

# Фітотерапія Часопис

## Науково-практичне фахове видання

### Голова редакційної ради

- Гарник Т. П., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)

### Редакційна рада

- Абрамов С. В., канд. мед. наук, доцент (м. Дніпро)
- Андріюк Л. В., д-р мед. наук, проф. (м. Львів)
- Білай І. М., д-р медичних наук, проф. (м. Запоріжжя)
- Волошин О. І., д-р мед. наук, проф. (м. Чернівці)
- Глоба О. П., д-р пед. наук, доцент (м. Київ)
- Горова Е. В., канд. мед. наук, доцент (м. Київ)
- Дарзулі Н. П., канд. фарм. наук (м. Тернопіль)
- Добровольська Н. А., д-р псих. наук, доцент (м. Київ)  
(заступник головного редактора)
- Колосова І. І., канд. біол. наук (м. Дніпро)
- Кравченко В. М., д-р біол. наук, проф. (м. Харків)
- Лоскутова І. В., д-р медичних наук, проф. (м. Кропивницький)
- Маїульскітє Sonata, д-р медицини, проф. (м. Клайпеда, Литва)
- Островська С. С., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Сепідех Парчамі Газае, канд. біол. наук (м. Київ-Іран)
- Радиш Я. Ф., д-р наук з держ. упр., канд. мед. наук, проф. (м. Київ)
- Соколовський С. І., канд. мед. наук, доцент (м. Дніпро)
- Хворост О. П., д-р фарм. наук (м. Харків)
- Шусть В. В., канд. пед. наук, доцент (м. Київ)  
(відповідальний секретар)

Електронна сторінка журналу –  
[phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua](http://phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua)

### Головний редактор

- Горчакова Н. О., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)

### Редакційна колегія

- Байбаков В. М., д-р мед. наук, проф. (м. Дніпро)  
(заступник головного редактора)
- Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, проф. (м. Запоріжжя)  
(науковий редактор)
- Боднар О. І., д-р біол. наук, доцент (м. Тернопіль)
- Бурда Н. Є., д-р фарм. наук, доцент (м. Харків)  
(заступник наукового редактора)
- Весельський С. П., д-р біол. наук, с. н. с. (м. Київ)
- Віргінія Кукула-Кох, проф. (Польща)
- Галкін О. Ю., д-р біол. наук, проф. (м. Київ)
- Гарасв Е., д-р фарм. наук, проф. (Азербайджан)
- Гладишев В. В., д-р фарм. наук, проф. (м. Запоріжжя)
- Григоренко Л. В., д-р мед. наук, доцент (м. Дніпро)
- Дроздова А. О., д-р фарм. наук, проф. (м. Київ)
- Дуда Жанна, д-р наук, проф. (Мексика)
- Копчак О. О., д-р мед. наук, старший дослідник (м. Київ)
- Костильола Вінченцо, (Vincenzo Costigliola),  
д-р медицини (Бельгія)
- Кузнєцова В. Ю., д-р фарм. наук, доцент (м. Харків)
- Кучменко О. Б., д-р біол. наук, проф. (м. Ніжин, Чернігівська обл.)
- Кириченко А. Г., MD, PD, проф. (м. Дніпро)
- Марчишин С. М., д-р фарм. наук, проф. (м. Тернопіль)
- Мінарченко В. М., д-р біол. наук, проф. (м. Київ)
- Марушко Ю. В., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Москевіцієнє Daiva, д-р медицини, проф. (м. Клайпеда, Литва)
- Ніженковська І. В., д-р мед. наук, проф. (м. Київ)
- Попова Н. В., д-р фарм. наук, проф. (м. Харків)
- Пузиренко Андрій, MD, PhD (Вісконсін, США)
- Разумний Р. В., д-р мед. наук, проф. (м. Дніпро)
- Рибак В. А., д-р біол. наук, доцент (м. Харків)
- Тітов Г. І., MD, PhD, проф. (м. Дніпро)  
(заступник головного редактора)
- Угіс Клетнієкс, Dr.MBA (Латвія)
- Шаторна В. Ф., д-р біол. наук, проф. (м. Дніпро)
- Шумна Т. Є., MD, PD, проф. (м. Дніпро)



Видавничий дім  
«Гельветика»  
2023

© Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, 2023  
© Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, 2023  
© Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», 2023

# Phytotherapy Journal

Scientific-practical professional periodical

## Head of the Editorial Council

- **Harnyk T. P.**, DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

## Editorial Council

- **Abramov S. V.**, PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- **Andriiuk L. V.**, DSc (Medicine), Prof. (Lviv)
- **Bilai I. M.**, DSc (Medicine), Prof. (Zaporizhzhia)
- **Voloshyn O. I.**, DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
- **Hloba O. P.**, DSc (Pedagogy), Associate Professor (Kyiv)
- **Horova E. V.**, PhD (Medicine), Associate Professor (Kyiv)
- **Darzuli N. P.**, PhD (Pharmacy) (Ternopil)
- **Dobrovol'ska N. A.**, DSc (Psychology), Associate Professor (Kyiv) (*Deputy Editor*)
- **Kolosova I. I.**, PhD (Biology) (Dnipro)
- **Kravchenko V. M.**, DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- **Loskutova I. V.**, DSc (Medicine), Prof. (Kropyvnytskyi)
- **Mačiulskytė Sonata**, MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
- **Ostrovska S. S.**, DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- **Sepidekh Parchami Hazae**, PhD (Biology) (Kyiv-Iran)
- **Radysh Ya. F.**, DSc (Public Administration), PhD (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **Sokolovskiy S. I.**, PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- **Khvorost O. P.**, DSc (Pharmacy) (Kharkiv)
- **Shust V. V.**, PhD (Pedagogy), Associate Professor (Kyiv) (*executive secretary*)

## Chief Editor

- **Horchakova N. O.**, DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

## Editorial Board

- **Baibakov V. M.**, DSc (Medicine), Prof. (Dnipro) (*Deputy Chief Editor*)
- **Bielenichev I. F.**, DSc (Biology), Prof. (Zaporizhzhia) (*Science Editor*)
- **Bodnar O. I.**, DSc (Biology), Associate Professor (Ternopil)
- **Burda N. Ye.**, DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv) (*Deputy Science Editor*)
- **Veselskyi S. P.**, DSc (Biology), Senior Research Associate (Kyiv)
- **Wirginia Kukula-Koch**, Prof. (Poland)
- **Halkin O. Yu.**, DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
- **Garayev E.**, DSc (Pharmacy), Prof. (Azerbaijan)
- **Hladysh V. V.**, DSc (Pharmacy), Prof. (Zaporizhzhia)
- **Hryhorenko L. V.**, DSc (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- **Drozdova A. O.**, DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
- **Duda Zhanna**, DSc, Prof. (México)
- **Kopchak O. O.**, DSc (Medicine), Senior Researcher (Kyiv)
- **Vincenzo Costigliola**, MUDr. (Belgium)
- **Kuznietsova V. Yu.**, DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)
- **Kuchmenko O. B.**, DSc (Biology), Prof. (Nizhyn, Chernihiv region)
- **Kyrychenko A. H.**, MD, PD, Prof. (Dnipro)
- **Marchyshyn S. M.**, DSc (Pharmacy), Prof. (Ternopil)
- **Minarchenko V. M.**, DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
- **Maryshko Yu. V.**, DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **Mockevičienė Daiva**, MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
- **Nizhenkovska I. V.**, DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- **Popova N. V.**, DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)
- **Puzyrenko Andrii**, MD, PhD (Wisconsin, USA)
- **Razumnyi R. V.**, DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
- **Rybak V. A.**, DSc (Biology), Associate Professor (Kharkiv)
- **Titov H. I.**, MD, PhD, Prof. (Dnipro) (*Deputy Chief Editor*)
- **Ugis Kletnieks**, Dr.MBA (Lithuania)
- **Shatorna V. F.**, DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- **Shumna T. Ye.**, MD, PD, Prof. (Dnipro)

Web-site of the journal –  
phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua



Publishing House  
"Helvetica"  
2023

© V.I. Vernadsky Taurida National University, 2023  
© Dnipropetrovsk Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine, 2023  
© NGO "Ukrainian Association for Non-traditional Medicine", 2023

## ЗМІСТ / CONTENTS

### МЕДИЦИНА MEDICINE

**Nadezhda GORCHAKOVA, Igor BELENICHEV, Valeriia HNATIUK, Sergij OLIYNYK, Oleh KUCHKOVSKYI, Juliana MOSHKIVSKA, Eduard DOROSHENKO**  
Genetic doping: realities, perspectives of application in sports and bioethical aspects .....5

**Надія ГОРЧАКОВА, Ігор БЕЛЕНІЧЕВ, Валерія ГНАТЮК, Сергій ОЛІЙНИК, Олег КУЧКОВСЬКИЙ, Юліана МОШКІВСЬКА, Едуард ДОРОШЕНКО**  
Генетичний допінг: реалії, перспективи застосування у спорті та біоетичні аспекти .....17

**Юрій МАРУШКО, Тетяна ГИЦАК, Ольга ХОМИЧ**  
Клінічна ефективність бронхіпрет-сиропу в терапії гострого бронхіту у дітей дошкільного віку .....29

**Sepideh PARCHAMI, Tetyana HARNYK, Ella GOROVA, Petro SEREDA, Kateryna MARCHENKO-TOLSTA, Murtaza HAMEED**  
Role of phytochemicals treatments in managing rheumatoid arthritis (review article).....37

**Владислав ВЕЛИЧКО**  
Біохімічна діагностика неалкогольного стеатогепатиту у хворих на холецистит і панкреатит .....44

**Юрій ФІЛІППОВ, Наталія ЄВТУШЕНКО**  
Алкогольна хвороба печінки .....49

**Юрій ФІЛІППОВ, Тамара ЄВТУШЕНКО**  
Рак підшлункової залози.  
Клінічні спостереження протягом 60 років .....54

### МЕДИЦИНА MEDICINE

**Nadezhda GORCHAKOVA, Igor BELENICHEV, Valeriia HNATIUK, Sergij OLIYNYK, Oleh KUCHKOVSKYI, Juliana MOSHKIVSKA, Eduard DOROSHENKO**  
Genetic doping: realities, perspectives of application in sports and bioethical aspects .....5

**Nadezhda GORCHAKOVA, Igor BELENICHEV, Valeriia HNATIUK, Sergij OLIYNYK, Oleh KUCHKOVSKYI, Juliana MOSHKIVSKA, Eduard DOROSHENKO**  
Genetic doping: realities, perspectives of application in sports and bioethical aspects .....17

**Yurii MARUSHKO, Tatiana HYSCHAK, Olha KHOMYCH**  
Clinical effectiveness of bronchipret syrup in the treatment of acute bronchitis in preschool children .... 29

**Sepideh PARCHAMI, Tetyana HARNYK, Ella GOROVA, Petro SEREDA, Kateryna MARCHENKO-TOLSTA, Murtaza HAMEED**  
Role of phytochemicals treatments in managing rheumatoid arthritis (review article).....37

**Vladyslav VELYCHKO**  
Biochemical diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with cholecystitis and pancreatitis.....44

**Yurii PHILIPPOV, Nataliya YEVTUSHENKO**  
Alcohol-related liver disease.....49

**Yurii PHILIPPOV, Tamara YEVTUSHENKO**  
Cancer of the pancreas. Clinical observations for 60 years .....54

### ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ. ДИСКУСІЇ PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY. DISCUSSIONS

**Vitalii GUBENKO, Alla TKALINA, Olga KOVALOVA, Hryhorii TARAN, Andriy FEDOSENKO, Anatolii VASYLKOVA, Sergii SOVGIRA, Natalia SLOBODYANYUK, Dmytro LITVINENKO**  
Мультидисциплінарна реабілітація пацієнтів із болем у попереку .....59

**Тимофій ШИТИКОВ**  
«Мілітарі-фітнес» або превентивна тактична фізична реабілітація військових ЗСУ .....67

### ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ. ЕРГОТЕРАПІЯ. ДИСКУСІЇ PHISICAL THERAPY. ERGOTHERAPY. DISCUSSIONS

**Vitalii GUBENKO, Alla TKALINA, Olga KOVALOVA, Hryhorii TARAN, Andriy FEDOSENKO, Anatolii VASYLKOVA, Serhii SOVGIRA, Natalia SLOBODYANYUK, Dmytro LYTVYNENKO**  
A multidisciplinary approach in the rehabilitation of patients with low back pain.....59

**Timofiy SHYTIKOV**  
“Military fitness”, or preventive tactical physical rehabilitation of the Armed Forces of Ukraine .....67

### БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ BIOLOGY. PHARMACY

**Iryna VLASENKO, Boris MANKOVSKYY, Olha MONASHNENKO**  
Analysis of medications for symptomatic treatment of the painful diabetic polyneuropathy in Ukraine.....71

### БІОЛОГІЯ. ФАРМАЦІЯ BIOLOGY. PHARMACY

**Iryna VLASENKO, Boris MANKOVSKYY, Olha MONASHNENKO**  
Analysis of medications for symptomatic treatment of the painful diabetic polyneuropathy in Ukraine.....71

## ЗМІСТ / CONTENTS

Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO,  
Sergii KOLISNYK, Oksana TKACHENKO,  
Elshan AKHMEDOV, Svitlana POLUAIN,  
Tatiana KOSTINA, Olena KOLISNYK

Study of qualitative composition and quantitative  
content of free organic acids in lingberry leaves .....77

Olena KONOVALOVA, Iryna HURTOVENKO,  
Tamara SHURAEVA

Identification of the main compounds of *Agastache  
foeniculum* essential oil by TLC and chemotype  
express-determination.....83

Андрій ПОПИК, Катерина СКРЕБЦОВА,  
Вікторія КИСЛИЧЕНКО

Дослідження елементного складу сировини  
фікуса каучуконосного (*Ficus elastica*) .....87

Вікторія ТАРАСЕНКО, Наталія КОЗИКО,  
Олена КУЧМІСТОВА, Тетяна ПРИХОДЬКО,  
Оксана СЕЛІВАНОВА

Технологічні аспекти створення крему  
на емульсійній основі для лікування обморожень ....91

Ірина ДАВИДОВА, Олена РУБАН,  
Галина СЛІПЧЕНКО, Інна КОВАЛЕВСЬКА

Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних  
показників l-триптофану, гліцину та сухого екстракту  
півонії при розробці таблеток сублінгвальних .....100

Світлана МАРЧИШИН, Ірина ДУЮН,  
Ірина ДАХИМ

Анатомічне дослідження сировини  
*Achillea Collina* J. Becker ex Reichenb .....107

Oleksandr MASLOV, Mykola KOMISARENKO,  
Sergii KOLISNYK, Oksana TKACHENKO,  
Elshan AKHMEDOV, Svitlana POLUAIN,  
Tatiana KOSTINA, Olena KOLISNYK

Study of qualitative composition and quantitative  
content of free organic acids in lingberry leaves .....77

Olena KONOVALOVA, Iryna HURTOVENKO,  
Tamara SHURAEVA

Identification of the main compounds of *Agastache  
foeniculum* essential oil by TLC and chemotype  
express-determination.....83

Andrii POPYK, Kateryna SKREBTSOVA,  
Viktoriia KYSLYCHENKO

Study of elemental composition of raw material  
of ficus elasticus (*Ficus elastica*).....87

Viktoriia TARASENKO, Natalia KOZYKO,  
Olena KUCHMISTOVA, Tetiana PRYKHODKO,  
Oksana SELIVANOVA

Technological aspects of creating an emulsion-based  
cream for the treatment of frostbite .....91

Iryna DAVYDOVA, Olena RUBAN,  
Halyna SLIPCHENKO, Inna KOVALEVSKA

Research of physicochemical and pharmacotechnological  
parameters of l-tryptophan, glycine and dry peony  
extract in the development of sublingual tablets.....100

Svitlana MARCHYSHYN, Iryna DUYUN,  
Iryna DAKHYM

Anatomical study of *Achillea collina* J. Becker  
ex Reichenb .....107

### НАУКОВІ ЗІБРАННЯ SCIENTIFIC CONFERENCES

INFORMATION LETTER Scientific and practical  
conference with international participation, involving  
young scientists, students, dedicated to the  
160th anniversary of the birth of Academician  
V.I. Vernadsky "The place and role of man in nature"  
according to V.I. Vernadsky (англ.).....114

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ Науково-практичної  
конференції з міжнародною участю, залученням  
молодих вчених, студентів, яка приурочена  
160-річчю від дня народження академіка  
В.І. Вернадського «Місце і роль людини у природі»  
за В.І. Вернадським (укр.).....119

### ЮВІЛЯРИ ANNIVERSARY

До 80-річчя від народження професора  
Олександра Івановича Волошина.....124  
Привітання Т.П. Гарник.....126  
Привітання Н.А. Добровольської.....128

### НАУКОВІ ЗІБРАННЯ SCIENTIFIC CONFERENCES

INFORMATION LETTER Scientific and practical  
conference with international participation, involving  
young scientists, students, dedicated to the  
160th anniversary of the birth of Academician  
V.I. Vernadsky "The place and role of man in nature"  
according to V.I. Vernadsky (in English).....114

INFORMATION LETTER Scientific and practical  
conference with international participation, involving  
young scientists, students, dedicated  
to the 160th anniversary of the birth of Academician  
V.I. Vernadsky "The place and role of man in nature"  
according to V.I. Vernadsky (in Ukrainian) .....119

### ЮВІЛЯРИ ANNIVERSARY

Devoted to the 80th anniversary of the birth  
of professor Oleksandr Ivanovych Voloshyn.....124  
Greetings to T.P. Harnyk.....126  
Greetings to N.A. Dobrovolska.....128

UDC 796.966:77.29.64

**Nadezhda GORCHAKOVA**

*Dr. able of Medicine, Full Professor, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-7240-5862

**Igor BELENICHEV**

*Dr. able of Medicine, Full Professor, Head at the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0003-1273-5314

**Scopus Author ID:** 6508296867

**Valeriia HNATIUK**

*Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, prospect Peremogy, 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-5764-3600

**Scopus Author ID:** 57193661449

**Sergij OLIYNYK**

*MD, PhD, Dr. Sci, Full Professor, Research professor of Ewha Womans University Medical Center (EUMC), Seoul, Republic of Korea (sportmed1969@gmail.com)*

**Oleh KUCHKOVSKIY**

*PhD in Biology, Senior lecturer, Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (olegk181@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-0548-0029

**Juliana MOSHKIVSKA**

*Teacher, Communal institution “Zaporizhzhia Medical Professional College” of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia, Ukraine*

**Eduard DOROSHENKO**

*D. Sci. in Physical Education and Sport, Head of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (doroe@ukr.net)*

**ORCID:** 0000-0001-7642-531x

**DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-5**

**To cite this article:** Gorchakova N., Belenichev I., Hnatiuk V., Oliynyk S., Kuchkovskiy O., Moshkivska Ju., Doroshenko E. (2023). Henetychni dopinh: realii, perspektyvy zastosuvannya u sporti ta bioetychni aspekty [Genetic doping: realities, perspectives of application in sports and bioethical aspects]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 5–16, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-5

**GENETIC DOPING: REALITIES, PERSPECTIVES OF APPLICATION  
IN SPORTS AND BIOETHICAL ASPECTS**

*The authors of the article, based on their own research, as well as taking into account the numerical results of other scientists, set out modern ideas about the use of gene doping in sports. In recent years, significant progress has been made in the use of gene therapy for the treatment of patients. However, some new substances can be used as gene doping in athletes. This provides greater physical endurance, the rapid growth of muscle mass, etc. It has been proven that such manipulations of genetic material and/or the introduction of recombinant proteins may be associated with health risks. In particular, great concern is caused by the potential impact of these substances on the human cardiovascular system, which can lead to catastrophic consequences, such as myocardial infarction. New developments by scientists have led to the appearance of tools, which directly affect the key links of success in sports – energy supply mechanisms and the quality and duration of effective muscle contraction. A potential benefit of genetic modification in sports is*

*the elimination or significant reduction of gender discrimination in sports. Although discrimination is likely to be an ongoing ethical problem, it is interesting that genetic manipulation may be a step toward finding a solution. The main argument in favor of genetic technology and its potential impact on gender discrimination in sports is that people whose genes are designed for athletic advantage can compete and be judged solely on athletic performance, thereby making gender a non-factor. Although research is currently limited and inconclusive, there is a tentative consensus that genetically modified athletes will have some advantage over non-genetically engineered athletes. In elite sports, this advantage, even if it is very small, can be decisive in close competition. Medical specialists from the WADA Anti-Doping Commission consider it their duty to warn athletes, coaches, and doctors about the serious danger associated with taking these substances. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly.*

***Aim.** The purpose of this study is to provide an up-to-date semantic analysis of our own results and literature data on the biomedical and bioethical aspects of genetic doping and the prospects for its use in sports.*

***Key words:** sports pharmacology, genetic doping, types of gene modifications, pharmacological agents, pharmacological targets, bioethics.*

### **Надія ГОРЧАКОВА**

*доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-7240-5862

### **Ігор БЕЛЕНІЧЕВ**

*доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0003-1273-5314

**SCOPUS ID:** 6508296867

### **Валерія ГНАТЮК**

*доктор медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, 03057, м. Київ, Україна (gvalery.nice@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-5764-3600

**SCOPUS ID:** 57193661449

### **Сергій ОЛІЙНИК**

*доктор медичних наук, професор, Медичний центр університету Ewha Womans, м. Сеул, Республіка Корея (sportmed1969@gmail.com)*

### **Олег КУЧКОВСЬКИЙ**

*кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (olegk181@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-0548-0029

### **Юліана МОШКІВСЬКА**

*викладач, Комунальний заклад «Запорізький медичний фаховий коледж» Запорізької обласної ради (moshkovska666@gmail.com)*

### **Едуард ДОРОШЕНКО**

*доктор фізичного виховання та спорту, професор, завідувач кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (doroe@ukr.net)*

**ORCID:** 0000-0001-7642-531X

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-5

**Бібліографічний опис статті:** Горчакова Н., Беленічев І., Гнатюк В., Олійник С., Кучковський О., Мошківська Ю., Дорошенко Е. (2023). Генетичний допінг: реалії, перспективи застосування у спорті та біоетичні аспекти. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 5–16, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-5

## ГЕНЕТИЧНИЙ ДОПІНГ: РЕАЛІЇ, ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У СПОРТІ ТА БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ

*Автори статті на підставі власних досліджень, а також з огляду на численні результати інших науковців виклали сучасні уявлення про використання генетичного допінгу у спорті. Останніми роками було досягнуто значного прогресу у використанні генної терапії для лікування хворих. Однак деякі нові речовини можуть використовуватись як генний допінг у спортсменів. Це надає більшій фізичній витривалості, швидкого зростання м'язової маси тощо. Доведено, що подібні маніпуляції з генетичним матеріалом та/або введення рекомбінантних білків можуть бути пов'язані з ризиком для здоров'я. Зокрема, велике занепокоєння викликає потенційний вплив цих речовин на серцево-судинну систему людини, що може призвести до катастрофічних наслідків, таких як інфаркт міокарда. Нові розробки вчених призвели до появи засобів, які безпосередньо впливають на ключові ланки успіху у спорті – механізми енергозабезпечення та якості і тривалість ефективного м'язового скорочення. Потенційною перевагою генетичної модифікації у спорті є усунення чи значне зниження гендерної дискримінації у спорті. Хоча дискримінація, найімовірніше, буде постійною етичною проблемою, цікаво, що генетичні маніпуляції можуть стати кроком до пошуку рішення. Головний аргумент на користь генетичних технологій та їхнього потенційного впливу на дискримінацію за ознакою статі у спорті полягає в тому, що люди, чий гени створені для спортивної переваги, можуть змагатися та оцінюватись лише за спортивними результатами, тим самим роблячи гендер не фактором. Хоча дослідження нині обмежені та непереконливі, є попередній консенсус щодо того, що генетично модифіковані спортсмени матимуть певну перевагу перед тими, хто не є продуктом генетичних технологій. В елітному спорті ця перевага, навіть якщо вона дуже маленька, може мати вирішальне значення в тісному змаганні. Фахівці-медики з Антидопінгової комісії ВАДА вважають за свій обов'язок попередити спортсменів, тренерів, лікарів про серйозну небезпеку, пов'язану з прийманням цих речовин. Нехай нікого не обманює легковажна реклама та штучний ажіотаж навколо цих допінгів. Вони смертельно небезпечні.*

*Мета дослідження полягає в тому, щоб зробити актуальний семантичний аналіз власних результатів та даних літератури з медико-біологічних та біоетичних аспектів генетичного допінгу та перспектив його використання у спорті.*

***Ключові слова:** спортивна фармакологія, генетичний допінг, типи генних модифікацій, фармакологічні агенти, фармакологічні мішені, біоетика.*

**Relevance.** Over the past few years, significant progress has been made in mapping the human genome. In this connection, more and more attempts are being made to use gene therapy in the treatment of patients (García-Nieto et al., 2019, p. 186). The goal of gene therapy is to replace defective genes *in vivo* and/or to stimulate the long-term endogenous synthesis of a deficient protein (Cantelmo et al., 2019, pp. 1093–1101). *In vitro* studies have shown that factors that enhance the expression of human recombinant proteins such as insulin (INS), growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and erythropoietin (EPO) may have therapeutic applications (Burke, 2019, pp. 156–165). Unfortunately, genetic methods developed for therapeutic purposes are increasingly being used in competitive sports (Brown, 2019, pp. 258–280). Some new substances (for example, anti-myostatin antibodies or nystatin blockers) can be used for gene doping in athletes. The use of these substances can cause an increase in body weight and muscle mass, as well as a significant improvement in muscle strength (Champer et al., 2020, pp. 24377–24383). Although it has been proven that uncontrolled manipulation of genetic material and/or the introduction of recombinant proteins may be associated with health risks, athletes are increasingly turning to prohibited gene doping (Lea & Niakan, 2019, pp. 1479–1489). At the same time, anti-doping research is being conducted in many laboratories around the world to try to develop and improve new methods of detecting gene doping in sports (Niemann, 2021, p. 2549).

**Methods and methodology.** Research methods – bibliosemantic, analytical, logical, and generalization methods. We explored the bibliographic database of life science and biomedical information MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), the Web of Science, and Cochrane Central to search for English publications satisfying the keywords of this study. All authors independently selected articles, evaluated the quality of the data, presentation, and interpretation correspondence to the main idea of the study, and constructed the final list of references.

**Scientific novelty.** We for the first time carried out a semantic analysis of modern patent literature sources, as well as our own results, as a result of which promising pharmacological targets of various types of gene modification were identified. Materials on modern pharmacological agents are also summarized, the use of which contributes through the regulation of gene expression to increase the body's endurance.

