkachenko Yu.M. 201
 Tolkunov A.S. 290
 Tolkunov S.V. 290
 Tolkunov V.S. 290
 Trokhymchuk V.V. 232
 Tumosienė I. 26, 27, 31
 Turchyn O.S. 267
 Tymoshchuk O.B. 173, 177,
 194, 196, 197
 Udovytskyi V.V. 175
 Ushakova G.O. 381
 Ushkalova O.M. 110
 Vaickelionienė R. 25, 33, 253
 Vainauskas V. 30
 Vakhitov R. A. 275, 276, 280
 Vakhitova L.M. 275, 276,
 280
 Valvonytė A. 31
 Varenichenko S.A. 39
 Vasylyuk S.V. 53, 108, 221,
 225
 Vasylyk Yu.R. 78, 250
 Velykyi D.L. 207
 Venhreniuk A.V. 201
 Venhryn N.M. 110, 230, 361
 Verdier L. 28
 Voitenko Z.V. 29, 124
 Volkova L.K. 313
 Volkova T.M. 201
 Voskoboinik O.Yu. 120
 Vyshnevskaya L.I. 336
 Xiang Liu 43
 Xiao-Qian Chen 52
 Yakovleva L.V. 207
 Yancai Wang 43
 Yangyang Liu 43
 Yanvarov Ye. B. 147
 Yaremenko V.V. 151
 Yaremkevych O.S. 186
 Yaroshynskiy K.V. 63
 Yatskova Ye. A. 91
 Yatsuta I.V. 278
 Yegorova T.V. 29
 Yehorova O.V. 201
 Yerokhin V.A. 97
 Yudina Yu.V. 207
 Yushyn I.M. 129
 Yuzkiv S.L. 170
 Zahorodnia D.S. 170
 Zaiarniuk N.L. 161, 213, 230,
 361
 Zakomoldina A.I. 272
 Zaretska A.O. 266
 Zghonnik T.O. 183
 Zhurakhivska L.R. 126
 Zhuromskiy Ye.O. 70
 Zimin Song 43
 Zimina L.Yu. 100
 Zvarych V.I. 243

Scientific publication

CHEMICAL AND BIOPHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES

Collection of scientific papers

Edited by

V. Bessarabov, Doctor of Technical Sciences, Professor
and

V. Lubenets, Doctor of Chemical Sciences, Professor

Technical editors V. Lisovyi, V. Lyzhniuk

Signed for printing on December 29, 2023. Format 60x84 1/16.

Conditional printed sheets 22.5.

Nordic Sci Publisher™, Tallinn, Estonia.

NORDIC INSTITUTE OF TECHNOLOGY OÜ

Harju maakond, Tallinn, Kesklinna linnaosa, Narva mnt 7-652, 10117

Chemical and Biopharmaceutical Technologies

Collection of scientific papers

by general ed. V. Bessarabov,
V. Lubenets

The collection of scientific works 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. The collection contains abstracts of reports and research articles that were presented as part of the VI International Scientific and Practical Conference "KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity" (November 16-18, 2023, Kyiv, Lviv). This collection of scientific works is the direct successor of the collection of scientific works "PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY, PHARMACOLOGY AND PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES", which was published annually from 2017 to 2021.

Tallinn
Nordic Sci Publisher
2023



ISBN 978-9916-4-2232-8 (pdf)