**Results of semantic analysis and its discussion.** Thanks to the World Anti-Doping Agency (WADA) and other sports organizations, there is hope for real protection of athletes from the adverse health consequences of gene doping, which gives a chance to support the idea of fair play in sports (Kolliari-Turner et al., 2021, pp. 2221–2229). Two types of gene modification are discussed in the literature: somatic therapy and germline therapy. Modification of somatic genes is associated with the treatment or alteration of gene cells in adults. The modifications that occur as a result of this type of

gene therapy are limited to the individual and cannot be inherited by any future offspring (Kleiderman et al., 2019, pp. 508–513). An example of somatic gene therapy that violates WADA policy is modifying a cell to make it regularly produce more testosterone than it would naturally. The second type of gene modification is more controversial and is known as germline therapy (Read et al., 2020, p. 100175). The biggest reason for disagreement is that this type of modification is done before birth, and all manipulations with germline therapy become hereditary. The main function of germline modification is to counteract genetic disorders or hereditary diseases. For example, if there is a family history of heart disease, germline therapy can be used to change the genome of an unborn person. In this way, the risk of heart complications in later life can be reduced or even prevented. Somatic gene modification is a process that can only be used on existing humans. There have been reports that two substances have been discovered that can significantly increase muscle strength and endurance. One of these compounds has demonstrated the ability to improve physical performance in animals even in the absence of exercise. It was also possible to increase endurance in animals by introducing a modified version of the nuclear cell receptor PPAR- $\delta$  (PPAR-delta) gene into their genome, which regulates metabolic processes in cells (Lamas Bervejillo & Ferreira, 2019, pp. 39–57). Through a lengthy search, scientists only partially identified a chemical compound called GW 1516. Mice that received it did not show any extraordinary abilities without training, but after starting physical exercises, their strength and endurance increased much faster than in normal mice after the same loads. GW 1516 was discovered in the process of studying the mechanisms of the effect of new generation antidiabetic drugs on glycogen synthesis and glucose utilization (earlier the name GW 1516– GSK 516 – may well indicate the connection of the substance being studied with the action of the enzyme glycogen synthase kinase – GSK, which plays an important role in carbohydrate metabolism).

GW 1516 and AICAR rearrange the work of genes in the human body (Choi et al., 2019, pp. 633–638). Mice treated with these drugs ran 60–70% longer and farther than their normal counterparts. These substances affect the genes of muscle cells, and experiments on animals have shown that they supposedly significantly increase the body's endurance, many times surpassing in their effect all available “traditional” doping (Saha et al., 2021, pp. 195–204). Scientists are extremely concerned about the fact that the advertised magical properties of these drugs will lead to their rapid spread in the sports world. At the same

time, there were not enough studies on the effects of drugs on the human body. In particular, great concern is caused by the potential impact of these substances on the human cardiovascular system, which can lead to catastrophic consequences, such as myocardial infarction. Medical specialists from the VFLA Anti-Doping Commission consider it their duty to warn athletes, coaches, and doctors about the serious danger associated with taking these substances. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly (Lin et al., 2021, pp. 2206–2222).

When AICAR and GW 1516 appeared in the scientific literature, the media called them “charge pills”. In the most generalized form, the mechanism of their action is related to the influence on energy production processes. In particular, new substances increase the formation and subsequent oxidation of fats (lipids), which serve as one of the important sources of energy during physical exertion, and increase the speed of blood flow, which ensures the stable transport of lipids to the places of their metabolism. In addition, both AICAR and GW 1516 are associated with the processes of carbohydrate metabolism – the main energy substance during prolonged physical exertion (Belenichev, et al, 2022, pp. 145–157). It is known that muscle fibers are mainly divided into 2 types. “Slow”, but type I endurance fibers require a good supply of oxygen and glucose and contain many mitochondria. “Fast” fibers of type II “get tired” quickly, but can work for a long time in anaerobic conditions, receiving energy due to the breakdown of glycogen (Plotkin et al, 2021, p. 127). There are fibers of both types in any muscle, but there are more “slow” fibers in the muscles of the trunk, which perform mainly static loads, and “fast” fibers adapted to dynamic loads in the limbs. The tendency to obesity and type 2 diabetes is associated with a decrease in the muscles of “slow” fibers, and scientists from two Californian and one Seoul university under the leadership of R. Evans, in search of a way to fight obesity, created a “marathon mouse” (Trommelen et al., 2019, pp. 185–197).

The biochemical mechanisms of the transformation of muscle fibers from one type to another under the influence of training were discovered quite recently (Adewumi et al., 2019, pp. 147–155). In particular, the signaling protein PGC-1- $\alpha$ , one of the transcription cofactors of the  $\beta$ - (or, as it is more often called,  $\gamma$ -) receptor coactivator of the peroxisome proliferation activator, plays a major role in this transformation (Kytikova et al., 2020, pp. 1–18). PGC is involved in the process of proliferation (growth and division) of mitochondria by activating another protein, PPAR $\delta$  – the receptor for the peroxisome proliferation activator. The “delta variant”



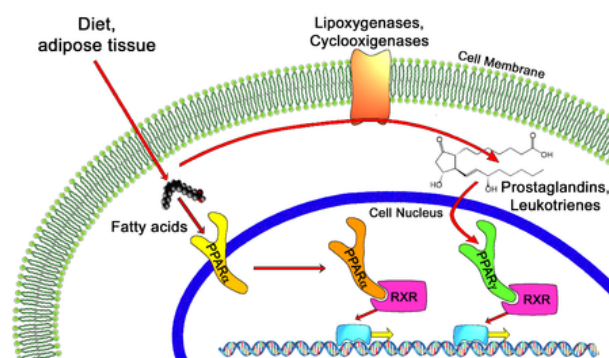
was chosen because other isoforms of the same protein are much less effective in the process of converting muscle fibers:  $\alpha$ - by 10 times, and  $\gamma$  by 50 times. To test how PPAR- $\delta$  will affect metabolism, scientists introduced its modified gene into mouse embryos, connected to the promoter (part of the gene that gives the command for its reading) of human actin – a protein that, together with myosin, ensures muscle contraction (Mirza et al, 2019, pp. 502–513). Without this, the gene could earn not in muscle, but in any other tissue. The protein synthesized in the muscles, which entered the adipose tissue in the bloodstream, effectively prevented its growth and accelerated fat burning: after 3 months of being on the “Atkins diet” (35% fat versus the usual 4%), transgenic mice gained three times less fat, than usual. In this, the structure of the muscle tissue has changed so much that it was visible to the naked eye from the biopsy. Due to the increase in the concentration of myoglobin, the transgenic muscles were noticeably redder than the same muscles of normal mice. The number of types I fibers in them was much more than usual (for example, in such a typically mixed fiber composition of the calf muscle, it was twice as much). The concentration of enzymes necessary for glucose oxidation and ATP synthesis also increased significantly (Neupane et al., 2019, pp. 1–10).

In conclusion, the author notes that “...as a result, without training, on the same genetics, lean and muscular transgenic mice could run 2/3 (per hour) longer and almost twice (per kilometer) farther than normal mice during treadmill training. And this is the result of the work of just one of the hundreds of genes that are being studied in the hope of developing treatments for hereditary diseases ... and that can be used to create genetically modified athletes”.

All known types of gene doping, starting with the use of the recombinant erythropoietin gene, which accelerates the synthesis of erythrocytes and hemoglobin, and ending with the modification of vascular endothelial growth factor (VEGF) to accelerate the growth of new capillaries and arteries and, accordingly, indirectly (Fujii & Sato, 2020, pp. 156–169). New developments by scientists led to the appearance of tools that directly affect the key links of success in sports – energy supply mechanisms and the quality and duration of effective muscle contraction.

As of January 1, 2009, both of the above-mentioned substances were already included in item M 3 “Gene doping” of the WADA Prohibited List. And although earlier it was implied that when using gene doping, injectable forms are used, the two above-mentioned substances can be used in the form of tablets. What is GW 1516 and AICAR?

Analysis of scientific publications on the above-mentioned new types of gene doping (or, more precisely, chemical substances) showed that GW 1516, less often called GW-501516 or GSK-516 (in the Russian-language literature, sometimes GSK 1516), is an agonist of the activator of the proliferating peroxisome delta receptor (Peroxisome proliferator-activated) (Višnjić et al., 2021, p. 1095). Peroxisomes are cellular organelles that help the body get rid of toxic substances. Peroxisome proliferator-activating receptors are a family (PPARs) of compact protein molecules, which contain about 500 amino acid residues and are located near DNA inside cell nuclei (Moreno et al., 2021, p. 1030). Proliferators, that is peroxisome activators act specifically through PPAR. It is known that in molecular biology, the family of these receptors, which includes  $\alpha$ -,  $\beta$ - (in the USA, the latter are called  $\gamma$ ), and  $\delta$ -forms of PPAR, is a group of nuclear receptors of proteins that function as transcription factors that regulate gene expression (a multistep process of conversion genetic information into a functional product, usually a protein) (Strosznajder et al., 2020, p. 86–98), in response to binding by appropriate activators – ligands (Fig. 1).



**Fig. 1. The structure of the PPAR receptor and its binding to ligands**

PPARs are activated by binding to ligands and then attaching to specific regions of DNA (Tripathi & Shrivastava, 2019, p. 420). When binding to a specific ligand, PPAR changes its conformation (structure), which allows one or more protein activators to be included. Each of the PPARs controls the activity of a certain ensemble of genes that control many processes of intracellular exchange, growth, and apoptosis (programmed cell death) of some cells, and several pathological processes, in particular, inflammation and carcinogenesis (Christofides et al., 2021, p. 154338). PPARs are important in the regulation of cell differentiation, transcription (reading of information embedded in genes), and metabolism of carbohydrates,

lipids, and proteins in higher organisms. All PPARs in molecular terms are closely related and associated with certain DNA structures (nucleotide sequences) of various genes, which enables PPARs to influence their transcription and expression (Cheng et al., 2019, p. 5055). The functions of PPARs can vary depending on the way their ligand is attached to the promoter part of the gene, as well as on the number of coactivators and corepressors (substances that contribute to inhibition of function) of proteins, the presence of which can stimulate the activity or hinder the functioning of the peroxisome receptor.

When it turned out that PPARs play a much more multifaceted role in the life of higher organisms, PPAR-activating agents were in turn called ligands (Korbecki et al., 2019, pp. 443–458). PPAR $\alpha$  is mainly found in the liver, kidney, myocardium and skeletal muscles, and adipose tissue, and  $\gamma$ - and  $\delta$ -forms of PPAR prevail in adipose tissue and skin, as well as in vascular endothelium (Choudhary et al., 2019, pp. 731–739). Since  $\gamma$ -receptors have three subtypes ( $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2, and  $\gamma$ 3, expressed in different tissues, it should be clarified that  $\gamma$ 1 is present almost everywhere, but its action is especially noticeable in the heart, muscle tissue, small intestine, kidneys, pancreas, and spleen (Gao et al., 2020, p. 105328). PPAR- $\gamma$ 2 is maximally expressed mainly in brown adipose tissue, and  $\gamma$ 3 – in macrophages, large intestine, and white adipose tissue, while searching for a molecular target for a group of agents called “peroxisomes” to increase tissue sensitivity to insulin regulation of fat metabolism (Wagner & Wagner, 2020, p. 1133).

PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  are the molecular targets of many approved drugs, particularly those based on fibrates and thiazolidinediones, as noted. For PPAR $\alpha$ , such agents are primarily fibrates (gemfibrozil, ufibrate, bezafibrate, etc.), widely used in the treatment of cardiovascular diseases, type 2 diabetes, obesity (Giampietro et al., 2019, pp. 1051–1066), and secondly, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which are especially often used to relieve pain associated with damage to muscle and bone-joint structures. For PPAR $\gamma$ , which increases insulin sensitivity, synthetic activators are primarily thiazolidinediones, and to a lesser extent fibrate (Decara et al., 2020, p. 730).

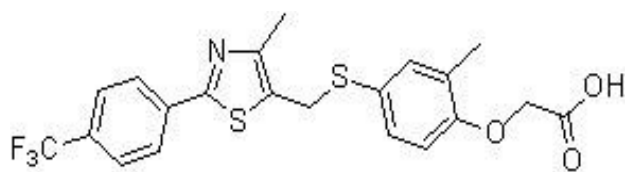
In the living organism, one of the most important ligands for PPARs are free unsaturated fatty acids with a long chain: linoleic, linolenic, and arachidonic (mainly for the  $\alpha$ -form) and eicosanoids (precursors and metabolites of prostaglandins and other similar biologically active ones). For example, PPAR $\gamma$  is activated by the prostaglandin PGJ<sub>2</sub>, and PPAR $\alpha$  by the inflammatory mediator leukotriene B<sub>4</sub> (Hung et al., 2019, pp. 5497–5506).

PPARs play an important role in the metabolism of free fatty acids, triacylglycerols, and cholesterol in the body. Activation of the  $\alpha$ -form of PPAR due to a change in the transcriptional activity of genes involved in lipoprotein metabolism contributes to a decrease in the content of atherogenic low-density lipoproteins (LDL) in blood serum, increases the activity of cholesterol transport from peripheral tissues to the liver (Carvalho et al., 2021, p. 805). The experiment showed that with PPAR deficiency under conditions of starvation, the concentration of glucose in the blood decreases by 50% after 24 hours, which indicates the important role of PPAR in glucose homeostasis. PPAR $\alpha$  also has anti-inflammatory effects. These properties have been documented mainly in vitro experiments, as well as in animal experiments (Wang et al., 2020, p. 2061).

As for the action of substances that enhance the action of PPARs, it was recently demonstrated that in patients with type 2 diabetes mellitus, PPAR $\alpha$  agonists of the fibrate structure reduce the risk of myocardial infarction and reduce the frequency of the need for coronary revascularization, which indicates the beneficial effects of these drugs in this categories patients. In model studies with isolated human cells in the background of stimulating overexpression of PPAR $\alpha$ , it has not yet been determined whether activation of PPAR $\alpha$  leads to adverse cardiac effects in humans, as noted in the animal experiment. At the moment, there is also no convincing scientific evidence that PPAR $\alpha$  agonist therapy can increase the risk of developing chronic heart failure in humans.

It is known that drugs based on thiazolidinediones, namely pioglitazone and troglitazone (the latest generation – rosiglitazone, trade name Avandia) are among the most modern drugs for the treatment of type 2 diabetes. They increase the sensitivity of tissues to insulin, which allows you to control the level of glucose. Activation of PPAR $\beta$  with the help of these drugs, regulates the transcription of insulin-sensitive genes, which are involved in the control of the synthesis, transport, and utilization of glucose. In addition, PPAR $\beta$  ligands based on thiazolidinediones also affect the regulation of fatty acid metabolism. However, drugs of this class have some side effects, for example, hepatotoxicity, especially when the therapeutic dose is exceeded.

GW 1516, around which so many copies were broken in such a short period, is structurally 2-[2-methyl-1-4-([4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1.3-thiazole-5)-yl]methyl sulfanyl-phenoxy-acetate with a molecular weight of 453.498 g/mol (Fig. 2).



GW1516 (GW50156)

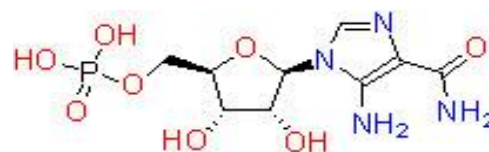
**Fig. 2. Chemical structure of GW 1516**

To date, the metabolism, bioavailability, half-life, excretion routes, teratogenic effects, and therapeutic doses of GW 1516 have not been described. This substance was developed jointly by employees of the Hugo and Salk Institutes in San Diego on behalf of the pharmaceutical corporation “GlaxoSmithKline” under the leadership of Professor Ronald Evans. Just one mention of a pharmaceutical company, which occupies one of the leading positions in the world in the production of many vital drugs, indicates that no one was specifically engaged in the development of doping substances, and the tasks of the research were purely therapeutic. The first reports about this substance appeared in the biochemical scientific literature in 2003. Research results published only in February 2008, demonstrated in obese men with prediabetes the possibility of reverse transformation of metabolic abnormalities by, most likely, stimulation of free fatty acid oxidation (Wondmkun, 2020, pp. 3611–3616). GW 1516 activates adenosine monophosphate-activated protein kinase (an enzyme involved in energy supply processes) and thus stimulates the absorption of glucose by skeletal muscle tissues, as well as the utilization of free fatty acids (Ishii et al., 2021, p. 0928). Phase II clinical trials are currently underway for the potential use of GW 1516 to prevent atherosclerosis and treat dyslipidemias. The results of the experiments showed the possibility of increasing the performance by 68% by using GW1516 when running mice on a treadmill.

Another prohibited type of gene doping is AICA ribonucleotide or AICAR (aminoimidazole carboxamide ribonucleotide) – an intermediate (intermediate product) of inosine monophosphate generation, which acts as an agonist of AMP-activated protein kinase (AM) (Moon et al., 2019, pp. 123–130). The substance AICAR stimulates the absorption of glucose in skeletal muscles and increases the expression of p38-mitogen-activated protein kinase types  $\alpha$  and  $\beta$ , and also prevents the process of apoptosis by inhibiting the formation of free radicals, primarily chemically active atomic oxygen, inside the cell. It should be noted that a long time ago theoretical biochemists at the molecular level established

a connection between the action of AMRK and the functioning of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-ase (sodium-potassium pump), which hydrolyzes with the generation of energy 25% of all ATP reserves in the cell, and therefore AMRK activity is an ultrasensitive sensor of energy-dependent processes and reflects the processes of energy formation and, in particular, the lower limit of ATP formation, is inactivated by increasing the lower limit of the AMP/ATP ratio (Gunina et al., 2022, pp. 37–44).

According to the chemical structure, AICAR is a complex of compounds based on an imidazole ring with a ribonucleotide, namely 5-amino-imidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside (Fig. 3).



AICA ribonucleotide (AICAR)

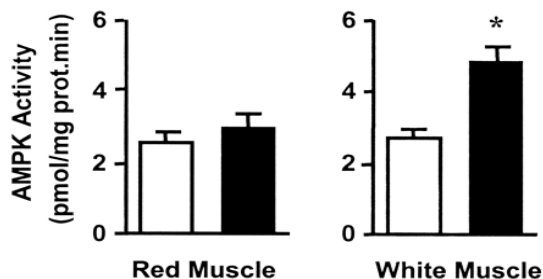
**Fig. 3. Chemical structure of AICAR**

In 2008, researchers at the Salk Institute under the leadership of Professor J. Kim found that AICAR, depending on the intensity of the load, when used for 4 weeks in experimental mice, significantly increases their performance on the treadmill in endurance exercises, apparently, the transformation of fast-twitch muscle fibers into more energy-efficient, lipid-generating, slow-twitch muscle fibers. It was shown that this process is mediated by the inhibition of palmitate-induced cell death (apoptosis) of endothelial cells by inhibition of lipid peroxidation in them (Su et al., 2019, pp. 1–13).

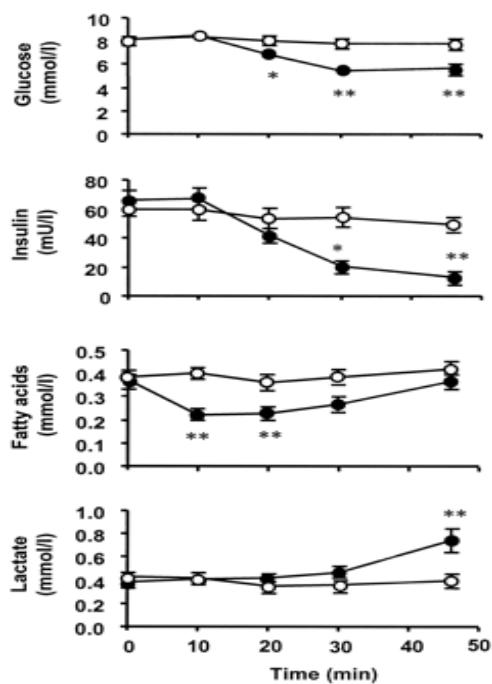
In an experiment on human and rat cells, it was established that AMRK regulates alveolar epithelial dysfunction stimulated by hypercapnia by CO<sub>2</sub> accumulation and, accordingly, improves pulmonary ventilation. Recent studies, in particular, conducted on isolated myocardial cells and muscle cells, show that AMRK also stimulates glucose uptake by these structures. It follows that effective agonists of AMP-activated protein kinase can be a point of application for the stimulation of energy supply mechanisms. As an activator of AMP-activated protein kinase, AICAR in an animal experiment increases the content of free fatty acids in both (fast and slow) types of muscle fibers due to a change in the levels of adiponectin and leptin (proteins involved in lipid metabolism) and an increase in the content of glucose in white muscle fibers (Fig. 4).

In addition, AICAR promotes an increase in the content of glucose, insulin, and free fatty acids, as well as a decrease

in lactate in the blood plasma of experimental animals (Fig. 5). The last fact can be very important for understanding the subtle mechanisms of energy supply for physical exertion and the mechanisms of restorative processes.



**Fig. 4. Effect of AICAR on the activity of AMPK in white and red muscle fibers (the study was carried out in 2 groups – the main and control – with 6 animals in each. Changes are significant – \*P < 0.01 compared to the control)**



**Fig. 5. The effect of AICAR on the plasma content of glucose, insulin, free fatty acids, and lactate (the study was carried out in two groups – the main and control – of 14 animals that were injected subcutaneously with AICAR. Changes are significant – \*P < 0.05, \*\*P < 0.01 vs. control)**

It should be noted that such research was conducted simultaneously in several scientific centers. So, back in 2005, it was shown that 5-amino-imidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside and phenformin activate AMP-activated protein kinase by inhibiting sodium transport in lung cells, which is one of the

ways to maintain fluid balance in tissues (Yue & López, 2020, p. 2346). AICAR is also able to stimulate AMPK phosphorylation and activate glycolysis by increasing cellular glucose uptake. In conditions of low glucose content, an increase in the AMP/ATP ratio stimulates both processes in astrocytic brain cells. Activation (through a complex biochemical mechanism of TSC2 and mTOR modulator synthesis) of these signaling pathways helps conserve the amount of energy required for protein synthesis and glycolysis, thereby preventing neuronal cell apoptosis. The given data convincingly prove that the activation of AMRK with the help of agonists is accompanied by pronounced numerous effects on the part of various organs and systems, which can explain the multifaceted effect of modulators of the activity of this enzyme on the functional state of the body.

Practically simultaneously with studies of the physiological and biochemical activity of AICAR, the results of experiments also proved that in untrained mice AICAR, especially in combination with GW 1516, activates about 40% of genes that are activated during real intense physical exertion. The researchers concluded that when two agonists are used together, it may be possible to achieve a training effect without actual physical exertion (Schüttler et al., 2019, p. 1128). The results of these studies were published just before the Beijing Olympics (in August 2008) and indirectly indicated the possibility of using these substances as doping to stimulate the performance and endurance of athletes. In this regard, the leaders of the study urgently developed and handed over to the IOC and WADA tests for the detection of AICAR in the urine of athletes. Such actions of researchers cannot be explained only by the desire to create a substance prohibited in sports; rather, the side effect of substances being tested for the creation of new therapeutic drugs was revealed, which was expressed in triggering changes in the body, characteristic of physical exertion, and improving energy supply processes, especially due to lipids, as well as increased sensitivity to insulin. Currently, together with the Medical Commission of the IOC and WADA, it is developing a system of certification of tests capable of detecting the presence of metabolites of new gene doping agents – AICAR and GW 1516 (Huang et al., 2022, pp. 28767–28778).

The researchers believe that the benefits obtained with the use of AICAR and GW 1516 are due to the interaction between the cellular AMRK and PPAR-δ signaling pathways. Genetic analysis data support this hypothesis that AICAR and GW 1516 alone activate only a minor subset of genes expressed during exercise. At the same time, agonists of AMP-activated protein

kinase (AICAR) and the proliferating peroxisome- and, according to some data, PPAR (GW 1516) receptor (GW 1516) can imitate some of the indicative effects' characteristic of physical exertion. At the same time, the activation of both pathways (combination of AICAR and GW 1516 with exercise) leads to the expression of a significantly larger number of genes that remodel a large number of metabolic pathways in the body, including the metabolism of muscle tissue (Domoto et al., 2020, p. 1388).

Back in 1997, the IOC and sports doctors discussed the concept of "doping", and also tried to formulate where the boundary between the formal and real limits of reasonableness and validity of the use of those ergogenic means, which are listed in the WADA Prohibited List, is constantly expanding, passes. So, the story of the emergence of new types of doping, now genetic, is far from new (Simon & Dettweiler, 2019, pp. 497–500).

However, until there is convincing evidence in clinical trials, what negative effects can be caused by the use of AICAR and GW 1516, what can be reasonable doses and side effects of drugs based on these substances, as well as whether the resulting genetic modifications can be fixed and reproduced, it is not possible, probably unequivocally reject the possibility of using drugs based on AICAR and GW 1516 in sports, especially higher achievements. On the contrary, in the book of V. Templeton "Gene & Cell Therapy" (publishing house "Marcel Dekker", 2003, 1140 p.) the most important role of genetic modifications and the use of substances that modify the body's response is convincingly proven in the treatment of many serious diseases, including type 2 diabetes, atherosclerosis, hemophilia, Alzheimer's and Parkinson's diseases. The latest scientific works on this topic provide data that do not yet prove the presence of negative effects of AICAR and GW 1516 on the cardiovascular and other body systems; on the contrary, the authors believe that drugs based on this can become the "gold standard" for the treatment of diseases of the heart and blood vessels (Sahin et al., 2019, pp. 1047–1056).

**Conclusion. Thus, it can be concluded that perhaps the use of genetic activity stimulators opens a new era in the development of the physical capabilities of athletes and increases the spectacle of sports competitions, especially taking into account the fact that the limit of the human body's own capabilities has already been practically reached.**

The idea of creating and engineering the embryos of future athletes seems like a topic for science fiction or television. Surprisingly, the technology for this is currently being developed. However, the

use of this technology would not make much sense if the benefits did not outweigh the risks of such a procedure. However, parents may be willing to take some risks when it comes to modifying their germline to increase their child's chances of becoming a star athlete and eventually finding themselves in a stable financial position. Parents who adhere to this point of view should take into account a very important caveat: genetics as such do not necessarily lead to athletic success. Other factors, such as ambition, diet, willpower, practice, and training, are also necessary to achieve success in sports. In American culture, it is normal to dream more and wish for the better. In this cultural mindset, the creation of "super-athletes" is not far-fetched and is a real reason for people wanting to use genetic technology in sports.

A very practical and probably more obvious reason for using genetic technology in sports is to help with recovery and injury prevention. Miah suggested that gene therapy could be used to help athletes recover more efficiently and effectively from injury. Early experimental studies, although limited, provided some supporting evidence, and Cieszczyk et al. agreed that gene therapy would help in the treatment of sports-related injuries such as knocks or concussions. The implementation of gene therapy in this way for sports is more in line with the original goal of scientific research to prevent and treat diseases.

A potential benefit of genetic modification in sports is the elimination or significant reduction of gender discrimination in sports. Although discrimination is likely to be an ongoing ethical problem, it is interesting that genetic manipulation may be a step toward finding a solution. The main argument in favor of genetic technology and its potential impact on sex discrimination in sports is that people whose genes are designed for athletic advantage can compete and be judged solely on athletic performance, thereby making gender a non-factor. Thus, gender will no longer be a determining factor in sports as genetic engineering levels the playing field (Wang et al., 2020, p. 2061).

With the development of so-called gene doping and cyber technology continuing, we may be facing a future in which sport (as we know it) exists in its purest form; that is, when athletes are judged only by their athletic performance and not by their gender, and where it becomes impossible to distinguish athletes based on their physique and gender identity (López et al., 2020, pp. 801–811). If genetic modification is allowed as a method of performance enhancement,

the elite sport will certainly look new with new challenges (Ma et al., 2020, p. 107502). Although research is currently limited and inconclusive, there is a tentative consensus that genetically engineered athletes will have some advantage over non-genetically engineered athletes. In elite sports, this advantage, even if it is very small, can be decisive in a close contest. Since the physical qualities of genetically enhanced athletes will not be as necessary for development, it will be necessary to pay additional

attention to psychological training with an emphasis on motivation and concentration (Doudna, 2020, pp. 229–236). Elite sports and competitions could potentially become more exciting and showcase more highly developed athletes as a result of this new technology if allowed. Decision-makers in the field of sports management are faced with a very difficult task. There are certain risks and benefits associated with genetic modification, and those who study ethics in sports have no shortage of opinions on the subject.

## REFERENCES

- Adewumi, I., López, C., & Davie, J. R. (2019). Mitogen and stress-activated protein kinase regulated gene expression in cancer cells. *Advances in Biological Regulation*, 71, 147–155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2018.09.010>.
- Azizbek, T. (2021). The importance of Willpower in sports psychology. *Web of Scientist : International Scientific Research Journal*. Retrieved from: <https://wos.academiascience.org/index.php/wos/article/view/2301>.
- Belenichev, I.F., Bak, P.G., Popazova, O.O., Bukhtiyarova, N.V., Yadlovsy, O.E. (2022). Nitric oxide-dependent mechanism of endothelial dysfunction formation is a promising target link for pharmacological management. *Biopolymers and Cell*. Vol. 38. N 3. P. 145–157. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A79>.
- Brown, J. (2019). Genetic doping: Wada we do about the future of ‘cheating’ in sport? *The International Sports Law Journal*, 19(3–4), 258–280. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40318-019-00141-y>.
- Burke, L.M. (2019). Supplements for Optimal Sports Performance. *Current Opinion in Physiology*, 10, 156–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.05.009>.
- Cantelmo, R.A., da Silva, A.P., Mendes-Junior, C.T., & Dorta, D.J. (2019). Gene doping: Present and future. *European Journal of Sport Science*, 20(8), 1093–1101. DOI: <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1695952>.
- Carvalho, M.V., Gonçalves-de-Albuquerque, C.F., & Silva, A.R. (2021). PPAR gamma: From definition to molecular targets and therapy of lung diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 805. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22020805>.
- Champer, J., Yang, E., Lee, E., Liu, J., Clark, A.G., & Messer, P.W. (2020). A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(39), 24377–24383. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004373117>.
- Cheng, H.S., Tan, W.R., Low, Z.S., Marvalim, C.M., Lee, J.Y., & Tan, N.S. (2019). Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: An update of clinical evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 5055. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>.
- Choi, R.H., McConahay, A., Johnson, M.B., Jeong, H.-W., & Koh, H.-J. (2019). Adipose tissue-specific knockout of AMPK $\alpha$ 1/2 results in normal Aicar tolerance and glucose metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519(3), 633–638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.049>.
- Choudhary, N.S., Kumar, N., & Duseja, A. (2019). Peroxisome proliferator-activated receptors and their agonists in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(6), 731–739. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.06.004>.
- Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., & Boussiotis, V. A. (2021). The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*, 114, 154338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>.
- Decara, J., Rivera, P., López-Gamero, A. J., Serrano, A., Pavón, F.J., Baixeras, E., Rodríguez de Fonseca, F., & Suárez, J. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptors: Experimental targeting for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00730>.
- Domoto, T., Uehara, M., Bolidong, D., & Minamoto, T. (2020). Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in cancer biology and treatment. *Cells*, 9(6), 1388. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9061388>.
- Doudna, J.A. (2020). The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*, 578(7794), 229–236. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1978-5>.
- Fujii, M., & Sato, T. (2020). Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases. *Nature Materials*, 20(2), 156–169. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41563-020-0754-0>.
- Gao, P., Wang, L., Yang, N., Wen, J., Zhao, M., Su, G., Zhang, J., & Weng, D. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) activation and metabolism disturbance induced by bisphenol A and its replacement analog bisphenol S using in vitro macrophages and in vivo mouse models. *Environment International*, 134, 105328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105328>.
- García-Nieto, P.E., Morrison, A.J., & Fraser, H.B. (2019). The somatic mutation landscape of the human body. *Genome Biology*, 20(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1919-5>.
- Giampietro, L., Ammazalhero, A., Amoroso, R., & De Filippis, B. (2019). Development of fibrates as important scaffolds in medicinal chemistry. *ChemMedChem*, 14(11), 1051–1066. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900128>.
- Gunina, L.M., Shustov, Ye.B., Belenichev, I.F., Vysochina, N.L., Golovashchenko, R.V., Morozova, O.V. (2022). Specialized nutrition for athletes: evaluation of ergogenic action using the principles of evidence-based medicine. *Pharmacia* 69(1): 37–44. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76599>.

Huang, X., Zhang, Y., Zhang, W., Qin, C., Zhu, Y., Fang, Y., Wang, Y., Tang, C., & Cao, F. (2022). Osteopontin-targeted and ppar $\delta$ -agonist-loaded nanoparticles efficiently reduce atherosclerosis in apolipoprotein E. *ACS Omega*, 7(33), 28767–28778. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00575>.

Hung, T.-Y., Chu, F.-L., Wu, D. C., Wu, S.-N., & Huang, C.-W. (2019). The protective role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in seizure and neuronal excitotoxicity. *Molecular Neurobiology*, 56(8), 5497–5506. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1457-2>.

Ishii, H., Shibuya, M., Leung, G.N.W., Yamashita, S., Yamada, M., Kushiro, A., Kasashima, Y., Okada, J., Kawasaki, K., & Kijima-Suda, I. (2021). Metabolic study of GW1516 in equine urine using liquid chromatography/electrospray ionization q-exactive high-resolution mass spectrometry for doping control. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 35(5). DOI: <https://doi.org/10.1002/rcm.9028>.

Kleiderman, E., Ravitsky, V., & Knoppers, B.M. (2019). The ‘serious’ factor in germline modification. *Journal of Medical Ethics*, 45(8), 508–513. DOI: <https://doi.org/10.1136/medethics-2019-105436>.

Kolliari-Turner, A., Lima, G., Hamilton, B., Pitsiladis, Y., & Guppy, F.M. (2021). Analysis of anti-doping rule violations that have impacted medal results at the Summer Olympic Games 1968–2012. *Sports Medicine*, 51(10), 2221–2229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01463-4>.

Korbecki, J., Bobiński, R., & Dutka, M. (2019). Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflammation Research*, 68(6), 443–458. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01231-1>.

Kytikova, O.Y., Perelman, J.M., Novgorodtseva, T.P., Denisenko, Y.K., Kolosov, V.P., Antonyuk, M.V., & Gvozdenko, T.A. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. *PPAR Research*, 2020, 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8906968>.

Lamas Bervejillo, M., & Ferreira, A.M. (2019). Understanding peroxisome proliferator-activated receptors: From the structure to the regulatory actions on metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 39–57. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6_3).

Lea, R., & Niakan, K. (2019). Human germline genome editing. *Nature Cell Biology*, 21(12), 1479–1489. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0424-0>.

Lin, Q., Huang, Z., Cai, G., Fan, X., Yan, X., Liu, Z., Zhao, Z., Li, J., Li, J., Shi, H., Kong, M., Zheng, M.H., Conklin, D.J., Epstein, P.N., Wintergerst, K.A., Mohammadi, M., Cai, L., Li, X., Li, Y., & Tan, Y. (2021). Activating adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates fibroblast growth factor 1 protection from nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*, 73(6), 2206–2222. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31568>.

López, S., Meirelles, J., Rayol, V., Poralla, G., Woldmar, N., Fadel, B., Figueiredo, M., Costa Padilha, M. da, de Aquino Neto, F. R., Gualberto Pereira, H. M., & Pizzatti, L. (2020). Gene doping and genomic science in sports: Where are we? *Bioanalysis*, 12(11), 801–811. DOI: <https://doi.org/10.4155/bio-2020-0093>.

Ma, C.-C., Wang, Z.-L., Xu, T., He, Z.-Y., & Wei, Y.-Q. (2020). The approved gene therapy drugs worldwide: From 1998 to 2019. *Biotechnology Advances*, 40, 107502. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107502>.

Mirza, A.Z., Althagafi, I.I., & Shamshad, H. (2019). Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 502–513. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>.

Moon, H.Y., Javadi, S., Stremlau, M., Yoon, K.J., Becker, B., Kang, S.-U., Zhao, X., & van Praag, H. (2019). Conditioned media from aicar-treated skeletal muscle cells increases neuronal differentiation of adult neural progenitor cells. *Neuropharmacology*, 145, 123–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.041>.

Moreno, P., Fexova, S., George, N., Manning, J.R., Miao, Z., Mohammed, S., Muñoz-Pomer, A., Fullgrabe, A., Bi, Y., Bush, N., Iqbal, H., Kumbham, U., Solovyev, A., Zhao, L., Prakash, A., García-Seisdedos, D., Kundu, D. J., Wang, S., Walzer, M., ... Papatheodorou, I. (2021). Expression atlas update: Gene and protein expression in multiple species. *Nucleic Acids Research*, 50(D1). DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1030>.

Neupane, P., Bhujju, S., Thapa, N., & Bhattarai, H.K. (2019). ATP synthase: Structure, function and inhibition. *Biomolecular Concepts*, 10(1), 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0001>.

Nieman, D.C. (2021). Current and novel reviews in sports nutrition. *Nutrients*, 13(8), 2549. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082549>.

Plotkin, D.L., Roberts, M.D., Haun, C.T., & Schoenfeld, B.J. (2021). Muscle Fiber type transitions with exercise training: Shifting perspectives. *Sports*, 9(9), 127. DOI: <https://doi.org/10.3390/sports9090127>.

Read, D., Skinner, J., Lock, D., & Houlihan, B. (2020). Balancing mission creep, means, effectiveness and legitimacy at the World Anti-Doping Agency. *Performance Enhancement & Health*, 8(2–3), 100175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peh.2020.100175>.

Saha, K., Sontheimer, E.J., Brooks, P.J., Dwinell, M.R., Gersbach, C.A., Liu, D.R., Murray, S.A., Tsai, S.Q., Wilson, R.C., Anderson, D.G., Asokan, A., Banfield, J.F., Bankiewicz, K.S., Bao, G., Bulte, J.W., Bursac, N., Campbell, J.M., Carlson, D.F., Chaikof, E.L., Zhou, J. (2021). The NIH Somatic Cell Genome editing program. *Nature*, 592(7853), 195–204. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03191-1>.

Sahin, I., Eturi, A., De Souza, A., Pamarthy, S., Tavora, F., Giles, F.J., & Carneiro, B. A. (2019). Glycogen synthase kinase-3 beta inhibitors as novel cancer treatments and modulators of antitumor immune responses. *Cancer Biology & Therapy*, 20(8), 1047–1056. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1595283>.

Schüttler, D., Clauss, S., Weckbach, L.T., & Brunner, S. (2019). Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells*, 8(10), 1128. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101128>.

Sekizkardes, H., Chung, S.T., Chacko, S., Haymond, M.W., Startzell, M., Walter, M., Walter, P.J., Lightbourne, M., & Brown, R.J. (2020). Free fatty acid processing diverges in human pathologic insulin resistance conditions. *Journal of Clinical Investigation*, 130(7), 3592–3602. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci135431>.

Simon, P., & Dettweiler, U. (2019). Current anti-doping crisis: The limits of medical evidence employing inductive statistical inference. *Sports Medicine*, 49(4), 497–500. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01074-0>.

Strosznajder, A.K., Wójtowicz, S., Jeżyna, M.J., Sun, G.Y., & Strosznajder, J.B. (2020). Recent insights on the role of PPAR- $\beta/\delta$  in neuroinflammation and neurodegeneration, and its potential target for therapy. *NeuroMolecular Medicine*, 23(1), 86–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08629-9>.

Su, L.-J., Zhang, J.-H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z.-Y. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>.

Tripathi, N.K., & Shrivastava, A. (2019). Recent developments in bioprocessing of recombinant proteins: Expression hosts and process development. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00420>.

Trommelen, J., Betz, M.W., & van Loon, L.J. (2019). The muscle protein synthetic response to meal ingestion following resistance-type exercise. *Sports Medicine*, 49(2), 185–197. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01053-5>.

Višnjić, D., Lalić, H., Dembitz, V., Tomić, B., & Smoljo, T. (2021). Aicar, a widely used AMPK activator with important AMPK-independent effects: A systematic review. *Cells*, 10(5), 1095. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10051095>.

Wagner, N., & Wagner, K.-D. (2020). PPAR beta/delta and the hallmarks of cancer. *Cells*, 9(5), 1133. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051133>.

Wang, Y., Nakajima, T., Gonzalez, F.J., & Tanaka, N. (2020). PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice. *International J. of Molecular Sciences*, 21(6), 2061. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>.

Wondmkun, Y.T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3611–3616. DOI: <https://doi.org/10.2147/dmso.s275898>.

Yue, J., & López, J.M. (2020). Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *International J. of Molecular Sciences*, 21(7), 2346. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21072346>.

Надійшла до редакції 16.01.2023

Прийнята до друку 20.02.2023

**The authors do not have any conflicts of interest to declare.**

**Contribution of the authors:**

**Gorchakova N.** – development of the work concept, editing of the article;

**Belenichev I.** – concept of the work, design of the work, editing of the article;

**Hnatiuk V.** – analysis and generalization of data on pharmacological modulation of gene activity;

**Oleynik S.** – development of the concept of work, generalization of materials on genetic modification in sports;

**Kuchkovskiy O.** – analysis of materials on bioethical aspects of genetic doping, editing of the article;

**Moshkivska J.** – writing a chapter on the bioethics of genetic doping and the WADA anti-doping program;

**Doroshenko E.** – writing essays on genetic modification in sports, the negative impact on the athlete's body.

**Електронна адреса для листування з авторами:** [gorchakovan1941@gmail.com](mailto:gorchakovan1941@gmail.com)



УДК 796.966:77.29.64

**Надія ГОРЧАКОВА**

доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-7240-5862

**Ігор БЄЛЕНІЧЕВ**

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0003-1273-5314

**SCOPUS ID:** 6508296867

**Валерія ГНАТЮК**

доктор медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Перемоги, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-5764-3600

**SCOPUS ID:** 57193661449

**Сергій ОЛІЙНИК**

доктор медичних наук, професор, Медичний центр університету Ewha Womans, м. Сеул, Республіка Корея, email: sportmed1969@gmail.com

**Олег КУЧКОВСЬКИЙ**

кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (olegk181@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-0548-0029

**Юліана МОШКІВСЬКА**

викладач, Комунальний заклад «Запорізький медичний фаховий коледж» Запорізької обласної ради, (moshkovska666@gmail.com)

**Едуард ДОРОШЕНКО**

доктор фізичного виховання та спорту, професор, зав. кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (doroe@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0001-7642-531X

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-17

**Бібліографічний опис статті:** Горчакова Н., Беленічев І., Гнатюк В., Олійник С., Кучковський О., Мошківська Ю., Дорошенко Е. (2023). Генетичний допінг: реалії, перспективи застосування у спорті та біоетичні аспекти. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 17–28, 2023, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-17

## **ГЕНЕТИЧНИЙ ДОПІНГ: РЕАЛІЇ, ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ У СПОРТІ ТА БІОЕТИЧНІ АСПЕКТИ**

*Автори статті на підставі власних досліджень, а також враховуючи чисельні результати інших науковців, виклали сучасні уявлення про використання генетичного допінгу у спорті. За останні роки було досягнуто значного прогресу у використанні генної терапії для лікування хворих. Однак деякі нові речовини можуть використовуватись в якості генного допінгу у спортсменів. Це надає більшої фізичної витривалості, швидкого зростання м'язової маси тощо. Доведено, що подібні маніпуляції з генетичним матеріалом та/або введення рекомбінантних білків можуть бути пов'язані з ризиком для здоров'я. Зокрема, велике занепокоєння викликає потенційний вплив цих речовин на серцево-судинну систему людини, що може призвести до катастрофічних наслідків, як інфаркт міокарда. Нові розробки вчених призвели до появи засобів, які безпосередньо впливають на ключові ланки успіху у спорті – механізми енергозабезпечення та якість і тривалість ефективного м'язового*

скорочення. Потенційною перевагою генетичної модифікації у спорті є усунення чи значне зниження гендерної дискримінації у спорті. Хоча дискримінація, найімовірніше, буде постійною етичною проблемою, цікаво, що генетичні маніпуляції можуть стати кроком до пошуку рішення. Головний аргумент на користь генетичних технологій та їхнього потенційного впливу на дискримінацію за ознакою статі у спорті полягає в тому, що люди, чий гени створені для спортивної переваги, можуть змагатися та оцінюватись лише за спортивними результатами, тим самим роблячи гендер не фактором. Хоча дослідження нині обмежені та непереконливі, існує попередній консенсус щодо того, що генетично модифіковані спортсмени матимуть певну перевагу перед тими, хто не є продуктом генетичних технологій. В елітному спорті ця перевага, навіть якщо вона дуже маленька, може мати вирішальне значення в тісному змаганні. Фахівці-медики з Антидопінгової комісії ВАДА вважають за свій обов'язок попередити спортсменів, тренерів, лікарів про серйозну небезпеку, пов'язану з прийманням цих речовин. Нехай нікого не обманює легковажна реклама та штучний ажіотаж навколо цих допінгів. Вони смертельно небезпечні.

**Мета дослідження** полягає в тому, щоб надати актуальний семантичний аналіз власних результатів та даних літератури з медико-біологічних та біоетичних аспектів генетичного допінгу та перспективам його використання у спорті.

**Ключові слова:** спортивна фармакологія, генетичний допінг, типи генних модифікацій, фармакологічні агенти, фармакологічні мішені, біоетика.

## **Nadezhda GORCHAKOVA**

*Dr. able of Medicine, Full Professor, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-7240-5862

## **Igor BELENICHEV**

*Dr. able of Medicine, Full Professor, Head at the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0003-1273-5314

**SCOPUS ID:** 6508296867

## **Valeriia HNATIUK**

*Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmacology, O.O. Bogomolets National Medical University, prospect Peremogy, 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-5764-3600

**SCOPUS ID:** 57193661449

## **Sergij OLIYNYK**

*MD, PhD, Dr Sci, Full Professor, Research professors of Ewha Womans University Medical Center (EUMC), Seoul, Republik of Korea (sportmed1969@gmail.com)*

## **Oleh KUCHKOVSKIY**

*PhD in Biology, Senior lecturer, Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (olegk181@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-0548-0029

## **Juliana MOSHKIVSKA**

*Teacher, Communal institution "Zaporizhzhia Medical Professional College" of Zaporizhzhia Regional Council, Zaporizhzhia, Ukraine*

## **Eduard DOROSHENKO**

*D. Sci. in Physical Education and Sport, Head of Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv street, 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (doroe@ukr.net)*

**ORCID:** 0000-0001-7642-531x

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-17

**To cite this article:** Gorchakova N., Belenichev I., Hnatiuk V., Oliynyk S., Kuchkovskiy O., Moshkivska Ju., Doroshenko E. (2023). Henetychnyi dopinh: realii, perspektyvy zastosuvannya u sporti ta bioetychni aspekty [Genetic doping: realities, perspectives of application in sports and bioethical aspects]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 17–28, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-17

## **GENETIC DOPING: REALITIES, PERSPECTIVES OF APPLICATION IN SPORTS AND BIOETHICAL ASPECTS**

The authors of the article, based on their own research, as well as taking into account the numerical results of other scientists, set out modern ideas about the use of gene doping in sports. In recent years, significant progress has been made in the use of gene therapy for the treatment of patients. However, some new substances can be used as gene doping in athletes. This provides greater physical endurance, the rapid growth of muscle mass, etc. It has been proven that such manipulations of genetic material and/or the introduction of recombinant proteins may be associated with health risks. In particular, great concern is caused by the potential impact of these substances on the human cardiovascular system, which can lead to catastrophic consequences, such as myocardial infarction. New developments by scientists have led to the appearance of tools, which directly affect the key links of success in sports – energy supply mechanisms and the quality and duration of effective muscle contraction. A potential benefit of genetic modification in sports is the elimination or significant reduction of gender discrimination in sports. Although discrimination is likely to be an ongoing ethical problem, it is interesting that genetic manipulation may be a step toward finding a solution. The main argument in favor of genetic technology and its potential impact on gender discrimination in sports is that people whose genes are designed for athletic advantage can compete and be judged solely on athletic performance, thereby making gender a non-factor. Although research is currently limited and inconclusive, there is a tentative consensus that genetically modified athletes will have some advantage over non-genetically engineered athletes. In elite sports, this advantage, even if it is very small, can be decisive in close competition. Medical specialists from the WADA Anti-Doping Commission consider it their duty to warn athletes, coaches, and doctors about the serious danger associated with taking these substances. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly. Don't let anyone be fooled by frivolous advertising and artificial hype surrounding these doping. They are deadly.

**Aim.** The purpose of this study is to provide an up-to-date semantic analysis of our own results and literature data on the biomedical and bioethical aspects of genetic doping and the prospects for its use in sports.

**Key words:** sports pharmacology, genetic doping, types of gene modifications, pharmacological agents, pharmacological targets, bioethics.

**Вступ. Актуальність.** За останні кілька років було досягнуто значного прогресу у вивченні карти геному людини. У зв'язку з цим все частіше робляться спроби використовувати генну терапію в лікуванні хворих (García-Nieto et al, 2019, p. 186). Метою генної терапії є заміна дефектних генів *in vivo* та/або стимулювання довгострокового ендогенного синтезу дефіцитного білка (Cantelmo et al, 2019, pp. 1093–1101). У дослідженнях *in vitro* показано, що фактори, які покращують експресію рекомбінантних білків людини, таких як інсулін (INS), гормон росту (GH), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) та еритропоетин (EPO), можуть мати терапевтичне застосування (Burke, 2019, pp. 156–165). На жаль, генетичні методи, розроблені з терапевтичною метою, все частіше використовуються в змагальних видах спорту (Brown, 2019, pp. 258–280). Деякі нові речовини (наприклад, антитіла проти міостатину або ністатиніві блокатори) можуть бути використані для генного допінгу у спортсменів. Застосування цих речовин може спричинити збільшення маси тіла та м'язової маси, а також значне покращання м'язової сили (Champer et al, 2020, pp. 24377–24383). Хоча доведено, що неконтрольовані маніпуляції з генетичним матеріалом та/або введення рекомбінантних білків можуть бути пов'язані з ризиком для здоров'я, спортсмени все частіше звертаються до забороненого генного допінгу (Lea & Niakan, 2019, pp. 1479–1489). У той же час антидопінгові дослідження проводяться в багатьох лабораторіях по всьому світу, щоб спробувати розробити і вдосконалити нові методи виявлення генного допінгу в спорті (Nieman, 2021, p. 2549).

**Методи дослідження:** бібліосемантичний, аналітичний, логічний, метод узагальнення. Ми досліджували бібліографічну базу даних наук про життя та біомедичну інформацію MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science і Cochrane Central, щоб знайти публікації англійською мовою, які відповідають ключовим словам цього дослідження. Усі автори самостійно відбирали статті, оцінювали якість даних, відповідність викладу та інтерпретації основній ідеї дослідження та формували остаточний список літератури.

**Наукова новизна.** Нами вперше проведено семантичний аналіз сучасних патентно-літературних джерел, а також власних досліджень, в результаті якого виявлено перспективні фармакологічні мішені різних типів генної модифікації. Також узагальнено матеріали за сучасними фармакологічними агентами, застосування яких сприяє шляхом регуляції експресії генів підвищувати витривалість організму.

**Результати семантичного аналізу та його обговорення.** Завдяки Всесвітньому антидопінговому агентству (ВАДА) та іншим спортивним організаціям є надія на реальний захист спортсменів від несприятливих наслідків для здоров'я генного допінгу, що дає шанс підтримати ідею чесної гри у спорті (Kolliari-Turner et al, 2021, pp. 2221–2229). У літературі обговорюються два типи генних модифікацій: соматична терапія та терапія зародкової лінії. Модифікація соматичних генів пов'язана з лікуванням чи зміною генних клітин у дорослих. Модифікації, які відбуваються в результаті цього типу генної терапії, обмежені лише індивідуумом і не можуть бути успадковані будь-яким майбутнім потомством (Kleiderman et al, 2019, pp. 508–513). Прикладом соматичної ген-

ної терапії, що порушує політику WADA, є модифікація клітини, щоб змусити її регулярно виробляти більше тестостерону, ніж у природному стані.

Другий тип генної модифікації викликає більше суперечок і відомий як терапія зародкової лінії (Read et al, 2020, р. 100175). Найбільша причина розбіжностей у тому, що це тип модифікації здійснюється до народження, і всі маніпуляції з терапією зародкової лінії стають спадковими. Основною функцією модифікації зародкової лінії є протидія генетичним порушенням чи спадковим захворюванням. Наприклад, якщо в сім'ї є історія хвороби серця, можна використовувати терапію зародкової лінії для зміни геному людини, яка ще не народилася. Таким чином можна знизити або навіть запобігти ризику серцевих ускладнень у пізнішому віці. Модифікація соматичних генів – це процес, який можна використовувати лише на існуючих людях. З'явилися повідомлення, що було виявлено дві речовини, здатні істотно підвищити силу та витривалість м'язів. Одна з цих сполук продемонструвала здатність покращувати фізичні можливості тварин навіть за відсутності тренувань. Також підвищення витривалості у тварин вдалося підвищити шляхом впровадження в їх геном модифіковану версію гена ядерного клітинного рецептора PPAR- $\delta$  (ППАР-дельта), який регулює процеси метаболізму в клітинах (Lamas Bervejillo & Ferreira, 2019, pp. 39–57). Шляхом тривалого підбору вчені ідентифікували хімічну сполуку під назвою GW 1516 лише частково. Миші, які його одержували, не демонстрували ніяких екстраординарних здібностей без тренувань, проте після початку фізичних вправ їх сила і витривалість збільшувалася значно швидше, ніж у звичайних мишей після таких же навантажень. GW 1516 був виявлений у процесі вивчення механізмів впливу антидіабетичних препаратів нового покоління на синтез глікогену та утилізацію глюкози (більш раніше назва GW 1516–GSK 516– цілком може вказувати на зв'язок речовини, яка вивчається, з дією ферменту кінази глікогенсинтази–ГСК, яка відіграє важливу роль у метаболізмі вуглеводів).

GW 1516 і AICAR перебудовують роботу генів в організмі людини (Choi et al, 2019, pp. 633–638). Миші, оброблені цими препаратами, бігають на 60–70% довше і далі, ніж їхні звичайні побратими. Ці речовини впливають на гени м'язових клітин, і дослідження на тваринах показали, що вони нібито значно збільшують витривалість організму, багаторазово перевершуючи за своєю дією всі наявні «традиційні» допінги (Saha et al, 2021, pp. 195–204). Вчені вкрай стурбовані тим фактом, що розрекламовані магічні властивості цих препаратів призведуть до їх швид-

кого поширення в спортивному світі. При цьому не було проведено достатніх досліджень щодо впливу препаратів на організм людини. Зокрема, велике занепокоєння викликає потенційний вплив цих речовин на серцево-судинну систему людини, що може призвести до катастрофічних наслідків, як інфаркт міокарда. Фахівці-медики з Антидопінгової комісії ВФЛА вважають за свій обов'язок попередити спортсменів, тренерів, лікарів про серйозну небезпеку, пов'язану з прийманням цих речовин. Нехай нікого не обманює легковажна реклама та штучний ажітаж навколо цих допінгів. Вони смертельно небезпечні (Lin et al, 2021, pp. 2206–2222).

Коли відомості про речовини AICAR та GW 1516 з'явилися у науковій літературі, засоби масової інформації назвали їх «таблетками зарядки». У самому узагальненому вигляді механізм їхньої дії пов'язаний із впливом на процеси вироблення енергії. Зокрема, нові субстанції підвищують утворення та подальше окиснення жирів (ліпідів), які служать одним із важливих джерелом енергії при фізичному навантаженні, та збільшують швидкість кровотоку, що забезпечує стабільний транспорт ліпідів до місць їх метаболізму. Крім того, і AICAR, і GW 1516 пов'язані з процесами метаболізму вуглеводів – головною енергетичною субстанцією при тривалому фізичному навантаженні (Belenichev, et al, 2022, pp. 145–157). Відомо, що м'язові волокна поділяються переважно на 2 типи. «Повільні», але витривалі волокна I типу вимагають хорошого постачання киснем і глюкозою і містять багато мітохондрій. «Швидкі» волокна II типу швидко «втомлюються», проте довго здатні працювати в анаеробних умовах, отримуючи енергію за рахунок розпаду глікогену (Plotkin et al, 2021, р. 127). У будь-якому м'язі є волокна обох типів, однак у м'язах тулуба, які виконують в основному статичні навантаження, більше «повільних» волокон, у кінцівках – «швидких», пристосованих до динамічних навантажень. Схильність до ожиріння та цукрового діабету 2 типу пов'язана зі зменшенням у м'язах саме «повільних» волокон, і вчені з двох каліфорнійських та одного сеульського університетів під керівництвом Р. Еванса у пошуках способу боротьби з ожирінням створили «мишу-марафонця» (Trommelen et al, 2019, pp. 185–197).

Біохімічні механізми перетворення м'язових волокон з одного типу на інший під впливом тренувань відкриті зовсім недавно (Adewumi et al, 2019, pp. 147–155). Зокрема, велику роль у такому перетворенні відіграє сигнальний білок PGC-1- $\alpha$ , один з кофакторів транскрипції коактиватора  $\beta$ - (або, як частіше називають,  $\gamma$ -) рецептора активатора проліферації

пероксисом (Kutikova et al, 2020, pp. 1–18). PGC бере участь у процесі проліферації (зростання та поділу) мітохондрій, активізуючи інший білок, PPAR $\delta$  – рецептор активатора проліферації пероксисом. «Варіант дельта» вибрали тому, що інші ізоформи того ж білка в процесі перетворення м'язових волокон набагато менш ефективні:  $\alpha$ - у 10, а  $\gamma$ - у 50 разів. Щоб перевірити, як PPAR- $\delta$  вплине на обмін речовин, вчені ввели в мишачі ембріони його модифікований ген, з'єднаний з промотором (дільницею гена, що дає команду для його зчитування) людського актину – білка, який разом з міозином забезпечує скорочення м'язів (Mirza et al, 2019, pp. 502–513). Без цього ген міг би заробити не в м'язовій, а в будь-якій іншій тканині. Синтезований у м'язах білок, який у кровотоці потрапив у жирову тканину, ефективно перешкодив її зростанню та прискорював спалювання жиру: через 3 місяці перебування на «дієті за Аткинсом» (35% жиру проти звичайних 4%), трансгенні миші потовстіли втричі менше, ніж звичайні. У цьому структура м'язової тканини вони настільки змінилися, що з біопсії це було видно неозброєним оком. Через збільшення концентрації міоглобіну трансгенні м'язи були помітно червонішими, ніж такі ж м'язи звичайних мишей. Число волокон I типу в них було набагато більше звичайного (наприклад, у такому типова змішаному за складом волокон м'яза, як литковий, – у два рази). Концентрація ферментів, необхідні окиснення глюкози і синтезу АТФ, теж значно зросла (Neurane et al, 2019, pp. 1–10).

На закінчення автор зазначає, що «...в результаті без тренувань, на одній генетиці, струнки та м'язові трансгенні миші при тренуванні на тредмілі могли бігти на 2/3 (на год.) довше і майже вдвічі (на кілометр) далі, ніж звичайні І це – результат роботи всього одного із сотень генів, які вивчають у надії розробити методи лікування спадкових захворювань... і які можна використовувати для створення генетично модифікованих спортсменів».

Всі відомі до того моменту види генного допінгу, починаючи з використання рекомбінантного гена еритропоєтину, який прискорює синтез еритроцитів і гемоглобіну, і закінчуючи модифікацією ростового фактора ендотелію судин (VEGF) для прискорення зростання нових капілярів і артерій і, відповідно, опосередковано (Fujii & Sato, 2020, pp. 156–169). Нові розробки вчених призвели до появи засобів, які безпосередньо впливають на ключові ланки успіху у спорті – механізми енергозабезпечення та якість та тривалість ефективного м'язового скорочення.

Обидві вищезазначені речовини станом на 1 січня 2009 р. вже були внесені до пункту М 3 «Генний

допінг» Забороненого списку WADA. І хоча раніше малося на увазі, що при використанні генного допінгу використовуються ін'єкційні форми, дві вищезазначені речовини можуть вживатися у вигляді таблеток. Що є GW 1516 і AICAR?

Аналіз наукових публікацій щодо вищезазначених нових видів генного допінгу (а точніше – хімічних субстанцій) показав, що GW 1516, рідше званий GW-501516 або GSK-516 (у російськомовній літературі іноді ГСК 1516), є агоністом активатора проліферуючого пероксисомного дельта-рецептора (Peroxisome proliferator-activated) (Višnjić et al, 2021, p. 1095). Пероксисоми – клітинні органели, з допомогою яких організм позбавляється токсичних речовин. Пероксисом-проліфератор-активує рецептори – це родина (PPARs) компактних білкових молекул, що мають у своєму складі близько 500 амінокислотних залишків і розташовані поблизу ДНК всередині ядер клітин (Moreno et al, 2021, p. 1030). Проліфератори, тобто активатори пероксисом діють саме через PPAR. Відомо, що в молекулярній біології родина цих рецепторів, що включає  $\alpha$ -,  $\beta$ - (у США останні називають  $\gamma$ ) і  $\delta$ -форми PPAR, є групою ядерних рецепторів білків, які функціонують як транскрипційні фактори, що регулюють експресію генів (багатоступеневий процес перетворення генетичної інформації у функціональний продукт, зазвичай білок) (Strosznajder et al, 2020, pp. 86–98), у відповідь зв'язування відповідними активаторами – лігандами (рис. 1).

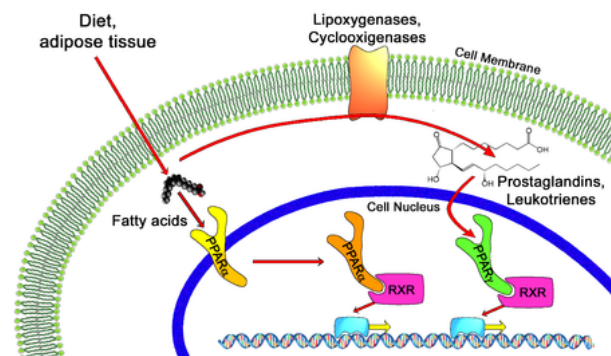


Рис. 1. Структура PPAR-рецептора та зв'язування його з лігандами

PPAR активуються, зв'язуючись з лігандами і потім приєднуються до специфічних ділянок ДНК (Tripathi & Shrivastava, 2019, p. 420). При зв'язуванні зі специфічним лігандом PPAR змінює свою конформацію (структуру), що дозволяє включати один або кілька активаторів білків. Кожен із PPARs керує активністю певного ансамблю генів, які контролюють багато процесів внутрішньоклітинного обміну, зростання та апоптоз (запрограмована клітинна

смерть) деяких клітин, та низка патологічних процесів, зокрема, запалення та канцерогенезу (Christofides et al, 2021, p. 154338). PPAR мають важливе значення в регуляції диференціювання клітин, транскрипції (зчитуванні інформації, закладеної в генах), метаболізмі вуглеводів, ліпідів, білків у вищих організмів. Всі PPARs у молекулярному плані тісно пов'язані з певними ДНК-структурами (нуклеотидними послідовностями) різних генів, що дає можливість PPARs впливати на їхню транскрипцію та експресію (Cheng et al, 2019, p. 5055). Функції PPARs можуть варіювати залежно від способу прикріплення їх ліганду до промоторної частини гена, а також від кількості коактиваторів і корепресорів (речовин, що сприяють пригніченню функції) білків, наявність яких може стимулювати активність або перешкоджати функціонуванню перокисомного рецептора.

Коли виявилось, що PPARs грають набагато багатограннішу роль у життєдіяльності вищих організмів, агенти, які активують PPAR, були у свою чергу названі лігандами (Korbeski et al, 2019, pp. 443–458). PPAR $\alpha$  переважно міститься в печінці, нирках, міокарді та скелетних м'язах, жирових тканинах, а  $\gamma$ - та  $\delta$ -форми PPAR переважають у тканинах жирової тканини та шкіри, а також в ендотелії судин (Choudhary et al, 2019, pp. 731–739). Оскільки  $\gamma$ -рецептори мають три підвиди ( $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$  і  $\gamma_3$ , які експресуються в різних тканинах, то слід уточнити, що  $\gamma_1$  присутній практично скрізь, але особливо помітна його дія в серці, м'язовій тканині, тонкому кишечнику, нирках, підшлунковій залозі та селезінці (Gao et al, 2020, p. 105328). PPAR- $\gamma_2$  максимально експресується переважно у бурій жировій тканині, а  $\gamma_3$  – у макрофагах, товстому кишечнику, білій жировій тканині. під час пошуку молекулярної мішені для групи агентів, званих «перокисоми», для збільшення чутливості тканин до інсуліну, регуляцією жирового обміну (Wagner & Wagner, 2020, p. 1133).

PPAR $\alpha$  та PPAR $\gamma$  є молекулярною мішенню багатьох дозволених препаратів, зокрема, як зазначалося, на основі фібрів та тіазолідиндіонів. Для PPAR $\alpha$ , в першу чергу, такими агентами є фібрати (гемфіброзил, уфібрат, безофібрат і т.д.), широко поширені в лікуванні серцево-судинних захворювань, цукрового діабету другого типу, ожиріння (Giampietro et al, 2019, pp. 1051–1066), а по-друге, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які особливо часто використовуються для зняття болювого синдрому, пов'язаного з пошкодженням м'язових і кістково-суглобових структур. Для PPAR $\gamma$ , що підвищують чутливість до інсуліну, синтетичними активаторами також є насамперед тіазолідиндіони, меншою мірою – фібрати (Decara et al, 2020, p.730).

У живому організмі одними з найважливіших лігандів для PPAR є вільні ненасичені жирні кислоти

з довгим ланцюгом: лінолева, ліноленова й арахідонова (в основному для  $\alpha$ -форми) і ейкозаноїди (попередники і метаболіти простагландинів та ін. подібних за структурою біологічно активних). Наприклад, PPAR $\gamma$  активується простагландином PGJ $_2$ , а PPAR $\alpha$  – медіатором запалення лейотріеном B $_4$  (Hung et al, 2019, pp. 5497–5506).

PPARs відіграють важливу роль у метаболізмі вільних жирних кислот, триацилгліцеролів та холестеролу в організмі. Активація  $\alpha$ -форми PPAR через зміну активності транскрипції генів, які беруть участь у метаболізмі ліпопротеїдів, сприяє зниженню вмісту атерогенних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові, підвищують активність транспорту холестеролу з периферичних тканин до печінки (Carvalho et al, 2021, p. 805). В експерименті показано, що при дефіциті PPAR в умовах голодування концентрації глюкози в крові через 24 год. знижується на 50%, що свідчить про важливу роль PPAR в гомеостазі глюкози. PPAR $\alpha$  мають також протизапальні ефекти. Ці властивості були документально підтверджені, головним чином, в експериментах *in vitro*, а також у дослідях на тваринах (Wang et al, 2020, p. 2061).

Що ж до дії речовин, які підсилюють дію PPARs, то нещодавно було продемонстровано, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу агоністи PPAR $\alpha$  фібрівної структури зменшують ризик виникнення інфаркту міокарда та знижують частоту необхідності проведення коронарної ревазуляризації, що свідчить про сприятливі ефекти цих препаратів у даній категорії пацієнтів. У модельних дослідженнях із ізольованими людськими клітинами на фоні стимуляції надмірної експресії PPAR $\alpha$  до сьогодні не з'ясовано, чи призводить активація PPAR $\alpha$  до небажаних ефектів з боку серця у людей, як це зазначалося в експерименті на тваринах. На даний момент відсутні також будь-які переконливі наукові свідчення про те, що терапія агоністами PPAR $\alpha$  здатна збільшити ризик розвитку хронічної серцевої недостатності у людини.

Відомо, що препарати на основі тіазолідиндіонів, а саме піоглітазон і троглітазон (останнє покоління – розиглітазон, торгова назва Авандія) є одними з найсучасніших препаратів для лікування цукрового діабету 2 типу. Вони підвищують чутливість тканин до інсуліну, що дозволяє контролювати рівень глюкози. Активація PPAR $\beta$  за допомогою цих препаратів регулює транскрипцію інсулін-чутливих генів, які беруть участь у контролі синтезу, транспорту та утилізації глюкози. Крім цього, ліганди PPAR $\beta$  на основі тіазолідиндіонів впливають також на регуляцію обміну жирних кислот. Однак, препарати цього класу мають деякі побічні ефекти, наприклад, гепатотоксичність, особливо при перевищенні терапевтичної дози.

GW 1516, навколо якого за такий короткий період зламана стільки копій, за структурою являє собою

2-[2-метил-4-([4-метил-2-[4-(трифлуорометил)феніл]-1,3-тіазол-5)-іл] метилсульфаніл-фенокси-ацетат з молекулярною масою 453,498 г/моль (рис. 2).

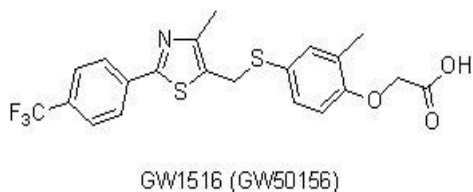


Рис. 2. Хімічна структура GW 1516

На сьогоднішній день метаболізм, біодоступність, період напівжиття, шляхи екскреції, тератогенні ефекти та терапевтичні дози GW 1516 не описані. Розроблено цю субстанцію спільно співробітниками Інститутів Х'юга та Солка в Сан-Дієго на замовлення фармацевтичної корпорації «GlaxoSmithKline» під керівництвом професора Рональда Еванса. Вже одна згадка про фармацевтичну компанію, яка займає одне з лідируючих місць у світі з виробництва багатьох життєво необхідних препаратів, вказує, що ніхто спеціально не займався розробкою допінгових субстанцій, і завдання дослідження були суто терапевтичними. Перші повідомлення саме про цю речовину з'явилися у біохімічній науковій літературі у 2003 р. Воно, як свідчать результати досліджень, опубліковані тільки в лютому 2008 р., продемонструвало у страждаючих ожирінням чоловіків з переддіабетом можливість зворотної трансформації метаболічних аномалій шляхом, найімовірніше, стимулювання окиснення вільних жирних кислот (Wondmku, 2020, pp. 3611–3616). GW 1516 активує аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (фермент, який бере участь у процесах енергозабезпечення) і таким чином стимулює поглинання глюкози тканинами скелетних м'язів, а також утилізацію вільних жирних кислот (Ishii et al, 2021, p. 0928). Наразі проводяться дослідження II фази клінічних випробувань щодо можливості використання GW 1516 як засіб для профілактики атеросклерозу та лікування дисліпідемій. Результати експериментів показали можливість підвищення працездатності на 68% шляхом використання GW1516 при бігу мишей на тредмілі.

Іншим, забороненим видом генного допінгу, є AICA ribonucleotide або AICAR (aminoimidazole carboxamide ribonucleotide) – інтермедіат (проміжний продукт) генерування інозинмонофосфату, який виступає як агоніст АМР-активованої протеїнкінази (АМ) (Moon et al, 2019, pp. 123–130). Субстанція AICAR стимулює поглинання в скелетних м'язах глюкози та збільшує експресію р38-мітоген-активованої протеїнкінази типів  $\alpha$  та  $\beta$ , а також запобігає процесу апоптозу шляхом гальмування утворення

вільних радикалів, насамперед хімічно активного атомарного кисню, усередині клітини. Слід зазначити, що досить давно біохіміками-теоретиками на молекулярному рівні встановлено зв'язок між дією АМРК та функціонуванням  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -ази (натрій-калійовий насос), що гідролізує з утворенням енергії 25% всіх запасів АТФ в клітині, і тому активність АМРК є надчутливим сенсором енергозалежних процесів і відображає процеси утворення енергії і, зокрема, нижньої межі утворення АТФ, інактивується збільшенням нижньої межі співвідношення АМФ/АТФ (Gunina et al, 2022, pp. 37–44).

За хімічною структурою AICAR є комплексом сполуки на основі імідазольного кільця з рибонуклеотидом, а саме 5-аміно-імідазол-4-карбоксамід-1- $\beta$ -D-рибофуранозидом (рис. 3).

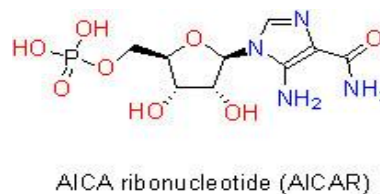


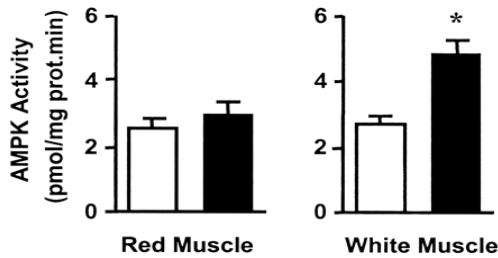
Рис. 3. Хімічна структура AICAR

У 2008 р. дослідники Інституту Солка під керівництвом професора Дж. Кіма виявили, що AICAR, залежно від інтенсивності навантаження, при використанні його протягом 4-х тижнів у експериментальних мишей значно підвищує їхню працездатність на тредмілі у вправах на витривалість, шляхом, мабуть, перетворення м'язових волокон, які швидко скорочуються, в більш енергоефективні, ліпідогенеруючі, повільно скорочуються м'язові волокна. Було показано, що цей процес опосередкований гальмуванням пальмітат-індукованої клітинної смерті (апоптозу) ендотеліальних клітин шляхом пригнічення перекисного окиснення ліпідів в них (Su et al, 2019, pp. 1–13).

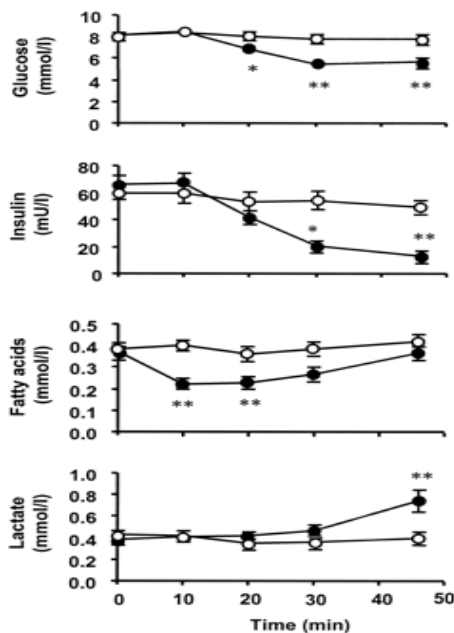
В експерименті на клітинах людей та щурів встановлено, що АМРК регулює стимульовану при гіперкапнії накопиченням  $\text{CO}_2$  альвеолярну епітеліальну дисфункцію і, відповідно, покращує легеневу вентиляцію. Як показують недавні дослідження, зокрема, проведені на ізольованих клітинах міокарда та м'язових клітинах, АМРК також стимулює поглинання глюкози цими структурами. Звідси випливає, що ефективні агоністи АМР-активованої протеїнкінази можуть бути точкою застосування для стимуляції механізмів енергозабезпечення. Як активатор АМР-активованої протеїнкінази, AICAR в експерименті на тварин збільшує вміст вільних жирних кислот в обох (швидких та повільних) типах м'язових волокон через зміну рівнів адипонек-

тину та лептину (білків, які беруть участь у ліпідному обміні) та підвищення вмісту глюкози в білих м'язових волокнах (рис. 4).

Крім того, AICAR сприяє збільшенню вмісту глюкози, інсуліну, вільних жирних кислот, а також зниженню лактату в плазмі крові експериментальних тварин (рис. 5). Останній факт може бути дуже важливим для розуміння тонких механізмів енергозабезпечення фізичного навантаження та механізмів відновлювальних процесів.



**Рис. 4.** Вплив AICAR на активність АМПК у білих та червоних м'язових волокнах (Дослідження проведено у 2 групах – основній та контрольній – з 6 тварин у кожній. Зміни достовірні – \* $P < 0,01$  порівняно з контролем)



**Рис. 5.** Вплив AICAR на вміст у плазмі глюкози, інсуліну, вільних жирних кислот та лактату (Дослідження проведено у двох групах – основній та контрольній – з 14 тварин, яким AICAR вводився підшкірно. Зміни достовірні – \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$  проти контролю)

Слід зазначити, такі дослідження велися одночасно у кількох наукових центрах. Так, ще в 2005 р. було показано, що 5-аміно-імідазол-4-карбоксія-

мід-1- $\beta$ -D-рибофуранозид і фенформін активують АМР-активовану протеїнкіназу шляхом пригнічення транспорту натрію в клітинах легень, що є одним із шляхів підтримки балансу рідини у тканинах (Yue & López, 2020, р. 2346). AICAR здатний також стимулювати фосфорилування АМРК та активувати гліколіз шляхом збільшення поглинання глюкози у клітинах. В умовах низького вмісту глюкози збільшення співвідношення АМФ/АТФ стимулює обидва процеси в астроцитарних клітинах мозку. Активація (через складний біохімічний механізм синтезу модулятора TSC2 і mTOR) цих сигнальних шляхів допомагає заощадити кількість енергії, необхідної для синтезу білка та гліколізу, і тим самим запобігти апоптозу нервових клітин. Наведені дані переконливо доводять, що активація АМРК за допомогою агоністів супроводжується вираженими численними ефектами з боку різних органів і систем, що може пояснювати багатосторонній вплив модуляторів активності цього ферменту на функціональний стан організму.

Практично одночасно з дослідженнями фізіологічної та біохімічної активності AICAR результатами експериментів було також доведено, що у нетренованих мишей AICAR, особливо у поєднанні з GW 1516, активує близько 40% генів, які включаються при реальних інтенсивних фізичних навантаженнях. Дослідники дійшли до висновку, що при спільному застосуванні двох агоністів, можливо, вдасться досягти ефекту тренування без фактичних фізичних навантажень (Schüttler et al, 2019, р. 1128). Результати цих досліджень були опубліковані якраз напередодні Пекінської Олімпіади (у серпні 2008 р.) і побічно вказували на можливість використання цих речовин як допінг для стимуляції працездатності та витривалості спортсменів. У зв'язку з цим керівники дослідження терміново розробили та передали у розпорядження МОК та WADA тести для виявлення AICAR у сечі спортсменів. Такі дії дослідників ніяк не можуть бути пояснені лише бажанням створити заборонену у спорті субстанцію; швидше було виявлено побічну дію речовин, що тестуються для створення нових терапевтичних препаратів, що виразилося в тригерних змінах в організмі, властивих фізичному навантаженню, та покращують процеси енергозабезпечення, особливо за рахунок ліпідів, а також підвищення чутливості до інсуліну. В даний час спільно з Медичною комісією МОК та WADA розробляє систему сертифікації тестів, здатних вловити присутність метаболітів нових генних допінгів – AICAR та GW 1516 (Huang et al, 2022, pp. 28767–28778).



Дослідники вважають, що переваги, отримані при використанні AICAR та GW 1516, обумовлені взаємодією між клітинними АМПК та PPAR- $\delta$  сигнальними шляхами. Дані генетичного аналізу підтверджують цю гіпотезу щодо того, що AICAR та GW 1516 окремо активують лише незначну підгрупу генів, що експресуються при фізичному навантаженні. При цьому окремо агоністи та АМПК-активованої протеїнкінази (AICAR), і проліферуючого пероксисомного-, а за деякими даними, і -рецептора PPAR (GW 1516), можуть імітувати деякі показові ефекти, властиві фізичному навантаженню. У той же час активація обох шляхів (комбінація AICAR і GW 1516 з фізичним навантаженням) призводить до експресії значно більшої кількості генів, які ремоделюють велику кількість метаболічних шляхів в організмі, у тому числі метаболізм м'язової тканини (Domoto et al, 2020, p. 1388).

Ще в 1997 році МОК із спортивними лікарями обговорювалися поняття «допінг», а також намагалися сформулювати, де ж проходить кордон між формальними та справжніми межами розумності та обґрунтованості застосування тих ергогенних засобів, які наводяться у Забороненому списку WADA, що постійно розширюється. Отже, історія з появою нових видів допінгу, нині вже генного, далеко не нова (Simon & Dettweiler, 2019, pp. 497–500).

Однак поки в клінічних випробуваннях не отримано переконливих доказів, до яких негативних ефектів може призводити використання AICAR та GW 1516, які можуть бути розумні дози та побічні ефекти препаратів на основі цих субстанцій, а також чи можуть отримані генетичні модифікації закріплюватися та відтворюватися, не можна, ймовірно, однозначно відкидати можливість використання препаратів на основі AICAR та GW 1516 у спорті, особливо вищих досягнень. Навпаки, у книзі В. Templeton «Gene & Cell Therapy» (видавництво «Marcel Dekker», 2003, 1140 p.) переконливо доводиться найважливіша роль генетичних модифікацій та використання субстанцій, що модифікують власну відповідь організму, при лікуванні багатьох важких захворювань, зокрема цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу, гемофілії, хворобах Альцгеймера та Паркінсона. В останніх наукових працях на цю тему наводяться дані, які поки що не доводять присутність негативних ефектів впливу AICAR та GW 1516 на серцево-судинну та інші системи організму; навпаки, автори вважають, що препарати на цій основі можуть стати «золотим стандартом» лікування захворювань серця та судин (Sahin et al, 2019, pp. 1047–1056).

**Висновки.** Можливо, застосування стимуляторів генетичної активності відкриває нову еру у розвитку фізичних можливостей спортсменів та підвищення видовищності спортивних змагань, особливо з урахуванням того, що межа власних можливостей організму людини практично досягнута.

Ідея створення та конструювання ембріонів майбутніх спортсменів видається темою для наукової фантастики чи телебачення. Дивно, але технологія для цього зараз розробляється. Проте використання цієї технології не мало б особливого сенсу, якби переваги не переважали ризики такої процедури (10). Проте батьки можуть бути готові піти на певний ризик, коли справа доходить до модифікації зародкової лінії, щоб збільшити шанси їхньої дитини стати зірковим спортсменом і згодом опинитися в стабільному фінансовому становищі. Батьки, які дотримуються цієї точки зору, повинні взяти до уваги дуже важливе застереження: генетика як така не обов'язково веде до спортивних успіхів. Інші фактори, такі як амбіції, дієта, сила волі, практика та тренування, також необхідні для досягнення успіху у спорті (3, 10). В американській культурі мріяти про більше і бажати кращого це норма. За такого культурного мислення створення «суперспортсменів» не є надуманим і є реальною причиною для людей, які бажать використовувати генетичні технології у спорті.

Дуже практична і, ймовірно, більш зрозуміла причина використання генетичних технологій у спорті – допомога у відновленні та запобіганні травмам. Miah (10) припустив, що генну терапію можна використовувати, щоб допомогти спортсменам ефективніше та результативніше відновлюватися після травм. Ранні експериментальні дослідження, хоч і обмежені, надали деякі докази, що підтверджують, і Cieszczyk et al погодилися з тим, що генна терапія допоможе у лікуванні травм, пов'язаних зі спортом, таких як забиття або травми. Впровадження генної терапії таким чином для спорту більше відповідає початковій меті наукових пошуків щодо запобігання та лікування хвороб.

Потенційною перевагою генетичної модифікації у спорті є усунення чи значне зниження гендерної дискримінації у спорті. Хоча дискримінація, найімовірніше, буде постійною етичною проблемою, цікаво, що генетичні маніпуляції можуть стати кроком до пошуку рішення. Головний аргумент на користь генетичних технологій та їхнього потенційного впливу на дискримінацію за ознакою статі у спорті полягає в тому, що люди, чий гени створені для спортивної переваги, можуть змагатися та оцінюватись лише

за спортивними результатами, тим самим роблячи гендер не фактором. Таким чином, стать більше не буде визначальним фактором у спорті, оскільки генна інженерія зрівняє правила гри (Wang et al, 2020, p. 2061).

З розвитком так званого генного допінгу і кібер-технологій, що продовжується, ми, можливо, зіткнемося з майбутнім, в якому спорт (яким ми його знаємо) існує в найчистішій формі; тобто, коли спортсменів оцінюють лише за їхніми спортивними результатами, а не за їх статтю, і де стає неможливим розрізняти спортсменів на основі їхньої статури та гендерної ідентичності (López et al, 2020, pp. 801–811). Якщо генетична модифікація буде дозволена як метод підвищення продуктивності, елітний спорт, безумовно, виглядатиме по-новому з новими проблемами (Ma et al, 2020, p. 107502). Хоча дослідження нині обмежені та непереконливі, існує попередній консенсус щодо того, що генетично мо-

дифіковані спортсмени матимуть певну перевагу перед тими, хто не є продуктом генетичних технологій. В елітному спорті ця перевага, навіть якщо вона дуже маленька, може вирішальне значення в тісному змаганні. Оскільки фізичні якості генетично покращених спортсменів не будуть настільки необхідні для розвитку, необхідно буде приділити додаткову увагу психологічній підготовці з акцентом на мотивацію та концентрацію (Doudna, 2020, pp. 229–236). Спорт вищих досягнень та змагання потенційно можуть стати більш захоплюючими та продемонструвати більш високорозвинених спортсменів у результаті цієї нової технології, якщо це буде дозволено. Перед особами, які приймають рішення у сфері спортивного менеджменту, поставлено дуже складне завдання. Існують певні ризики та переваги, пов'язані з генетичною модифікацією, і у тих, хто вивчає етику у спорті, не бракує думок з цієї теми.

## ЛІТЕРАТУРА

- Adewumi, I., López, C., & Davie, J. R. (2019). Mitogen and stress- activated protein kinase regulated gene expression in cancer cells. *Advances in Biological Regulation*, 71, 147–155. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2018.09.010>.
- Azizbek, T. (2021). *The importance of Willpower in sports psychology*. Web of Scientist: International Scientific Research J. Retrieved from URL: <https://wos.academiascience.org/index.php/wos/article/view/2301>.
- Brown, J. (2019). Genetic doping: Wada we do about the future of 'cheating' in sport? *The International Sports Law J.*, 19(3-4), 258–280. URL: <https://doi.org/10.1007/s40318-019-00141-y>.
- Burke, L. M. (2019). Supplements for Optimal Sports Performance. *Current Opinion in Physiology*, 10, 156–165. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.05.009>.
- Cantelmo, R. A., da Silva, A. P., Mendes-Junior, C. T., & Dorta, D. J. (2019). Gene doping: Present and future. *European J. of Sport Science*, 20(8), 1093–1101. URL: <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1695952>.
- Carvalho, M. V., Gonçalves-de-Albuquerque, C. F., & Silva, A. R. (2021). PPAR gamma: >From definition to molecular targets and therapy of lung diseases. *International J. of Molecular Sciences*, 22(2), 805. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22020805>.
- Champer, J., Yang, E., Lee, E., Liu, J., Clark, A. G., & Messer, P. W. (2020). A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(39), 24377–24383. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.2004373117>.
- Cheng, H. S., Tan, W. R., Low, Z. S., Marvalim, C. M., Lee, J. Y., & Tan, N. S. (2019). Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: An update of clinical evidence. *International J. of Molecular Sciences*, 20(20), 5055. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>.
- Choi, R. H., McConahay, A., Johnson, M. B., Jeong, H.-W., & Koh, H.-J. (2019). Adipose tissue-specific knockout of AMPK $\alpha$ 1/ $\alpha$ 2 results in normal Aicar tolerance and glucose metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519(3), 633–638. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.049>.
- Choudhary, N. S., Kumar, N., & Duseja, A. (2019). Peroxisome proliferator-activated receptors and their agonists in nonalcoholic fatty liver disease. *J. of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(6), 731–739. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.06.004>.
- Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., & Boussiotis, V. A. (2021). The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*, 114, 154338. URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>.
- Decara, J., Rivera, P., López-Gamero, A. J., Serrano, A., Pavón, F. J., Baixeras, E., Rodríguez de Fonseca, F., & Suárez, J. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptors: Experimental targeting for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11. URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00730>.
- Domoto, T., Uehara, M., Bolidong, D., & Minamoto, T. (2020). Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in cancer biology and treatment. *Cells*, 9(6), 1388. URL: <https://doi.org/10.3390/cells9061388>.
- Doudna, J. A. (2020). The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*, 578(7794), 229–236. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1978-5>.
- Fujii, M., & Sato, T. (2020). Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases. *Nature Materials*, 20(2), 156–169. URL: <https://doi.org/10.1038/s41563-020-0754-0>.
- Gao, P., Wang, L., Yang, N., Wen, J., Zhao, M., Su, G., Zhang, J., & Weng, D. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) activation and metabolism disturbance induced by bisphenol A and its replacement analog bisphenol S using in vitro macrophages and in vivo mouse models. *Environment International*, 134, 105328. URL: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105328>.

- García-Nieto, P. E., Morrison, A. J., & Fraser, H. B. (2019). The somatic mutation landscape of the human body. *Genome Biology*, 20(1). URL: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1919-5>.
- Giampietro, L., Ammazalorso, A., Amoroso, R., & De Filippis, B. (2019). Development of fibrates as important scaffolds in medicinal chemistry. *ChemMedChem*, 14(11), 1051–1066. URL: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900128>.
- Guo, H., Suzuki, T., & Rubinstein, J. L. (2019). Structure of a bacterial ATP synthase. *ELife*, 8. URL: <https://doi.org/10.7554/elife.43128>.
- Huang, X., Zhang, Y., Zhang, W., Qin, C., Zhu, Y., Fang, Y., Wang, Y., Tang, C., & Cao, F. (2022). Osteopontin-targeted and ppar $\delta$ -agonist-loaded nanoparticles efficiently reduce atherosclerosis in apolipoprotein E. *ACS Omega*, 7(33), 28767–28778. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00575>.
- Hung, T.-Y., Chu, F.-L., Wu, D. C., Wu, S.-N., & Huang, C.-W. (2019). The protective role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in seizure and neuronal excitotoxicity. *Molecular Neurobiology*, 56(8), 5497–5506. URL: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1457-2>.
- Ishii, H., Shibuya, M., Leung, G. N. W., Yamashita, S., Yamada, M., Kushiro, A., Kasashima, Y., Okada, J., Kawasaki, K., & Kijima-Suda, I. (2021). Metabolic study of GW1516 in equine urine using liquid chromatography/electrospray ionization q-exactive high-resolution mass spectrometry for doping control. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 35(5). URL: <https://doi.org/10.1002/rcm.9028>.
- Kleiderman, E., Ravitsky, V., & Knoppers, B. M. (2019). The ‘serious’ factor in germline modification. *Journal of Medical Ethics*, 45(8), 508–513. URL: <https://doi.org/10.1136/medethics-2019-105436>.
- Kolliari-Turner, A., Lima, G., Hamilton, B., Pitsiladis, Y., & Guppy, F. M. (2021). Analysis of anti-doping rule violations that have impacted medal results at the Summer Olympic Games 1968–2012. *Sports Medicine*, 51(10), 2221–2229. URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01463-4>.
- Korbecki, J., Bobiński, R., & Dutka, M. (2019). Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors. *Inflammation Research*, 68(6), 443–458. URL: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01231-1>.
- Kytikova, O. Y., Perelman, J. M., Novgorodtseva, T. P., Denisenko, Y. K., Kolosov, V. P., Antonyuk, M. V., & Gvozdenko, T. A. (2020). Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. *PPAR Research*, 2020, 1–18. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/8906968>.
- Lamas Bervejillo, M., & Ferreira, A. M. (2019). Understanding peroxisome proliferator-activated receptors: From the structure to the regulatory actions on metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 39–57. URL: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6_3).
- Lea, R., & Niakan, K. (2019). Human germline genome editing. *Nature Cell Biology*, 21(12), 1479–1489. URL: <https://doi.org/10.1038/s41556-019-0424-0>.
- Lin, Q., Huang, Z., Cai, G., Fan, X., Yan, X., Liu, Z., Zhao, Z., Li, J., Li, J., Shi, H., Kong, M., Zheng, M. H., Conklin, D. J., Epstein, P. N., Wintergerst, K. A., Mohammadi, M., Cai, L., Li, X., Li, Y., & Tan, Y. (2021). Activating adenosine monophosphate-activated protein kinase mediates fibroblast growth factor 1 protection from nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology*, 73(6), 2206–2222. URL: <https://doi.org/10.1002/hep.31568>.
- López, S., Meirelles, J., Rayol, V., Poralla, G., Woldmar, N., Fadel, B., Figueiredo, M., Costa Padilha, M. da, de Aquino Neto, F. R., Gualberto Pereira, H. M., & Pizzatti, L. (2020). Gene doping and genomic science in sports: Where are we? *Bioanalysis*, 12(11), 801–811. URL: <https://doi.org/10.4155/bio-2020-0093>.
- Ma, C.-C., Wang, Z.-L., Xu, T., He, Z.-Y., & Wei, Y.-Q. (2020). The approved gene therapy drugs worldwide: From 1998 to 2019. *Biotechnology Advances*, 40, 107502. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107502>.
- Mirza, A. Z., Althagafi, I. I., & Shamshad, H. (2019). Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 502–513. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>.
- Moon, H. Y., Javadi, S., Stremlau, M., Yoon, K. J., Becker, B., Kang, S.-U., Zhao, X., & van Praag, H. (2019). Conditioned media from aicar-treated skeletal muscle cells increases neuronal differentiation of adult neural progenitor cells. *Neuropharmacology*, 145, 123–130. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.041>.
- Moreno, P., Fexova, S., George, N., Manning, J. R., Miao, Z., Mohammed, S., Muñoz-Pomer, A., Fullgrabe, A., Bi, Y., Bush, N., Iqbal, H., Kumbham, U., Solovyev, A., Zhao, L., Prakash, A., García-Seisdedos, D., Kundu, D. J., Wang, S., Walzer, M., Papatheodorou, I. (2021). Expression atlas update: Gene and protein expression in multiple species. *Nucleic Acids Research*, 50(D1). URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1030>.
- Neupane, P., Bhujju, S., Thapa, N., & Bhattarai, H. K. (2019). ATP synthase: Structure, function and inhibition. *Biomolecular Concepts*, 10(1), 1–10. URL: <https://doi.org/10.1515/bmc-2019-0001>.
- Nieman, D. C. (2021). Current and novel reviews in sports nutrition. *Nutrients*, 13(8), 2549. URL: <https://doi.org/10.3390/nu13082549>.
- Plotkin, D. L., Roberts, M. D., Haun, C. T., & Schoenfeld, B. J. (2021). Muscle Fiber type transitions with exercise training: Shifting perspectives. *Sports*, 9(9), 127. URL: <https://doi.org/10.3390/sports9090127>.
- Read, D., Skinner, J., Lock, D., & Houlihan, B. (2020). Balancing mission creep, means, effectiveness and legitimacy at the World Anti-Doping Agency. *Performance Enhancement & Health*, 8(2-3), 100175. URL: <https://doi.org/10.1016/j.peh.2020.100175>.
- Saha, K., Sontheimer, E. J., Brooks, P. J., Dwinell, M. R., Gersbach, C. A., Liu, D. R., Murray, S. A., Tsai, S. Q., Wilson, R. C., Anderson, D. G., Asokan, A., Banfield, J. F., Bankiewicz, K. S., Bao, G., Bulte, J. W., Bursac, N., Campbell, J. M., Carlson, D. F., Chaikof, E. L., ... Zhou, J. (2021). The NIH Somatic Cell Genome editing program. *Nature*, 592(7853), 195–204. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03191-1>.
- Sahin, I., Eturi, A., De Souza, A., Pamarthy, S., Tavora, F., Giles, F. J., & Carneiro, B. A. (2019). Glycogen synthase kinase-3 beta inhibitors as novel cancer treatments and modulators of antitumor immune responses. *Cancer Biology & Therapy*, 20(8), 1047–1056. URL: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1595283>.

- Schüttler, D., Clauss, S., Weckbach, L. T., & Brunner, S. (2019). Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells*, 8(10), 1128. URL: <https://doi.org/10.3390/cells8101128>.
- Sekizkardes, H., Chung, S. T., Chacko, S., Haymond, M. W., Startzell, M., Walter, M., Walter, P. J., Lightbourne, M., & Brown, R. J. (2020). Free fatty acid processing diverges in human pathologic insulin resistance conditions. *J. of Clinical Investigation*, 130(7), 3592–3602. URL: <https://doi.org/10.1172/jci135431>.
- Simon, P., & Dettweiler, U. (2019). Current anti-doping crisis: The limits of medical evidence employing inductive statistical inference. *Sports Medicine*, 49(4), 497–500. URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01074-0>.
- Strosznajder, A. K., Wójtowicz, S., Jeżyna, M. J., Sun, G. Y., & Strosznajder, J. B. (2020). Recent insights on the role of PPAR- $\beta/\delta$  in neuroinflammation and neurodegeneration, and its potential target for therapy. *NeuroMolecular Medicine*, 23(1), 86–98. URL: <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08629-9>.
- Su, L.-J., Zhang, J.-H., Gomez, H., Murugan, R., Hong, X., Xu, D., Jiang, F., & Peng, Z.-Y. (2019). Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–13. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>.
- Tripathi, N. K., & Shrivastava, A. (2019). Recent developments in bioprocessing of recombinant proteins: Expression hosts and process development. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00420>.
- Trommelen, J., Betz, M. W., & van Loon, L. J. (2019). The muscle protein synthetic response to meal ingestion following resistance-type exercise. *Sports Medicine*, 49(2), 185–197. URL: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01053-5>.
- Viglino, C., Foglia, B., & Montessuit, C. (2019). Chronic aicar treatment prevents metabolic changes in cardiomyocytes exposed to free fatty acids. *Pflügers Archiv – European J. of Physiology*, 471(9), 1219–1234. URL: <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02285-0>.
- Višnjić, D., Lalić, H., Dembitz, V., Tomić, B., & Smoljo, T. (2021). Aicar, a widely used AMPK activator with important AMPK-independent effects: A systematic review. *Cells*, 10(5), 1095. URL: <https://doi.org/10.3390/cells10051095>.
- Wagner, N., & Wagner, K.-D. (2020). PPAR beta/delta and the hallmarks of cancer. *Cells*, 9(5), 1133. URL: <https://doi.org/10.3390/cells9051133>.
- Wang, Y., Nakajima, T., Gonzalez, F. J., & Tanaka, N. (2020). PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice. *International J. of Molecular Sci.*, 21(6), 2061. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21062061>.
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3611–3616. URL: <https://doi.org/10.2147/dmso.s.275898>.
- Yue, J., & López, J. M. (2020). Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *International J. of Molecular Sci.*, 21(7), 2346. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21072346>.

Надійшла до редакції 20.10.2022  
Прийнята до друку 29.11.2022

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Горчакова Н.О.** – розробка концепції роботи, редагування статті;

**Беленічев І.Ф.** – концепція роботи, дизайн роботи, редагування статті;

**Гнатюк В.В.** – аналіз та узагальнення даних про фармакологічну модуляцію генної активності;

**Олійник С.А.** – розробка концепції роботи, узагальнення матеріалів з генетичної модифікації у спорті;

**Кучковський О.М.** – аналіз матеріалів з біоетичних аспектів генетичного допінгу, редагування статті;

**Мошківська Ю.В.** – написання розділу з біоетики генетичного допінгу та антидопінгової програми ВАДА;

**Дорошенко Е.Ю.** – написання розділів з генетичної модифікації у спорті, негативного впливу на організм спортсмена.

**Електронна адреса для листування з авторами:** [gorchakovan1941@gmail.com](mailto:gorchakovan1941@gmail.com)

УДК 616.24-008.41-079.4-085-053.2

**Юрій МАРУШКО**

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (iurii.marushko@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-8066-9369

<https://publons.com/researcher/3152282/yuriy-marushko/>

**Тетяна ГИЩАК**

доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (tgischak@i.ua)

**ORCID:** 0000-0002-7920-7914

<https://publons.com/researcher/3152192/tetiana-hyshchak/>

**Ольга ХОМИЧ**

асистент кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (khotmychov@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-9272-7159

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-29

**Бібліографічний опис статті:** Марушко Ю., Гищак Т., Хомич О. (2023). Клінічна ефективність бронхіпрет-сиропу в терапії гострого бронхіту у дітей дошкільного віку. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 29–36, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-29

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БРОНХИПРЕТ-СИРОПУ В ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ**

На сьогодні гострий бронхіт залишається актуальною проблемою педіатрії та однією із найбільш частих причин звернення до лікаря.

**Мета** даного дослідження – порівняти ефективність і безпеку застосування препарату бронхіпрет -сироп у дітей з гострим бронхітом без обтяженого atopічного фону з дітьми з гострим бронхітом з atopічним фоном.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні брало участь 25 дітей з гострим бронхітом та 30 дітей з гострим бронхітом і обтяженим atopічним фоном. Діти були віком від 3-7 років. Алергічний фон оцінювався за рівнем IgE у сироватці крові. У процесі лікування всі діти отримували препарат бронхіпрет сироп 3 рази на день протягом 10 днів. Повторні клінічні обстеження хворих проводили на 3, 5, 7 та 10 дні від надходження до стаціонару.

**Результати.** На фоні комплексного лікування гострого бронхіту із включенням препарату бронхіпрет інтенсивність лихоманки та інтоксикаційного синдрому були достовірно меншими вже на 3-й день стаціонарного лікування і на 5-й день у переважної кількості дітей зникли. При порівнянні динаміки перебігу ринореї у двох групах було виявлено, що при поступленні до стаціонару діти з 2 групи мали більш гостро виражену ринорею, ніж діти з 1 групи ( $p < 0,05$ ). Проте з проведеним лікуванням відзначалося зменшення в'язкості назального секрету та покращання його відходження на 3-ю добу лікування ( $p < 0,05$ ) у дітей з обох досліджуваних груп. При порівнянні динаміки інтенсивності кашлю у двох групах, було виявлено, що при поступленні до стаціонару діти з 2 групи мали більш інтенсивний кашель, ніж діти з 1 групи ( $p < 0,05$ ). Проте на фоні комплексного лікування із застосуванням препарату бронхіпрет перебіг кашлю характеризувався достовірним зменшенням інтенсивності кашлю вже на 3-й день від початку терапії у обох досліджуваних групах.

У всіх дітей на початку лікування була досліджена концентрація загального IgE у сироватці крові. Було виявлено, що на початку лікування концентрація загального IgE у сироватці крові у дітей 1 група було  $14 \pm 1,3$  кU/л. Концентрація загального IgE у сироватці крові у дітей з 2 групи на початку терапії була в межах  $38,3 \pm 1,3$  кU/л, через 10 днів –  $36,8 \pm 1,1$  кU/л.

**Висновки.** Препарат бронхіпрет сироп при застосуванні у дітей з гострим бронхітом, як з обтяженим алергічним фоном, так і без, показав гарну ефективність і безпеку, відсутність алергічних ускладнень і може бути рекомендований до застосування в педіатричній практиці.

**Ключові слова:** гострий бронхіт, atopічний дерматит, діти, бронхіпрет.

## **Yurii MARUSHKO**

MD, PhD, DSc, Professor, Heads the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (pediatrics.postgrad@nmu.ua)

**ORCID:** 0000-0001-8066-9369

<https://publons.com/researcher/3152282/yuriy-marushko/>

## **Tatiana HYSCHCHAK**

MD, PhD, DSc, professor of the Department of Pediatrics Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (tgischak@i.ua)

**ORCID:** 0000-0001-8066-9369

<https://publons.com/researcher/3152192/tetiana-hyshchak/>

## **Olha KHOMYCH**

Assistant of the Department of Pediatrics of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (khomychov@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-9272-7159

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-29

**To cite this article:** Marushko Yu., Hyshchak T., Khomych O. (2023). Klinichna efektyvnist bronkhypret-syropu v terapii hostroho bronkhitu u ditei doshkilnoho viku [Clinical effectiveness of bronchipret syrup in the treatment of acute bronchitis in preschool children]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 29–36, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-29

## CLINICAL EFFECTIVENESS OF BRONCHIPRET SYRUP IN THE TREATMENT OF ACUTE BRONCHITIS IN PRESCHOOL CHILDREN

*Today, acute bronchitis remains an urgent problem in pediatrics and one of the most frequent reasons for consulting a doctor.*

**Purpose** – to compare the effectiveness and safety of bronchypret syrup in children with acute bronchitis without severe atopic background with children with acute bronchitis with atopic background.

**Materials and methods.** 25 children with acute bronchitis and 30 children with acute bronchitis and severe atopic background participated in the study. The children were 3-7 years old. The allergic background was assessed by the level of IgE in blood serum. In the course of treatment, all children received Bronchypret syrup 3 times a day for 10 days. Repeated clinical examinations of patients were carried out on 3, 5, 7 and 10 days after admission to the hospital.

**Results.** Against the background of complex treatment of acute bronchitis with the inclusion of the drug bronchypret, the intensity of fever and intoxication syndrome were significantly lower already on the 3rd day of inpatient treatment, and on the 5th day in the majority of children, they disappeared. When comparing the dynamics of rhinorrhea in the two groups, it was found that upon admission to the hospital, children from group 2 had more acute rhinorrhea than children from group 1 ( $p < 0.05$ ). However, with the treatment, there was a decrease in the viscosity of the nasal secretion and an improvement in its discharge on the 3rd day of treatment ( $p < 0.05$ ) in children from both studied groups. When comparing the dynamics of cough intensity in the two groups, it was found that upon admission to the hospital, children from group 2 had a more intense cough than children from group 1 ( $p < 0.05$ ). However, against the background of complex treatment with the use of the drug Bronchypret, the course of cough was characterized by a significant decrease in cough intensity already on the 3rd day after the start of therapy in both studied groups.

The concentration of total IgE in blood serum was examined for all children at the beginning of treatment. It was found that at the beginning of treatment, the concentration of total IgE in the blood serum of children in group 1 was  $14 \pm 1.3$  kU/l. The concentration of total IgE in children from group 2 at the beginning of therapy was within  $38.3 \pm 1.3$  kU/l, after 10 days –  $36.8 \pm 1.1$  kU/l.

**Conclusions.** Bronchypret syrup when used in children with acute bronchitis, both with and without a severe allergic background, showed good efficacy and safety, absence of allergic complications and can be recommended for use in pediatric practice.

**Key words:** acute bronchitis, atopic dermatitis, children, bronchypret.

**Вступ. Актуальність.** Гострі респіраторні захворювання – одна із найбільш частих причин звернення до лікаря дорослих і дітей (Fisher, 2013; Morgan, 2019; Марушко, 2021). Гострий бронхіт (ГБ) є однією з найпоширеніших причин відвідування лікаря і пропусків школи дітьми. Часто він розвивається під час звичайної застуди з переважаючим симптомами кашлю, сухого чи продуктивного (Fisher, 2013; Марушко, 2014; Huang, 2022).

За етіологією гострий бронхіт є переважно вірусним захворюванням (Morgan, 2019; Marushko, 2022; Марушко, 2018). Його основними збудниками є риновірус, ентеровірус, віруси грипу, парагрипу, коронавірус (Марушко, 2015; He Y, 2022; Marushko, 2018; Perret, 2022). Проте за даними Butler CC, до 85% випадків гострого бронхіту в США лікують антибіотиками, які не мають позитивного ефекту (Butler, 2009, p. 338). Наразі неконтрольоване використан-

ня антибіотиків при гострому бронхіті сприяє виникненню антибіотикорезистентності (Butler, 2009; Antibiotic resistance: a final warning, 2013; Huang, 2022; Perret, 2022), тому у лікуванні гострих бронхітів основне місце посідає патогенетична і симптоматична терапія. Основна роль даної терапії полягає у зменшенні симптомів інтоксикації, лікуванні надсадного кашлю і запальних змін слизової оболонки бронхів.

У дітей з обтяженим алергічним фоном в анамнезі до терапії ГБ висуваються особливі вимоги. Ці вимоги необхідні для того, щоб лікування не сприяло посиленню алергізації організму дитини. При призначенні лікування треба звернути увагу на патогенетичні особливості перебігу захворювання. Як відомо, в патогенезі запальних змін слизової бронхів при гострій вірусній інфекції у дітей з атопічним фоном велику роль відіграють алергічне запалення і гіперреактивність бронхів. Препарати, які застосовуються для полегшення кашлю при ГБ, прискорюють одужання і запобігають розвитку ускладнень. Особливу увагу слід звернути на препарат бронхіпрет сироп, що має протизапальну дію і виготовлений методом фітонінгунгу з трави чебрецю і листя плюща. Особливості виробництва препарату бронхіпрет сироп дозволяють забезпечити гарну ефективність і безпечність засобу, особливо при застосуванні в педіатричній практиці.

Kemmerich В. та співавтори досліджували ефективність і переносимість комбінацій екстракту чебрецю і листя плюща у пацієнтів з гострим бронхітом і продуктивним кашлем порівнюючи його з плацебо. Автори провели сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження. До участі у дослідженні було залучено 361 пацієнта, які лікувалися амбулаторно та мали діагноз гострого бронхіту. Огляд пацієнтів проводився на перший день, а контрольні огляди – на четвертий та десятий дні. Ефективність досліджуваного препарату при гострому бронхіті визначали шляхом щоденного підрахунку нападів кашлю пацієнтом протягом дня та оцінки інших симптомів гострого бронхіту (шкала BSS). За результатами проведених досліджень, при застосуванні комбінації чебрецю і плюща середня кількість нападів кашлю зменшилася на 7–9 день порівняно з початком лікування, а також на 2 дні раніше було досягнуто зменшення нападів кашлю на 50% порівняно з групою плацебо. Показники відповіді пацієнтів, що вживали комбінацію чебрецю та плюща, були вищими під час візиту 2 (83,0% проти 53,9%) та візиту 3 (96,2% проти 74,7%). Побічних ефектів не спостерігалось, лікування добре переносилося. Таким

чином, проспективне подвійне плацебо контрольоване клінічне дослідження ефективності та безпечності препарату бронхіпрет Kemmerich (Kemmerich, 2006, pp. 652–660) продемонструвало відмінну ефективність та безпеку бронхіпрету у порівнянні з плацебо. За якістю проведення та відповідності критеріям GCP та JADAD воно отримало найвищу відмітку, що дало можливість включити бронхіпрет до офіційних рекомендацій німецької асоціації пульмонологів та сімейних лікарів з лікування гострого бронхіту. У 2004 р. були опубліковані перші німецькі рекомендації щодо лікування кашлю, де рослинні препарати займають одне з основних місць. Вже протягом 10 років бронхіпрет є одним з препаратів для лікування ГБ у дітей. Перегляд настанови заплановано на 2025 рік (Kardos, 2004, pp. 570–602).

Kardos Р. та співавтори провели дослідження ефективності та безпеки застосування перорального сиропу чебрецю та плюща для лікування гострого кашлю, який виник через інфекції верхніх дихальних шляхів (BNO 1200, краплі бронхіпрет). Дане обстеження було проведене в 305 німецьких аптеках, в дослідженні взяли участь 730 пацієнтів. Це обстеження було обсерваційне, проспективне, неконтрольоване. Оцінювалися такі параметри, як кашель і його тяжкість та якість життя пацієнтів (HRQoL). Ці параметри були оцінені на початку лікування, на 4 день та наприкінці лікування. Пацієнти приймали бронхіпрет (BNO 1200) до зникнення кашлю та заповнювали три опитувальники: шкалу тяжкості бронхіту, яка була адаптована для пацієнтів (BSS), візуальну аналогову шкалу тяжкості кашлю (VAS) та анкету Лестерського кашлю (LCQ-acute). Пацієнти також оцінювали швидкість початку дії лікування і переносимість препарату. Середня тривалість лікування складала  $7,0 \pm 3,6$  днів. Було виявлено, що за шкалою BSS тяжкість симптомів зменшилась з  $8,7 \pm 3,8$  балів на початку лікування до  $2,4 \pm 2,6$  балів ( $p < 0,0001$ ) наприкінці лікування. Про ці покращання повідомили 87,2% опитаних. Показники якості життя (HRQoL) досліджуваних пацієнтів значно покращилися з  $12,2 \pm 3,3$  балів на початку терапії до  $18,5 \pm 2,7$  балів наприкінці лікування ( $p < 0,0001$ ). Переносимість даного препарату 98% пацієнтів оцінили як «добра» або «дуже добра». За даними дослідників, побічних реакцій не спостерігалось і препарат добре переносився пацієнтами (Kardos, 2004, pp. 570–602).

За даними експериментальних досліджень, на тваринних моделях було виявлено, що бронхіпрет має протизапальну дію. Згідно з патогенетичними властивостями ця протизапальна дія досягалася за рахунок зменшення припливу поліморфноядерних

клітин у вогнище запалення в легеневій тканині і послаблення метаплазії келихоподібних клітин бронхоальвеолярного епітелію (Gencay, 2010, pp. 560–567).

Для сиропу Bronchipret®, що містить фіксовану комбінацію екстрактів чебрецю і плюща, протизапальну активність пояснюють втручанням активних речовин препарату у продукцію та/бо вивільнення зйкозаноїдів (Seibel, 2015; Seibel, 2018) та лейкотрієну (Seibel, 2018, pp. 56–69).

За даними деяких досліджень, рослинні екстракти демонструють ефективність *in vitro* проти SARS-CoV-2, що свідчить про противірусний потенціал рослинних лікарських засобів. Такі дані містить робота De Pellegrin ML та співавторів, де науковці оцінювали потенціал п'яти валідованих рослинних екстрактів щодо їх здатності обмежувати реплікацію SARS-CoV-2 *in vitro*, одним з цих препаратів був бронхіпрет, комбінація чебрецю та плюща (BRO TI). Клітини Vero інкубували з різними концентраціями екстрактів трав і інфікували SARS-CoV-2 протягом 48 годин. Інгибування реплікації вірусу оцінювали шляхом визначення навантаження вірусної РНК у супернатанті клітинної культури за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (кПЛР). У ході проведених досліджень було виявлено, що навантаження на РНК SARS-CoV-2 зменшувалося завдяки нецитотоксичним концентраціям бронхіплету (приблизно в 1000 разів) і, меншою мірою, іншими рослинними препаратами (приблизно в 10 разів). Тому потенціал рослинних ліків для лікування COVID-19 слід додатково досліджувати у клінічних умовах (De Pellegrin ML, 2021, p. 29).

Jan Seibel та співавтори провели низку експериментальних досліджень, присвячених вивченню протизапальних властивостей препаратів, що містять екстракт чебрецю (Bronchipret® TP і Bronchipret® сироп) (Seibel J, 2015; Seibel J, 2018), і дійшли висновку, що основний внесок у протизапальні властивості бронхіплету робить комплекс хімічних речовин, які містяться в екстракті чебрецю. Серед таких речовин протизапальну дію було підтверджено у корвакролу, тимолу і розмаринової кислоти (De Pellegrin ML, 2021; Games, 2016; Khosravi, 2016). На цей час є достатня кількість Європейських клінічних досліджень ефективності та безпеки бронхіплету при лікуванні гострого бронхіту (Kemmerich, 2006, pp. 652–660).

Існує Європейський досвід застосування бронхіплету і у дітей. Так, Marzian O. (Marzian, 2007, pp. 69–74) провели дослідження ефективності та безпеки застосування препарату бронхіплет сироп у 1234 дітей віком 2-17 років, хворих на гострий

бронхіт. Серед пацієнтів 96,5% показали гарну відповідь на лікування. Тяжкість перебігу гострого бронхіту згідно з Bronchitis Severity Score в середньому знизилась на тлі лікування препаратом бронхіплет з 8,8 балів до 4,8 балів на 4-й день та до 1,3 балів після 10 днів терапії. Кількість нападів кашлю за день зменшилася на 81,3% за 10 днів лікування. Побічні ефекти у вигляді болю в животі і нудоти спостерігалися лише у 0,2% дітей. Загалом, гарну і дуже гарну переносимість відзначено у 96,5% всіх пацієнтів. Авторами був зроблений висновок, що гострий бронхіт з продуктивним кашлем у дітей можна безпечно та ефективно лікувати сиропом чебрецю та плюща. Десятиденне лікування з використанням дозувань, що відповідають віку, призвело до явного покращання симптомів або одужання з дуже хорошою переносимістю.

Використання Bronchipret TE® відповідає рекомендаціям Європейського керівного комітету та Німецького респіраторного товариства (Kardos, 2004; Mastalerz-Migas, 2017). Проведене нами раніше дослідження (Марушко, 2021, pp. 4–10) застосування бронхіплету мало за мету дослідити ефективність і безпеку застосування препарату бронхіплет сироп у дітей з гострим бронхітом та з atopічним фоном. У дослідженні брало участь 30 дітей (3-7 років). У процесі лікування гострого бронхіту всі діти отримували препарат бронхіплет сироп 3 рази на день протягом 10 днів.

На тлі комплексного лікування гострого бронхіту із включенням препарату бронхіплет інтенсивність лихоманки та інтоксикаційного синдрому були достовірно меншими вже на 3-й день стаціонарного лікування. Динаміка ринореї характеризувалася зменшенням в'язкості назального секрету та покращанням його відходження вже на 3-ю добу хвороби, а через тиждень симптомів ринореї не було. Перебіг кашлю характеризувався достовірним збільшенням його продуктивності, полегшенням відходження бронхіального секрету та зменшенням інтенсивності кашлю вже на 3-й день від початку терапії, а на 7 день симптомів не спостерігалось. Динаміка аускультативної картини під впливом лікування характеризувалася зменшенням інтенсивності хрипів в легенях на 3-й день терапії і їх зникненням на 7-10-й день. У динаміці лікування спостерігалися позитивні зміни з боку гемограми. В процесі лікування у жодної дитини не відмічалось підвищення відносного вмісту еозинофілів і розвитку ускладнень, що вказує на можливість безпечного застосування препарату бронхіплет сироп у дітей з алергічним фоном.

Враховуючи вищенаведені дані, **мета** даного дослідження – порівняти ефективність і безпеку застосування препарату бронхіплет сироп у дітей



з гострим бронхітом залежно від наявності і відсутності atopічного фону.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні брало участь 25 дітей з гострим бронхітом (перша група) та 30 дітей з гострим бронхітом і обтяженим atopічним фоном (друга група). Діти були віком від 3 до 7 років (середній вік  $5,61 \pm 0,45$  років). Серед них в першій групі було 12 хлопчиків та 13 дівчаток, а у другій групі було 17 хлопчиків і 13 дівчаток.

Діагноз «гострий бронхіт» встановлювався на основі клініко-анамнестичних та лабораторних досліджень.

Клінічне обстеження включало: збір та деталізацію скарг, анамнез захворювання, об'єктивне обстеження, загально-клінічні аналізи. За необхідності призначалася консультація отоларинголога, проводилася рентгенографія грудної клітки. Рівень Ig E в сироватці крові визначався до початку лікування й на 10-й день.

Критерії включення дітей до обстеження наведені в табл. 1.

В анамнезі дітей другої групи (діти з обтяженим алергологічним анамнезом) характерними були специфічні алергічні прояви, що представлені на рис 1. У 6 дітей з 2 групи ці захворювання поєднувалися.

У процесі лікування гострого бронхіту діти обох груп отримували препарат бронхіпрет - сироп 3 рази на день протягом 10 днів. Деякі діти в перші дні перебування в стаціонарі при підвищенні температури отримували жарознижувальну терапію і назальні деконгестанти.



Рис. 1. Обтяженість анамнезу дітей 2 групи щодо алергічних захворювань

Повторні клінічні обстеження хворих проводили на 3, 5, 7 та 10 дні від надходження до стаціонару. Оцінка клінічних симптомів у пацієнтів 2 груп проводилась у балах, які представлені на рис. 2.

Статистична обробка первинних даних проведена за загальноприйнятими методами статистичного аналізу із застосуванням параметричних критеріїв визначення достовірної різниці середніх показників. Всі дослідження проведено у відповідності до етичних принципів, що прийняті Гельсінгською Декларацією і Якісною Клінічною Практикою (GCP) відносно медичного дослідження, що проводиться на людях.



Рис. 2. Оцінка клінічних симптомів (бали)

Критерії включення і виключення у дослідженні ефективності препарату бронхіпрет сироп

Критерії включення	Критерії виключення
Гострий бронхіт легкого і середнього ступеня тяжкості з тривалістю захворювання не більше 2-х діб	Хронічні вогнища інфекції з боку верхніх дихальних шляхів
Вік дитини 3-7 років	Алергічні реакції на чебрець і плющ
Для дітей 2 групи – наявність atopічних реакцій в анамнезі (харчова алергія, atopічний дерматит)	атопічні прояви на момент звернення
	вади розвитку бронхолегеневої системи
	вроджені і набуті імунодефіцитні стани
	застосування антибактеріальних і противірусних препаратів протягом тижня перед дослідженням

**Результати дослідження та їх обговорення.**

На початку дослідження діти мали скарги на підвищення температури тіла та наявність інтоксикаційного синдрому, який проявлявся млявістю, головним болем та болем у м'язах, зниженням апетиту, дратівливістю.

В обох досліджуваних групах спостерігалася ринорея із виділенням серозного або серозно-слизового секрету, кашель і гіперемія задньої стінки глотки. У 43,3% дітей другої групи та у 40% дітей першої групи були скарги на утруднене носове дихання через набряк слизової оболонки носа. Аускультативна картина хворих на початку лікування характеризувалася жорстким диханням, у переважній кількості хворих – сухими хрипами.

Дані оцінки клінічних симптомів у балах в динаміці лікування представлені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, на початку лікування діти другої групи відрізнялися від першої більш виразними скаргами на виділення з носа ( $p < 0,05$ ) та інтенсивність кашлю ( $p < 0,05$ ).

Проте після проведеного лікування відзначалося зменшення в'язкості назального секрету та покращання його відходження на 3-ю добу лікування ( $p < 0,05$ ) у дітей з обох досліджуваних груп. Було виявлено, що у дітей з 1 групи показники ринореї на 3 день достовірно відрізняються від дітей з 2 групи ( $p < 0,05$ ), бо діти з 2 групи мали обтяжений алергологічний анамнез. Через тиждень у переважній більшості пацієнтів прояви риніту були ліквідовані повністю.

При порівнянні динаміки інтенсивності кашлю у двох групах було виявлено, що при поступленні до стаціонару діти з 2 групи мали більш інтенсивний кашель, ніж діти з 1 групи ( $p < 0,05$ ). Проте на фоні комплексного лікування із застосуванням препарату бронхіпрет перебіг кашлю характеризувався достовірним зменшенням інтенсивності кашлю вже на 3-й день від початку терапії у обох досліджуваних групах. Вже через тиждень близько половини дітей відзначили майже повне зникнення кашлю. На 10-й день від госпіталізації кашель був ліквідований майже у всіх пацієнтів. Лише 2 пацієнти з 2 групи продовжили терапію

бронхіпретом до 12 та 14 днів. Динаміка аускультативної картини під впливом лікування характеризувалася зменшенням інтенсивності хрипів в легенях на 3-й день терапії і їх зникненням на 7-10-й день.

Як видно з табл. 2, у дітей обох груп в процесі комплексного лікування гострого бронхіту з включенням препарату бронхіпрет інтенсивність лихоманки та інтоксикаційного синдрому в залежності від дня лікування були достовірно меншими вже на 3-й день стаціонарного лікування і на 5-й день у більшості дітей зникли. Нормалізація температури тіла у дітей другої групи проходила повільніше порівняно з першою групою. Так, на 3 день лікування температура тіла у дітей другої групи нормалізувалася повільніше  $0,83 \pm 0,10$  порівняно з дітьми з першої групи  $0,61 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ), проте з 5 дня у дітей обох досліджуваних груп температурні прояви зникли.

У табл. 3 представлено динаміку гемограми у дітей двох досліджуваних груп на фоні лікування.

Як показують дані, наведені у табл. 3, у динаміці лікування спостерігалися позитивні зміни з боку гемограми. Достовірних відмінностей у загального аналізу крові між двома досліджуваними групами в перший день при госпіталізації виявлено не було. Було виявлено, що протягом 10 днів лікування у всіх дітей нормалізувався рівень лейкоцитів у сироватці крові. В процесі лікування у жодної дитини не спостерігалось підвищення відносного вмісту еозинофілів, що вказує на можливість безпечного застосування препарату бронхіпрет- сироп у дітей на тлі алергічного фону.

У жодному випадку не відзначалося розвитку ускладнень перебігу бронхіту.

Серед побічних ефектів у однієї дитини (3,3%) другої групи спостерігалися скарги на нудоту після прийому препарату бронхіпрет, що не потребувало його відміни чи зменшення дозування. Ще у однієї дитини другої групи спостерігався незначний свербіж на 9 день спостереження. Загострень atopічного дерматиту або появи кропив'янки не спостерігалось у дітей обох груп.

У дітей першої групи визначення концентрації загального IgE у сироватці крові проводили лише на

Таблиця 2

**Основні клінічні симптоми у дітей першої та другої груп в динаміці лікування (у балах, M±m)**

Клінічні симптоми		Дні лікування				
		1	3	5	7	10
Температура тіла (аксиллярна)	1 група	1,28±0,06	0,61±0,05*	0,05±0,02	відсутня	відсутня
	2 група	1,37±0,08	0,83±0,10	0,07±0,03	відсутня	відсутня
Інтоксикаційний синдром	1 група	1,1±0,09	0,7±0,06*	0,1±0,05	відсутній	відсутній
	2 група	1,15±0,11	0,9±0,05	0,11±0,06	відсутній	відсутній
Виділення з носа	1 група	1,21±0,05*	0,9±0,03*	0,64±0,05	відсутні	відсутні
	2 група	1,87±0,11	1,43±0,13	0,77±0,05	0,13±0,05	відсутні
Інтенсивність кашлю	1 група	2,04±0,05*	1,32±0,03	1,15±0,04	0,51±0,07	відсутній
	2 група	2,35±0,08	1,46±0,24	1,28±0,08	0,49±0,09	0,10±0,03
Продуктивність кашлю	1 група	2,76±0,1	1,02±0,9*	0,72±0,1	0,28±0,03	0,1±0,04
	2 група	2,86±0,05	1,22±0,12	0,86±0,06	0,34±0,07	0,14±0,04
Хрипи в легенях	1 група	2,58±0,04	1,54±0,1	0,42±0,06	відсутні	відсутні
	2 група	2,65±0,08	1,73±0,17	0,45±0,08	0,07±0,03	відсутні

Примітка: \* – різниця між групами обстеження достовірна, p < 0,05

Таблиця 3

**Кількість пацієнтів із зміненими показниками загального аналізу крові в динаміці лікування препаратом бронхіпрет-сироп**

Клінічні симптоми		Дні лікування	
		1 день	10-12 день
		M±m	
Лейкоцитоз (9,1-15,0 г/л)	1 група	4 (16±5,3%)*	0
	2 група	6 (20,0±7,3%)*	0
Нормальний рівень лейкоцитів крові (4,0-9,0 г/л)	1 група	11 (44±6,7%)*	25 (100%)
	2 група	13 (43,3±9,0%)*	30 (100%)
Лейкопенія (3,0-3,9 г/л)	1 група	10 (40,0±9,0%)*	0
	2 група	11 (36,7±8,8%)*	0
Підвищення швидкості осідання еритроцитів (метод Панченкова): 10 мм/год-20 мм/год	1 група	6 (24±8,6%)*	0
	2 група	7 (23,3±7,7%)*	1 (3,3±3,3%)
Відносний лімфоцитоз (понад 40 %)	1 група	10 (40±9,2%)*	0
	2 група	12 (40,0±8,9%)*	3 (10,0±5,5%)
Відносна еозинофілія (понад 5 %)	1 група	5 (20,0±8,4%)*	0
	2 група	6 (20,0±7,3%)*	0

Примітка: \* – різниця між днями обстеження p < 0,05

початку лікування, дітям другої групи визначення концентрації загального IgE у сироватці крові проводили ще на 10 день терапії. Алергічний фон у дітей другої групи підтверджувався помірним підвищенням концентрації загального IgE у сироватці крові. Було виявлено, що на початку лікування концентрація загального IgE у сироватці крові у дітей першої групи складала 14±1,3 кU/л та відповідала нормальним показникам.

Концентрація загального IgE у сироватці крові у дітей другої групи на початку терапії була в межах 38,3±1,3 кU/л, через 10 днів – 36,8±1,1 кU/л. Тобто протягом 10 днів лікування, достовірних змін в середніх показниках IgE в сироватці крові не відбулося.

На основі представлених даних препарат бронхіпрет сироп при застосуванні у дітей з гострим брон-

хітом, як на тлі алергічного фону так і без нього, показав високу ефективність і безпечність, відсутність алергічних ускладнень і може бути рекомендований до застосування у педіатричній практиці.

**Висновки:**

**1. Комплексне лікування гострого бронхіту у дітей, у т.ч. з обтяженим алергічним фоном, із включенням препарату бронхіпрет має позитивний клінічний ефект, призводить до швидкого розрідження бронхіального секрету та полегшення його відходження вже на 3-й день початку терапії.**

**2. Рослинний препарат бронхіпрет має гарний профіль безпеки і може застосовуватися у дітей при гострому бронхіті навіть з ускладненим алергологічним анамнезом практично без ризику розвитку алергічних ускладнень.**

## ЛІТЕРАТУРА

- Antibiotic resistance: a final warning. *Lancet*. 2013;382:1072.
- Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ*. 2009;338:b2242.
- De Pellegrin ML, Rohrhofer A, Schuster P, Schmidt B, Peterburs P, Gessner A. The potential of herbal extracts to inhibit SARS-CoV-2: a pilot study. *Clin Phytosci*. 2021;7(1):29. doi: 10.1186/s40816-021-00264-6. Epub 2021 Mar 8. PMID: PMC7937545.
- Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough*. 2013;9:25.
- Games E., Guerreiro M., Santana F.R. [et al]. Structurally related Monoterpenes p-cymene, Carvacrol and Thymol isolated from essential oil from leaves of *Lippiasidoides* Cham. (Verbenaceae) protect mice against Elastase-induced emphysema. *Molecules*. 2016;21(10). DOI: 10.3390/molecules21101390.
- Gencay M., Roth M., Christ-Crain M. [et al]. Single and multiple viral infections in lower respiratory tract infection. *Respiration*. 2010;80(6):560-567. DOI: 10.1159/000321355.
- He Y, Jiang W, Liao JQ, Jing L, Li J, Yang L. Short-term effects of air pollutants on hospital admissions for acute bronchitis in children: a multi-city time-series study in Southwest China. *World J Pediatr*. 2022;18(6):426-434. doi:10.1007/s12519-022-00537-1.
- Huang JJ, Yang XQ, Zhuo ZQ, Yuan L. Clinical characteristics of plastic bronchitis in children: a retrospective analysis of 43 cases. *Respir Res*. 2022;23(1):51. Published 2022 Mar 6. doi:10.1186/s12931-022-01975-1.
- Kardos P, Cegla U, Gillissen A, Kirsten D, Mitfessel H, Morr H, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie*. 2004;58:570-602.
- Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652-660. doi:10.1055/s-0031-1296767.
- Khosravi A.R., Erle D.J. Chitin-induced airway epithelial cell innate immune responses are inhibited by Carvacrol Thymol. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0159459. DOI: 10.1371/journal.pone.0159459.
- Marushko Yu.V., Hyshchak T.V., Lovitsa T.V., Yesipova S.I., Khomych O.V. Clinical evaluation of the use of inhalations of 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution (FLU-ACIL broncho) in the treatment of children with acute bronchitis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2022;7(127):126-132.
- Marushko Yu.V., Hyshchak T.V. Experience in the use of enisamium iodide in the clinic of acute respiratory diseases: a review of the literature. *Modern Pediatrics*. 2018; 5(93):65-70.
- Marushko Yu.V., Hyshchak T.V. Effectiveness of Icelandic moss extract for dry cough in children. *Modern Pediatrics*. 2018; 6:71-77. (Ukr).
- Marushko Yu.V., Hyshchak T.V., Lysovets A.V., Myka M.Yu. Study of the effectiveness of the herbal preparation "Bronhipret" in the monotherapy of acute uncomplicated bronchitis in children. *Modern Pediatrics*. 2014; 4:84-84. (Ukr).
- Marushko Yu.V., Hyshchak T.V., Lysovets O.V., Myka M.Yu., Marushko E.Yu. Antitussive and expectorant therapy for acute respiratory diseases in children. *Modern Pediatrics*. 2015; 6:51-55. (Ukr).
- Marushko Yu.V., Hyshchak T.V., Khomych O.V. Experience of using Bronchipret syrup in preschool children with acute bronchitis and an atopic background. *Phytotherapy. Journal*. 2021; 2:4-10. Doi:10.33617/2522-9680-2021-2-4 (Ukr).
- Marushko, Y., Hyshchak, T., Chabanovych, O. Features of the combined course of acute tonsillitis and pharyngitis in children with allergic rhinitis and the possibility of local therapy. *Paediatrics Eastern Europe*. 2021; 9(4):686-697. (Ukr).
- Marzian O. Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen. Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Efeublättern [Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Non-interventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves]. *MMW Fortschr Med*. 2007;149(27-28 Suppl):69-74.
- Mastalerz-Migas A., Doniec Z., Plusa T. [Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract.] *Pol Merk. Lekarski*. 2017; 22;43(258):255-257. PMID: 29298963.
- Morgan JR, Carey KM, Barlam TF, Christiansen CL, Drainoni ML. Inappropriate Antibiotic Prescribing for Acute Bronchitis in Children and Impact on Subsequent Episodes of Care and Treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):271-274. doi:10.1097/INF.0000000000002117, Patel N, Patel M, Inja R, Krvavac A, Lechner AJ. Plastic Bronchitis in Adult and Pediatric Patients: A Review of its Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Mo Med*. 2021;118(4):363-373.
- Perret JL, Wurzel D, Walters EH, et al. Childhood 'bronchitis' and respiratory outcomes in middle-age: a prospective cohort study from age 7 to 53 years. *BMJ Open Respir Res*. 2022;9(1):e001212. doi:10.1136/bmjresp-2022-001212.
- Seibel J., Pergola C., Werz O. [et al]. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar, inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedic*. 2015 Dec 1;22(13):1172-7. doi: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
- Seibel J., Wonnemann M., Werz O., Lehner M.D. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts *Clinic. Phytosc*. (2018) 4:4 DOI 10.1186/s40816-018-0062-2.

Надійшла до редакції 21.10.2022

Прийнято до друку 15.11.2022

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Марушко Ю.В.** – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних;

**Гишак Т.В.** – збір матеріалу, статистична обробка даних;

**Хомич О.В.** – написання тексту, редагування.

Електронна адреса для листування з авторами: iurii.marushko@gmail.com

UDC 615.322.6157.014

**Sepideh PARCHAMI GHAZAEI**

*Candidate of Biological Sciences, Assistant, Assistant of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pathological Physiology, Kyiv Medical University, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (Sep\_par\_71@ukr.net)*  
**ORCID:** 0000-0002-3829-3270

**Tetyana HARNYK**

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Physical Education, Sports and Human Health, Vernadsky Taurida National University, John Mc Cain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)*  
**ORCID:** 0000-0002-5280-0363

**Ella GOROVA**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physical Education, Sports and Health, Vernadsky Taurida National University, John Mc Cain str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (gorova.ella@tnu.edu.ua)*  
**ORCID:** 0000-0003-0259-5469

**Petro SEREDA**

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pathological Physiology, Kyiv Medical University, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (p.sereda@kmu.edu.ua)*  
**ORCID:** 0009-0005-6005-9615

**Kateryna MARCHENKO-TOLSTA**

*Senior Lecturer, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pathological Physiology, Kyiv Medical University, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (k.marchenko-tolsta@kmu.edu.ua)*  
**ORCID:** 0000-0001-7744-5874

**Murtaza HAMEED**

*5th year Student of Medicine, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pathological Physiology, Kyiv Medical University, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (m.hameed.st@kmu.edu.ua)*  
**ORCID:** 0000-0003-0570-1108

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-37

**To cite this article:** Parchami Ghazae S., Harnyk T., Gorova E., Sereda P., Marchenko-Tolsta K., Hameed M. (2023). Rol fitozasobiv u terapii revmatoidnoho artrytu (Ohliadova stattia) [Role of phytochemicals treatments in managing rheumatoid arthritis (review article)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 37–43, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-37

**ROLE OF PHYTOCHEMICALS TREATMENTS IN MANAGING RHEUMATOID ARTHRITIS  
(REVIEW ARTICLE)**

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs are one of the symptomatic treatment options for rheumatoid arthritis (RA). However, these medications are known to have multiple adverse effects. Although biological medications target molecular pathways involved in the inflammatory process of RA, there is a lack of long-term safety data. This review aims to present the novel insights of recent studies investigating medicinal plants, phytochemicals and their pharmacological activities against RA. Punicalagin reduces release of LPS-induced nitric oxide, TNF- $\alpha$ , and IL-6 by suppressing NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways that are responsible for apoptosis of chondrocytes. Anthocyanins decrease the number of Th17 cells and suppress Th17 cells differentiation in vivo and in vitro. Also, anthocyanins inhibit osteoclasts via downregulation of cytokines including IL-1, IL-6, IL-17, and TNF- $\alpha$  in vitro. Oral ellagic acid in arthritic rats considerably decreases paw edema and levels of chitinase-3-like protein-1, which is induced via the NF- $\kappa$ B pathway and overexpression of which is associated with the inflammatory process of RA in chondrocytes and synovial tissue. Punicic acid reduces MMP9 gene expression, associated with the activation of NF- $\kappa$ B, which may mediate its anti-inflammatory effect in osteoarthritis. Although to date natural products are mainly used as nutraceuticals, the treatment of RA by medicinal plants needs more investigation to fully explore their potential as pharmacological agents in the treatment of autoimmune inflammatory diseases.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, punicalagin, anthocyanins, ellagic acid, punicic acid, anti-inflammatory phytochemicals.

## **Сенідех ПАРЧАМІ ГАЗАЕ**

кандидат біологічних наук, асистент, асистент кафедри фармакології, клінічної фармакології, патологічної фізіології, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (Ser\_par\_71@ukr.net)  
**ORCID:** 0000-0002-3829-3270

## **Тетяна ГАРНИК**

доктор медичних наук, професор, професор загальноузузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0002-5280-0363

## **Елла ГОРОВА**

кандидат медичних наук, доцент, доцент загальноузузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (gorova.ella@tntu.edu.ua)  
**ORCID:** 0000-0003-0259-5469

## **Петро СЕРЕДА**

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, клінічної фармакології, патологічної фізіології, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (p.sereda@kmtu.edu.ua)  
**ORCID:** 0009-0005-6005-9615

## **Катерина МАРЧЕНКО-ТОЛСТА**

старший викладач, старший викладач кафедри фармакології, клінічної фармакології, патологічної фізіології, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (k.marchenko-tolsta@kmtu.edu.ua)  
**ORCID:** 0000-0001-7744-5874

## **Муртаза ХАМІД**

студент 5-го курсу медичного факультету, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (m.hameed.st@kmtu.edu.ua)  
**ORCID:** 0000-0003-0570-1108

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-37

**Бібліографічний опис статті:** Парчамі Газае С., Гарник Т., Горова Е., Середа П., Марченко-Толста К., Хамід М. (2023). Роль фітозасобів у терапії ревматоїдного артриту (оглядова стаття). *Фітотерапія. Часопис*, 1, 37–43, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-37

## **РОЛЬ ФІТОЗАСОБІВ У ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ (ОГЛЯДОВА СТАТТЯ)**

Нестероїдні протизапальні препарати є одним із варіантів симптоматичного лікування ревматоїдного артриту (РА). Однак відомо, що вони мають численні побічні ефекти. Незважаючи на те, що біологічні препарати спрямовані на молекулярні шляхи запалення, бракує даних про довгострокову безпеку щодо РА. Цей огляд має на меті представити нові ідеї останніх досліджень лікарських рослин, фітохімічних речовин та їх фармакологічні ефекти щодо РА. Пунікалагін зменшує вивільнення LPS-індукованого оксиду азоту, TNF- $\alpha$  та IL-6 шляхом пригнічення сигнальних шляхів NF- $\kappa$ B і MAPK, які відповідають за апоптоз хондроцитів. Антоціани зменшують кількість клітин Th17 і пригнічують диференціацію клітин Th17 *in vivo* та *in vitro*. Крім того, антоціани інгібують остеокласти шляхом зниження регуляції цитокінів, включаючи IL-1, IL-6, IL-17 і TNF- $\alpha$  *in vitro*. Елагова кислота у щурів з артритом значно зменшує набряк лапи та рівні хітинази-3-подібного білка-1, який індукується через шлях NF- $\kappa$ B і надмірна експресія якого пов'язана із запальним процесом у хондроцитах і синовіальній тканині. Пунікова кислота знижує експресію гена MMP9, пов'язану з активацією NF- $\kappa$ B, що може опосередковувати її протизапальну дію у разі остеоартриту. Хоча на сьогодні природні сполуки в основному використовуються як нутрицевтики, терапія РА лікарськими рослинами потребує додаткових досліджень, щоб повністю вивчити їхній потенціал як фармакологічних засобів у лікуванні аутоімунних запальних захворювань.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, пунікалагін, антоціани, елагова кислота, пунікова кислота, протизапальні фітохімічні речовини.

**Introduction.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory and autoimmune disease that essentially affects the joints. Although the severity of RA has reduced during recent decades, the disease prevalence has risen. According to population-based studies, the global prevalence of RA between 1980 and 2019 was 460 per 100.000 population. Trend analysis showed that RA was observed more in developed countries than developing countries (Finckh et al., 2022, pp. 591–602; Almutairi, 2020, pp. 863–877). This disease arises more in adult populations and is characterized by swelling, redness, pain and stiffness and progressive disability, affecting multiple joints symmetrically (Kaloni, Chakraborty, & Biswas, 2020, pp. 179–190). The role of several auto antibodies such as rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) and anti-carbamylated protein antibodies (anti-CarP) in the pathogenesis of RA is evident. In synovial joints, type 1 T helper cells (Th1) are involved in the activation of macrophages that induce the production of pro-inflammatory cytokine like tumor necrosis factor (TNF) (Mueller et al., 2021, p. 3017). Although recent research has shown that interleukin (IL)-24 possesses anti-inflammatory effects, it (together with IL-20) was detected to be enhanced in plasma from patients with RA (Zhong, Zhang, & Chong, 2022, p. 627). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the symptomatic treatment options for RA. However, these medications are known to have multiple adverse effects including nephrotoxicity, gastrointestinal bleeding and ulceration, increasing blood pressure and the risk of first hospitalization due to congestive heart failure. In order to control these reactions it is recommended to administer NSAIDs for a short period of time and in the lowest effective dose (Wongrakpanich, Wongrakpanich, & Melhado, 2018, pp. 143–150). Conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are usually the first choice to diminish disability and improve long-term outcomes for people with RA. Biologics are much more costly than other subsets of DMARDs, they are commonly used as partial responders to traditional DMARDs. Although the combination of biologics and traditional DMARDs has demonstrated improved efficacy, the potential benefits and harms (such as cancer and infections) are still controversial (Singh et al., 2016, p. CD012183). Various treatment strategies aim to suppress the activity of the disease. The introduction of synthetic and biologic DMARDs in very early stages of RA minimizes joint damage and functional disability, optimizing outcomes for patients. However, in spite of applying aggressive pharmacologic treatment regimens early in disease onset, complete clinical remission is not

achieved (Guo et al., 2018, p. 15). Although biological medications seem to effectively target molecular pathways involved in the inflammatory process of RA, there is a lack of long-term safety data regarding their use. Moreover, biologic drugs appear to have some disadvantages. Among these is their chemical and physical volatility. Immunobiologics should be stored, distributed and transported at specific temperatures (2–8°C) in order to avoid compromising their safety and efficacy. Patients need to be informed about home storage temperature condition monitoring via instructions provided by drug manufacturers (de Assis Damasceno et al., 2020, pp. 1–6). Various investigations have demonstrated an increased prevalence in the use of herbal medicine in developing countries. Since ancient times, herbs have been utilized as medicines for treating numerous diseases including inflammatory diseases. Interestingly, a rise in the prevalence of herbs used as complementary and alternative medicine among chronic disease patients has been reported in recent years (Peltzer & Pengpid, 2019, pp. 573–582; Welz, Emberger-Klein, & Menrad, 2018, p. 92). The anti-inflammatory properties of some herbal products are well-known and they have fewer unwanted effects than existing anti-inflammatory medications. As such, herbs and their derivatives constitute a promising arena in novel medical therapies. Furthermore, the cost-effectiveness of natural products has been explored and summarized by high quality studies (Xiong et al., 2022, p. 765226).

This article aims to present a review of novel insights into the use of medicinal plants, phytochemicals and their pharmacological activities against RA that have already been investigated via recent *in vivo*, *in vitro* experiments and clinical trials.

**Anti-inflammatory phytochemicals and their mechanism of actions.** Inflammation is a pathological process characterized by the accumulation of pro-inflammatory mediators at the site of cell or tissue injury. Continuous inflammatory responses may lead to different types of autoimmune diseases such as RA. The pathological process in RA involves macrophages and lymphocytes migrating to the synovium of joints, causing synovitis. Certain phytochemicals are considered to inhibit the release of inflammatory molecules to suppress inflammatory responses (Shin et al., 2020, p. 5932; Gandhi et al., 2022, pp. 1–15).

**Punicalagin.** Is the precursor of ellagitannin and has been reported to be the most active polyphenol obtained from different parts of the pomegranate tree (*Punica granatum* Linn.). Methanolic (and ethanolic) pomegranate peels extract contains a high amount of bioactive compounds, including punicalagin

(10–50 mg/g) (Xu et al., 2021, pp. 1–12). Historically, seeds and juices are believed to have been taken as supplements to reduce the clinical symptoms of RA (Singh, Singh, & Mahajan, 2020, pp. 1306–1327). Marques and coauthors (2016) have already revealed that Punicalagin diminished TNF  $\alpha$  and interleukin (IL) 6 secretion in macrophages and primary human chondrocytes with lipopolysaccharide (LPS)-induced inflamed RAW264.7. (Marques et al., 2016, pp. 463–1467). Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) is a transcription factor that is activated by inducers such as cytokines in the cytoplasm of various types of immune cells. It migrates to the nucleus where it in turn induces transcription of target genes that mediate inflammatory responses, including those involving cytokines and chemokines. It is worth noting that many findings confirm activated NF- $\kappa$ B can be detected in human and animal arthritis synovium. (Singh, Singh, & Mahajan, 2020, pp. 1306–1327).

Cao et al. (2019, p. 2794) demonstrated that in RAW264.7, in a mouse cultured macrophage cell line that was pre-treated with punicalagin and LPS, punicalagin reduced release of LPS-induced nitric oxide (NO), TNF- $\alpha$ , and IL-6 by suppressing NF- $\kappa$ B and the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway that is responsible for apoptosis of chondrocytes. These results testify to the anti-inflammatory property of punicalagin via its ability to affect different inflammatory pathways.

**Anthocyanins (ACNs).** Are a subtype of flavonoids; water-soluble polyphenol compounds and which naturally exist in fruits and vegetables. Pelargonidin, delphinidin, cyanidin, peonidin, petunidin, and malvidin are widespread ACNs, present in many common plants. They have been shown to represent potent anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-cancer, anti-obesity and immunomodulatory activity (Salehi et al., 2020, pp. 1–20). The role of oxidative stress as one of the factors in the pathogenesis of RA is well-known. The regulation of oxidative stress by ACNs has been demonstrated in recent studies (Li et al., 2019, pp. 6815–6828; Min et al., 2015, pp. 1–17). The dysregulation of T helper 17 (Th17) cells which secrete proinflammatory IL 17 plays an important role in inflammation of affected joints in RA and may contribute to the destruction of cartilage and bone (Miao, Zhao, & Chen, 2022, pp. 1–9; Min et al., 2015, pp. 1–17). Decreasing the number of Th17 cells and the suppression of Th17 cells differentiation via the effect of oral ACNs has been examined *in vivo* and *in vitro* by Min and coauthors (2015). Furthermore, the authors reported the inhibitory effect of ACNs on osteoclasts via the downregulation of cytokines including IL-1, IL-6, IL-17,

and TNF- $\alpha$  *in vitro*. Although these studies suggest ACN therapy could represent a useful, novel approach in moderating inflammatory processes involved in chronic inflammatory disease, the results indicate that the oral bioavailability of ACN is low and its conjugated metabolites are released through bile without systemic distribution. It is worth noting that, not only the chemical structure of ACNs, but factors such as gut microbiota and metabolic process may affect the bioavailability of these natural compounds. Recent data proposes that cyanidin-3-O-glucoside may possess a higher bioavailability than other ACNs (Salehi et al., 2020, pp. 1–20; Kozłowska, & Dzierżanowski, 2021, pp. 1–17).

**Ellagic acid (EA).** Is a widely-distributed naturally bioactive phenolic agent, found predominantly in berries and nut kernels in different concentrations. The bur of the plant *Castanea sativa* Mill (sweet chestnut), the mesocarp of *Punica granatum* L. (pomegranate) and the fresh weight base of *Rubus idaeus* L. (raspberry) all contain a high EA content. The pronounced biological properties of EA such as anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-apoptotic and anti-mutagenic effects have been well-documented. Additionally, the antidiabetic, hepatoprotective, neuroprotective and cardioprotective capacity of EA has been summarized by Sharifi-Rad and coauthors (Sharifi-Rad et al., 2022, pp. 1–24). The effect of EA on various indices and possible mechanisms involved in the pathogenesis of RA has been investigated in Freund's complete adjuvant (FCA)-induced arthritis rats by Fikry and coauthors (2019). Administration of oral EA (50 mg/kg/day) for 20 days in the rats considerably decreased paw edema and levels of chitinase-3-like protein-1 (CHI3L1). CHI3L1 is an inflammatory marker induced via the NF- $\kappa$ B pathway and its over expression by chondrocytes and synovial tissue is associated with the inflammatory process of RA. Moreover, the study showed EA reduced cartilage destruction, synovial hyperplasia and bone erosion generated by Freund's adjuvant. Significant suppression of caspase-3 expression in models treated with EA testifies to the anti-apoptotic property of this biologic compound (Fikry, Gad, & Eid, 2019, pp. 878–886).

A study carried out by Lin and colleagues (2020) assessing the protective effects of EA in osteoarthritis suggests that EA suppresses secretion of iNOs (inducible nitric oxide synthase) and COX-2 (cyclooxygenase) in cultured human articular chondrocytes with IL-1 $\beta$ -induced inflammation. Moreover, they observed that EA could impede the destruction of cartilage surface and decrease Osteoarthritis Research Society International (OARSI) grades in osteoarthritic mice models *in vivo* (Lin et al., 2020, pp. 1–9). The results of the



trial conducted by Ghoochani, Karandish and Mowla (2016, pp. 4377–4381) on 38 patients revealed that the consumption of pomegranate juice, which is rich in EA, markedly diminished the stiffness score and improved cartilage destruction and physical function. Although it has been proposed as a therapy due to its potential benefits and little toxicity to normal cells, poor water-solubility and limited oral bioavailability restrict the efficacy of dietary EA. In this regard, a number of studies are being conducted, specifically focusing on drug delivery systems and formulation strategies to improve the bioavailability of EA. Micronized EA powder particles, amorphous EA dispersion, EA inclusion complexes (in cyclodextrins), EA encapsulated in arene-ruthenium metalla-prism cages, EA-polymers, and chitosan (CS) micro/nanospheres are some examples of such biopharmaceutical technologies aiming to allow for the administration of EA in a more bioavailable form (Zuccari et al., 2020, p. 3353).

**Punicic acid (PA).** Is known as a conjugated linoleic fatty acid and the main bioactive compound of pomegranate seed oil. Its anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic and anti-cancerogenic properties have been recently reported (Aruna, Venkataramanamma, & Singh, 2016, pp. 16–27). Taherian, Maghsoudi and Vaziri (2018, pp. 31–44) examined *in vitro* the effect of PA on LPS-induced matrix metalloproteinases (matrixins, MMPs) gene expression in synoviocytes. These play a major role in pathogenesis of osteoarthritis by degrading the cartilage's extracellular matrix (ECM). The study revealed that PA reduces MMP9 gene expression, the overexpression of which is associated with activation of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (Li et al., 2012, pp. 2096–2106). This may mediate the anti-inflammatory effect of PA in osteoarthritis.

**Future perspectives.** Research interest in a combination of phytotherapy and conventional, Western medication is rising worldwide. Phytochemicals are being investigated *in vitro*, *in vivo* and to a lesser extent in human trials, for better understanding of their potential benefits as therapy for many diseases. Herbs have demonstrated any ability to influence metabolic and immune system functions. Plant materials have been reported to be useful in the treatment of mental disorders, inflammatory diseases and cancers (Mata, Figueroa, & Navarrete, 2019, pp. 1–142).

The established origin of many modern medications in ethnobotanical remedies testifies to the important role of phyto-compounds not only in traditional but conventional medicine. Increasingly, studies are investigating the role of herbal medicine in treating autoimmune disorders (e.g., multiple sclerosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, atopic dermatitis, and RA). Preliminary results from many recent studies have shown the effect of immunomodulatory plants on the immune system as immunostimulants and/or immunosuppressors. However, regarding the immunomodulatory power of some bioactive compounds, the result of clinical studies differs from those in experimental models. Thus, the lack of reliable data in clinical studies is the main limitation for supporting experimental evidence. The incompatible anti-inflammatory or proinflammatory properties of these bioactive constituents in different autoimmune disorders further necessitates more supportive clinical trials (Di Sotto, Vitalone & Di Giacomo 2020, p. 468). Assessing the awareness of health care professionals on the safety of herbal medicine has gained growing interest worldwide. Accordingly, due to rising importance of natural products in the medical sphere, health care professionals require training to recognize the pharmacokinetic interactions of concomitant use of herbal medicines with conventional drugs, result of natural remedies overdose, tolerance, hypersensitivity, their impact on different organs, toxicity and teratogenicity (Hasen, & Hashim, 2021, pp. 2001–2008). The importance of health education programs to improve knowledge and awareness of health care providers regarding medicinal plants benefits and safety should be considered as research interest in this area continues to grow.

**Conclusion.** In recent years, growing evidence has highlighted the fact that biological agents possess the ability to block inflammatory mediators and modulate the immune system, marking them as candidate drugs for the treatment of chronic inflammatory diseases such as RA. However, planning for more clinical trials to investigate pharmacological potential of herbal medicine is necessary. Although to date natural products are mainly used as nutraceuticals, the treatment of RA by medicinal plants needs more investigation to fully explore their potential as pharmacological agents in the treatment of autoimmune inflammatory diseases.

#### REFERENCES

- Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D. (2020). The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatology international*, 41(5), 863–877. DOI: 10.1007/s00296-020-04731-0.
- Aruna, P., Venkataramanamma, D., & Singh, A. (2016). Health Benefits of Punicic Acid: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 15(1), 16–27. DOI: 10.1111/1541-4337.12171.
- Cao, Y., Chen, J., Ren, G., Zhang, Y., Tan, X., Yang, L. (2019). Punicalagin Prevents Inflammation in LPS- Induced RAW264.7 Macrophages by Inhibiting FoxO3a/Autophagy Signaling Pathway. *Nutrients*, 11(11), 2794, 1–14 (14 pages). DOI: 10.3390/nu11112794.

De Assis Damasceno, T.M., Fernandes, V., Silva C.A. L.D, Silva, A.M.C. D., Ishikawa Cezar Santos, L.C., da Silva e Lima, V.P. (2020). Storage Conditions of Immunobiologicals and their Influence on the Efficacy and Safety in the Treatment of Autoimmune Rheumatic Diseases. *The Open Rheumatology*, 14, 1–6 (6 pages). DOI: 10.2174/1874312902014010001.

Di Sotto, A., Vitalone, A., & Di Giacomo, S. (2020). Plant-Derived Nutraceuticals and Immune System Modulation: An Evidence-Based Overview. *Vaccines (Basel)*, 8(3), 1–34 (34 pages). DOI: 10.3390/vaccines8030468.

Fikry, E.M., Gad, A.M., & Eid, A.H. (2019). Caffeic acid and ellagic acid ameliorate adjuvant-induced arthritis in rats viatargeting inflammatory signals, chitinase-3-like protein-1 and angiogenesis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 878–886. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.041.

Finckh, A., Gilbert, B., Hodkinson, B., Bae, S.C., Thomas, R., Deane, K. D., ... Lauper, K. (2022). Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 18(10), 591–602. DOI: 10.1038/s41584-022-00827-y.

Gandhi, Y., Kumar R., Grewal, J., Rawat, H., Mishra, S.K., Kumar, V., ... Acharya, R. (2022). Advances in anti-inflammatory medicinal plants and phytochemicals in the management of arthritis: A comprehensive review. *Food Chemistry Advances*, 1(2022), 1–15 (15 pages). URL: <https://doi.org/10.1016/j.focha.2022.100085>.

Ghoochani, N., Karandish, M., & Mowla, K. (2016). The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. *The Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(13), 4377–4381. DOI: 10.1002/jsfa.7647.

Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N.J., Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*, 6, 15, 1–14 (14 pages). Doi: 10.1038/s41413-018-0016-9.

Hasen, G., & Hashim, R. (2021). Current Awareness of Health Professionals on the Safety of Herbal Medicine and Associated Factors in the South West of Ethiopia. *J. of multidisciplinary healthcare*, 14, 2001–2008. DOI: 10.2147/JMDH.S321765.

Kaloni, D., Chakraborty, D., & Biswas, S. A review on the efficacy of phytomedicines for Rheumatoid arthritis. *Academia J. of Medicinal Plants*, 8(12), 179–190. DOI: 10.15413/ajmp.2020.0142.

Kozłowska, A., & Dzierżanowski, T. (2021). Targeting Inflammation by Anthocyanins as the Novel Therapeutic Potential for Chronic Diseases: An Update. *Molecules*, 26(14),4380, 1–17 (17 pages). DOI: 10.3390/molecules26144380.

Li, K., Zhang, M., Chen, H., Peng, J., Jiang, F., Shi, X., ... Jia, Y. (2019). Anthocyanins from black peanut skin protect against UV-B induced keratinocyte cell and skin oxidative damage through activating Nrf 2 signaling. *Food & Function*, 10(10), 6815–6828. DOI: 10.1039/c9fo00706g.

Li, Y.F., Xu, X.B., Chen, X.H., Wei, G., He, B., Wang, J.D. (2012). The nuclear factor- $\kappa$ B pathway is involved in matrix metalloproteinase-9 expression in RU486-induced endometrium breakdown in mice. *Human Reproduction*, 27(7), 2096–2106. DOI: 10.1093/humrep/des110.

Lin, Z., Lin, C., Fu, C., Lu, H., Jin, H., Chen, Q., Pan, J. (2020). The protective effect of Ellagic acid (EA) in osteoarthritis: An in vitro and in vivo study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 125(2020), 109845, 1–9 (9 pages). DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109845.

Marques, L.C., Pinheiro, A.J., Araujo, J.G., de Oliveira, R.A., Silva, S.N., Abreu, I.C., ... Lima-Neto, L.G. (2016). Anti-Inflammatory Effects of a Pomegranate Leaf Extract in LPS-Induced Peritonitis. *Planta Medica*, 82(17), 1463–1467. DOI: 10.1055/s-0042-108856.

Mata, R., Figueroa, M., & Navarrete, A. (2019). Chemistry and Biology of Selected Mexican Medicinal Plants. *Progress in the chemistry of organic natural products*, 108, 1–142. DOI: 10.1007/978-3-030-01099-7\_1.

Miao, Z., Zhao, Y., & Chen, M. (2022). Using flavonoids as a therapeutic intervention against rheumatoid arthritis: The known and unknown. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 3(2022),100014, 1–9 (9 pages). DOI: 10.1016/j.prmcm.2021.100014.

Min, H.K., Kim, S.M., Baek, S.Y., Woo, J.W., Park, J.S., Cho, M.L., ... Park, S.H. (2015). Anthocyanin Extracted from Black Soybean Seed Coats Prevents Autoimmune Arthritis by Suppressing the Development of Th17 Cells and Synthesis of Proinflammatory Cytokines by Such Cells via Inhibition of NF- $\kappa$ B. *PLoS One*, 10(11), e0138201, 1–17 (17 pages). DOI: 10.1371/journal.pone.0138201.

Mueller, A.L., Payandeh, Z., Mohammadkhani, N., Mubarak, S.M.H., Zakeri, A., Alagheband Bahrami, A., ... Shakibaei, M. (2021). Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells*, 10(11), 3017, 1–38 (38 pages). DOI: 10.3390/cells10113017.

Peltzer, K., & Pengpid, S. (2019). The use of herbal medicines among chronic disease patients in Thailand: a cross-sectional survey. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 12, 573–582. DOI: 10.2147/JMDH.S212953.

Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Cappellini, F., Reiner, Ž., Zorzan, D., Imran, M., ... Maroyi, A. (2020). The Therapeutic Potential of Anthocyanins: Current Approaches Based on Their Molecular Mechanism of Action. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1300, 1–20 (20 pages). DOI: 10.3389/fphar.2020.01300.

Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Castillo, C.M.S., Caroca, R., Lazo-Vélez, M.A., Antonyak, H., ... Cho, W.C. (2022). Ellagic Acid: A Review on Its Natural Sources, Chemical Stability, and Therapeutic Potential. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 3848084, 1–24 (24 pages). URL: <https://doi.org/10.1155/2022/3848084>.

Shin, S.A., Joo, B.J., Lee, J.S., Ryu, G., Han, M., Kim, W.Y., ... Lee, C.S. (2020). Phytochemicals as Anti-Inflammatory Agents in Animal Models of Prevalent Inflammatory Diseases. *Molecules*, 25(24), 1–27 (27 pages). DOI: 10.3390/molecules25245932.

Singh, J.A., Hossain, A., Tanjong Ghogomu, E., Kotb, A., Christensen, R., Mudano, A.S., ... Wells, G.A. (2016). Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(5), CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183.

Singh, S., Singh, T.G., & Mahajan, K. (2020). Medicinal plants used against various inflammatory biomarkers for the management of rheumatoid arthritis. *J. of Pharmacy and Pharmacology*, 72(10), 1306–1327. DOI: 10.1111/jphp.13326.

Taherian, Maghsoudi, H., & Vaziri, A. (2018). Investigation of Punicic Acid Effects on Matrix Metalloproteinase Genes Expression in Bovine Fibroblast like-Synoviocytes as a Model of Osteoarthritis. *J. of Medicinal Plants*, 17(67), 31–44. URL: <http://jmp.ir/article-1-2262-en.html>.

Welz, A.N., Emberger-Klein, A., & Menrad, K. (2018). Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(1), 1–9 (9 pages). DOI: 10.1186/s12906-018-2160-6.

Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., & Melhado, K. (2018). A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and Disease*, 9(1), 143–150. DOI: 10.14336/AD.2017.0306.

Xiong, X., Jiang, X., Lv, G., Yuan, J., Li, M., Lu, Z.K. (2022). Evidence of Chinese Herbal Medicine Use From an Economic Perspective: A Systematic Review of Pharmacoeconomics Studies Over Two Decades. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 765226, 1–9 (9 pages). DOI: 10.3389/fphar.2022.765226.

Xu, J., Cao, K., Liu, X., Zhao, L., Feng, Z., Liu, J. (2021). Punicalagin Regulates Signaling Pathways in Inflammation-Associated Chronic Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 11(29), 1–12 (12 pages). DOI: 10.3390/antiox11010029.

Zhong, Y., Zhang, X., & Chong, W. (2022). Interleukin-24 Immunobiology and Its Roles in Inflammatory Diseases. *International J. of Molecular Sciences*, 23(2), 627, 1–10 (10 pages). DOI: 10.3390/ijms23020627.

Zuccari, G., Baldassari, S., Ailuno, G., Turrini, F., Alfei, S. & Caviglioli, G. (2020). Formulation Strategies to Improve Oral Bio-availability of Ellagic Acid. *Applied Sciences*, 10(10), 3353, 1–27 (27 pages). DOI: 10.3390/app10103353.

Надійшла до редакції 25.11.2022

Прийнята до друку 20.12.2022

**The authors do not have any conflicts of interest to declare.**

**Contribution of the authors:**

**Parchami Ghazae S.** – suggesting topic of the article, collecting sources of article, writing the article;

**Harnyk T.** – reviewing the article, collecting sources of article;

**Gorova E.** – literature review, conclusions;

**Sereda P.** – literature review, conclusions;

**Marchenko-Tolsta K.** – conclusions, proofreading of the text and analysis of literary sources;

**Hameed M.** – correction and literary editing.

**Електронна адреса для листування з авторами:** phitotherapy.chasopys@gmail.com

УДК 616.36+056.7+03

**Владислав ВЕЛИЧКО**

кандидат медичних наук, лікар-хірург відділення інвазійних методів діагностики та лікування, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня», вул. Академіка Заболотного, 26/32, м. Одеса, Україна, 65000 (vlvelichko13@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-5038-8312

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-44

**Бібліографічний опис статті:** Величко В. (2023). Біохімічна діагностика неалкогольного стеатогепатиту у хворих на холецистит і панкреатит. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 44–48, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-44

## БІОХІМІЧНА ДІАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА ХОЛЕЦИСТИТ І ПАНКРЕАТИТ

**Актуальність.** Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – одна з найпоширеніших хвороб сучасної людини. У патогенезі НАСГ вирішальну роль відіграють порушення жирового обміну та активація прозапальних процесів. Не виключено, що НАСГ може виникати і на тлі інших запально-дистрофічних захворювань гепато-біліарної системи.

**Мета дослідження.** Дослідити наявність неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у хворих на холецистит і панкреатит.

**Матеріали та методи дослідження.** У 37 пацієнтів, з яких у 15 було діагностовано холецистит і у 8 панкреатит, було досліджено у плазмі крові вміст білірубіну, протеїну, тригліцеридів (ТГ) і загального холестерину (ЗХ), а також активність ферментів: амілази, лужної фосфатази (ЛФ), аланінтрансамінази (АЛТ), аспартаттрансамінази (АСТ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено істотне зростання рівня білірубіну, ТГ, ЛФ, АЛТ у хворих на холецистит. У хворих на панкреатит найбільшою мірою зростає активність амілази, а меншою мірою – рівень білірубіну, ЛФ і АЛТ. 100% хворих мають істотно вищий рівень АЛТ і ЛФ, з яких у 93% хворих значно підвищене співвідношення АЛТ/АСТ, а у 80% хворих на холецистит суттєво рівні АЛТ, ЛФ, співвідношення АЛТ/АСТ і ТГ. 100% хворих на панкреатит мають високий рівень амілази, 75% – підвищене співвідношення АЛТ/АСТ, у 80% ТГ і лише 37% АЛТ.

**Висновок.** Діагноз НАСГ слід визначати за сукупністю таких біохімічних показників крові, як АЛТ, ТГ і співвідношення АЛТ/АСТ. Отримані нами дані свідчать, що у 80% хворих на холецистит і у 37% хворих на панкреатит розвивається НАСГ.

**Ключові слова:** стеатогепатит, холецистит, панкреатит, діагностика.

**Vladyslav VELYCHKO**

Candidate of Medical Sciences, Physician-Surgeon of the Department of Invasive Methods of Diagnosis and Treatment, Odesa Regional Clinical Hospital, Akademika Zabolotny str., 26/32, Odesa, Ukraine, 65000 (vlvelichko13@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-5038-8312

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-44

**To cite this article:** Velychko V. (2023). Biokhimichna diahnostyka nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na kholetsystyt i pankreatyt [Biochemical diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with cholecystitis and pancreatitis]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 44–48, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-44

## BIOCHEMICAL DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN PATIENTS WITH CHOLECYSTITIS AND PANCREATITIS

**Actuality.** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is one of widespread disease of modern people. The disturbances of lipid metabolism and the activation of proinflammation processes are main factors of NASH pathogenesis. Non exclusion hat NASH may develop in persons with cholecystitis and pancreatitis.

**Aim of work.** To investigate the presence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with cholecystitis and pancreatitis.

**Research methods.** In 37 patients, of whom cholecystitis was diagnosed in 15 and pancreatitis in 8, the content of bilirubin, protein, triglycerides (TG) and total cholesterol (TC) in the blood plasma, as well as the activity of enzymes: amylase, alkaline phosphatase (ALP), alaninetransaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) were investigated.

**Results.** A significant increase in the level of bilirubin, TG, ALP, ALT in patients with cholecystitis was established. In patients with pancreatitis, the activity of amylase increases to the greatest extent, and the level of bilirubin, ALP and ALT to a lesser extent. 100% of patients with cholecystitis have a significantly higher level of ALT and ALP. From this number, 93% of patients had a significantly increased ALT/AST ratio, and 80% of cholecystitis patients had significantly increased levels of ALT, ALP, the ALT/AST ratio, and TG. 100% patients with pancreatitis have a high amylase level, 75% have an elevated ALT/AST ratio, 80% have TG and only 37% have increased ALT.

**Conclusions.** The diagnosis of NASH should be determined by a combination of biochemical blood parameters such as ALT, TG, and the ALT/AST ratio. Our data show that 80% of cholecystitis patients and 37% of pancreatitis patients develop NASH.

**Key words:** steatohepatitis, cholecystitis, pancreatitis, diagnostics.

**Актуальність.** Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – одна з найпоширеніших хвороб сучасної людини і характеризується розвитком запально-дистрофічного процесу (гепатиту) на тлі стеатозу печінки (Marcellin, Kutala, 2018; Ge, Zheng, Wang, Du, Jiang, 2020). Стеатоз печінки, або неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), виникає за наявності ожиріння (Polyzos, Kountouras, Mantzoros, 2019), причиною якого є в більшості випадків (майже 90%) надмірне споживання жирів (більше 30% за калорійністю) (Loomba, Wong, Frayssse et al, 2020; St-Amand, Ngo Sock, Quinn, Lavoie, St-Pierre, 2020). Накопичення жиру в печінці може відбуватись і без ожиріння (приблизно у 10% пацієнтів з генетичними або індукованими порушеннями печінкових систем утворення ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) або зниження рівня інкреції ЛПДНЩ у кров) (Titov, 2008; Titov, 2014). Тривала присутність жиру в печінці обумовлює значне зростання вільних жирних кислот, які є головною причиною розвитку оксидативного стресу (García-Berumen, Ortiz-Avila, Vargas-Vargas et al, 2019). Внаслідок цього виникає пошкодження мітохондрій, мембранних структур гепатоцитів (Luci, Bourinet, Leclère, Anty, Gual, 2020; Wupperfeld, Fricker, Bois De Fer, Frank, Wehrle, Popovic, 2022), що призводить до розвитку гепатиту (Anderson, Borlak, 2008; Arab, Dirchwolf, Álvares-da-Silva et al, 2020).

Діагностика НАСГ є актуальною проблемою медицини у зв'язку з надзвичайною поширеністю цієї хвороби (майже 700 млн людей у світі) і її важкими наслідками (цироз печінки і гепатоцелюлярний рак) (Marcellin, Kutala, 2018; Ge, Zheng, Wang, Du, Jiang, 2020). Найбільш поширеною є біохімічна діагностика НАСГ, яка передбачає визначення в крові пацієнтів рівня показників ліпідного метаболізму: вмісту тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (Yang, Zhong, Ye et al, 2020; Yang, Xu, Hu, Zhang, Kuang, Zou, 2022; Lu, Kuang, Yue, Hu, Sheng, Zou, 2022). У більшості хворих на НАСГ ці показники підвищуються. Однак рівень цих показників зростає і у пацієнтів без НАСГ, але які споживають надмірну кількість жиру (Gozhenko, Gryshko, 2019; González-Becerra, Ramos-Lopez, Barrón-Cabrera et al, 2019). У деякої кількості пацієнтів (8-19%) виявляється НАЖХП без загального ожиріння (Zou, Zhong, Hu, Sheng, 2020).

Показником наявності запально-дистрофічного процесу в печінці може бути зростання в крові

«печінкових» маркерів, зокрема, активність аланін-трансамінази (АЛТ) (Zou, Zhong, Hu, Sheng, 2020; Kolesnikova, 2012), причому більш специфічним є зростання співвідношення АЛТ/АСТ (аспартат-трансаміназа) (Zou, Zhong, Hu, Sheng, 2020).

Для діагностики НАСГ рекомендують використовувати антропометричні показники (індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії) або їх комбінацію (Kuang, Sheng, Hu, Lu, Peng, Zou, 2022). Ці показники у хворих на НАЖХП зростають на 10–25%, тоді як рівень ТГ зростає на 60–100%, а активність АЛТ – на 50–70% (Kuang, Sheng, Hu, Lu, Peng, Zou, 2022).

**Метою даної роботи** було визначення наявності НАСГ у хворих на холецистит або панкреатит. Відомо, що порушення обміну жовчних кислот, яке, як правило, спостерігається при цих захворюваннях, впливає на розвиток НАЖХП і НАСГ (Arab, Karpen, Dawson, Arrese, Trauner, 2017; Pei, Gui, Kan et al, 2020; Okushin, Tsutsumi, Ikeuchi et al, 2020).

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 37 пацієнтів, розподілених у три групи (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

Показники	I група – контроль	II група – холецистит	III група – панкреатит
Кількість досліджених	14	15	8
Вік, роки	25–58	26–83	29–92
Чоловіки	6	8	2
Жінки	8	7	6
Індекс маси тіла (ІМТ)	27,5±1,1 (24,1–29,9)	26,4±1,2 (22,3–31,0)	27,9±1,5 (21,5–35,6)
Значення ІМТ > 30,0	0	3 (20%)	2 (25%)

I групу склали пацієнти без ожиріння і очевидних соматичних хвороб. II група була представлена пацієнтами з холециститом і III група включала хворих на панкреатит. Діагноз встановлювали у відповідності до існуючих рекомендацій (Gozhenko, Kvasnyc'ka, Konkin et al, 2010). Як видно з цих даних, відсутні істотні відмінності у показнику ІМТ у пацієнтів з холециститом і панкреатитом.

У плазмі крові пацієнтів визначали вміст протеїну (Lowry, Rosenbrough, Farr, Randall, 1951), білірубину (Goryachkovskiy, 2005), тригліцеридів (Tets, 1997), загального холестерину (Tets, 1997), активність ферментів: амілази (Goryachkovskiy, 2005), лужної фосфатази (Levitsky, Makarenko, Demyanenko, 2018), аланінтрансамінази (Tets, 1997), аспартаттрансамінази (Tets, 1997) і за співвідношенням АЛТ/АСТ визначали показник де Рітиса.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали у відповідності до (Truhacheva, 2012).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

У таблиці 2 представлено результати визначення у плазмі крові пацієнтів вмісту протеїну, білірубину, ТГ і ЗХ. Як видно з цих даних, вміст протеїну у хворих виявляє деяку тенденцію до зростання, однак  $p > 0,05$ . Вміст білірубину у хворих значно зростає: у хворих на холецистит у 5 разів і у хворих на панкреатит у 3 рази. Вміст ТГ достовірно зростає у хворих на холецистит і виявляє тенденцію до зростання у хворих на панкреатит. Вміст ЗХ мало змінюється у хворих.

Таблиця 2

**Біохімічні показники плазми крові пацієнтів**

Показники	Контроль	Холецистит	Панкреатит
Протеїн, г/л	71±4 (60–80)	82±7 (58–94) $p > 0,05$	78±6 (61–82) $p > 0,3$
Білірубін, ммоль/л	12,5±3,2 (7,0–20,0)	64,4±8,8 (18,2–91,3) $p < 0,01$	39,9±4,5 (17,5–59,6) $p < 0,05$
Тригліцериди, ммоль/л	0,65±0,12 (0,38–0,80)	1,14±0,22 (0,30–2,35) $p < 0,05$	0,82±0,20 (0,37–1,35) $p > 0,05$
Холестерин загальний, ммоль/л	3,80±0,25 (2,61–5,00)	4,70±0,46 (3,11–7,20) $p > 0,05$	4,26±0,42 (2,95–6,11) $p > 0,3$

У таблиці 3 представлено результати визначення ферментних показників у плазмі крові пацієнтів. Видно, що активність амілази найбільше зростає у хворих на панкреатит (у 2,8 рази), тоді як у хворих на холецистит – лише в 1,6 рази. У хворих на холецистит значно зросла активність лужної фосфатази (більше ніж у 3 рази). У хворих на панкреатит активність лужної фосфатази зросла в 1,6 рази.

У хворих на холецистит значно (у 5 разів) зростає активність АЛТ, тоді як активність АСТ зростає лише в 1,5 рази. У хворих на холецистит достовірно зростає і показник де Рітиса, тоді як у хворих на панкреатит цей показник виявляє лише тенденцію до збільшення.

У таблиці 4 показана кількість пацієнтів (у%), в яких рівень лабораторних показників перевищує верхній рівень відповідних показників контрольної групи. З цих даних видно, що хворі на холецистит практично усі (100%) мають високий рівень АЛТ і лужної фосфатази. 93% цих хворих мають більш високий показник де Рітиса і 80% – більш високий рівень ТГ і АСТ. Лише 25% хворих на холецистит мають дещо високий рівень амілази і 27% дещо високий рівень ЗХ.

Таблиця 3

**Ферментативні показники плазми крові пацієнтів**

Показники	Контроль	Холецистит	Панкреатит
Амілаза, од/л	52±7 (31–68)	84±9 (67–92) $p < 0,05$	141±16 (99–180) $p < 0,01$
Лужна фосфатаза, од/л	65±10 (42–90)	220±35 (125–290) $p < 0,01$	108±15 (86–140) $p < 0,05$
Аланінтрансаміназа (АЛТ), од/л	31,2±4,1 (28,7–39,9)	155,4±21,8 (38,2–270,5) $p < 0,01$	71,8±9,9 (39,0–115,4) $p < 0,01$
Аспартаттрансаміназа (АСТ), од/л	50,4±5,8 (38,2–60,0)	76,6±8,9 (54,0–90,3) $p < 0,05$	60,1±8,5 (52,3–91,5) $p > 0,05$
АЛТ/АСТ	0,75±0,11 (0,67–0,81)	1,27±0,15 (0,71–1,49) $p < 0,05$	1,12±0,16 (0,82–1,25) $p > 0,05$

Таблиця 4

**Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем лабораторних показників плазми крові**

Показники	Верхній рівень контролю	% пацієнтів з підвищеним рівнем	
		Холецистит	Панкреатит
Протеїн, г/л	80	53	25
Білірубін, ммоль/л	20	47	87
Тригліцериди, ммоль/л	0,80	80	50
Холестерин загальний, ммоль/л	5,00	27	25
Амілаза, од/л	68	25	100
Лужна фосфатаза, од/л	90	100	50
Аланінтрансаміназа (АЛТ), од/л	40	100	37
Аспартаттрансаміназа (АСТ), од/л	60	50	50
АЛТ/АСТ	0,81	93	75

Хворі на панкреатит (100%) мають високий рівень амілази, причому у 87% цих хворих спостерігається високий вміст білірубину, у 75% хворих підвищений показник де Рітиса і у 37% хворих на панкреатит істотно підвищено рівень АЛТ.

Отримані нами результати свідчать, що широковідомий антропометричний показник ІМТ не дає ніяких підстав для діагностики НАСГ. Більш ефективним є визначення активності АЛТ, яка підвищується у 100% хворих на холецистит, тоді як активність АСТ підвищується у 60% хворих.

Співвідношення АЛТ/АСТ (показник де Рітіса) підвищується у 93% хворих на холецистит, що свідчить про більш вірогідну локалізацію запального процесу в печінці (Zou, Zhong, Hu, Sheng, 2020).

Зростання в крові рівня ТГ свідчить про порушення жирового обміну, а саме про екзогенне або ендогенне накопичення жиру в організмі, в тому числі і в печінці (Polyzos, Kountouras, Mantzoros, 2019; González-Becerra, Ramos-Lopez, Barrón-Cabrera et al., 2019). У 80% хворих на холецистит виявилась гіпертригліцеридемія, що є індикатором стеатозу печінки.

Таким чином, для встановлення діагнозу НАСГ необхідне сукупне підвищення рівня трьох показників: АЛТ, показника де Рітіса і ТГ.

Отримані нами дані дають певні підстави вважати, що у 80% хворих на холецистит є НАСГ, що вимагає відповідного лікування.

Аналогічний аналіз результатів дослідження біохімічних маркерів у хворих на панкреатит дає підстави вважати, що у 37% цих хворих є НАСГ (підвищена активність АЛТ у 37%, підвищений показник де Рітіса у 75% і гіпертригліцеридемія у 50%).

**Висновки.** Для об'єктивного встановлення діагнозу НАСГ необхідно, як мінімум, оцінювати зростання в крові трьох показників: активність АЛТ, показник де Рітіса і вміст ТГ.

**У 80% хворих на холецистит і у 37% хворих на панкреатит спостерігається розвиток НАСГ.**

#### ЛІТЕРАТУРА

- Anderson, N. & Borlak, J. (2008). Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets in Steatosis and Steatohepatitis. *Pharmacological Reviews*. № 60(3). P. 311–357. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.108.00001>
- Arab, J. P., Dirchwolf, M. & Álvares-da-Silva, M. R. [et al.]. (2020). Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. № 19(6). P. 674–690. doi: 10.1016/j.aohp.2020.09.006.
- Arab, J. P., Karpen, S. J., Dawson, P. A., Arrese, M. & Trauner, M. (2017). Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology*. № 65(1). P. 350–362. doi: 10.1002/hep.28709.
- García-Berumen, C. I., Ortiz-Avila, O. & Vargas-Vargas, M. A. [et al.]. (2019). The severity of rat liver injury by fructose and high fat depends on the degree of respiratory dysfunction and oxidative stress induced in mitochondria. *Lipids in Health and Disease*. № 18. P. 78. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1024-5>.
- Ge, X., Zheng, L., Wang, M., Du, Y. & Jiang J. (2020). Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990–2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. №10(8). P. e036663. DOI:10.1136/bmjopen-2019-036663.
- González-Becerra, K., Ramos-Lopez, O. & Barrón-Cabrera, E. [et al.]. (2019). Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids in Health and Disease*. № 18. P. 178. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1120-6>.
- Goryachkovskiy, A. M. (2005). The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics. [3<sup>rd</sup> ed.]. Odessa : Ekologiya. 616 p. (Ru).
- Gozhenko, A. I. & Gryshko, Ju. M. (2019). Pathogenetic basis of the obesity development as a consequence of functional-metabolic imbalance in the organism (review). *Actual problems of transport medicine*. № 1(55). P. 29–40 (Ukr).
- Gozhenko, A. I., Kvasnyč'ka, O. B. & Konkin, S. I. [et al.]. (2010). Pathogenetic and clinical basis of liver disease. Odessa. 444 p. (Ukr).
- Kolesnikova, E. V. (2012). The role of postprandial violations in the development of liver steatosis in patients with type 2 diabetes. *Odessa medical J*. № 2(130). P. 35–40 (Ru).
- Kuang, M., Sheng, G., Hu, C., Lu, S., Peng, N. & Zou Y. (2022). The value of combining the simple anthropometric obesity parameters, Body Mass Index (BMI) and a Body Shape Index (ABSI), to assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*. № 21. P. 104. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01717-8>.
- Levitsky, A. P., Makarenko, O. A. & Demyanenko S. A. (2018). Methods of experimental dentistry (teaching aid). Simferopol: Tarpan. 78 p. (Ru).
- Loomba, R., Wong, R. & Fraysse, J. [et al.]. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. *Aliment. Pharmacol. Ther*. № 51. P. 1149–1159. doi: 10.1111/apt.15679.
- Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L. & Randall R. J. (1951). Protein measurement with Folin phenol reagent. *Biol. Chem*. № 193. P. 265–275.
- Lu, S., Kuang, M., Yue, J., Hu, C., Sheng, G. & Zou, Y. (2022). Utility of traditional and non-traditional lipid indicators in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in a Japanese population. *Lipids in Health and Disease*. № 21. P. 95. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01712-z>.
- Luci, C., Bourinet, M., Leclère, P. S., Anty, R. & Gual, P. (2020). Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Endocrinol (Lausanne)*. № 11. P. 597–648. doi: 10.3389/fendo.2020.597648.
- Marcellin, P. & Kutala, B. K. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int*. № 1. P. 382–386. doi: 10.1111/liv.13682.
- Okushin, K., Tsutsumi, T. & Ikeuchi, K. [et al.]. (2020). Heterozygous knockout of Bile salt export pump ameliorates liver steatosis in mice fed a high-fat diet. *PLoS One*. № 15(8). P. e0234750. doi: 10.1371/journal.pone.0234750.
- Pei, K., Gui, T. & Kan, D. [et al.]. (2020). An Overview of Lipid Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed Res Int*. № 4020249. doi: 10.1155/2020/4020249.
- Polyzos, S. A., Kountouras, J. & Mantzoros, C. S. (2019). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. № 92. P. 82–97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.

St-Amand, R., Ngo Sock, É. T., Quinn, S., Lavoie, J.-M. & St-Pierre D. H. (2020). Two weeks of western diet disrupts liver molecular markers of cholesterol metabolism in rats. *Lipids in Health and Disease*. № 19. P. 192. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01351-2>.

Tets, N. U. (1997). The encyclopedia of clinical laboratory tests. Moskva : Labinform. P. 128, 459–460. (Ru)

Titov, V. N. (2014). Blood plasma microparticles, microvesicles, exosomes, apoptosis bodies and Kupffer macrophages in the liver – a late system in phylogenesis for the implementation of the biological function of endoecology (lecture). *Clinical laboratory diagnostics*. № 7. P. 29–39. (Ru).

Titov, V. N. (2008). Clinical biochemistry of fatty acids, lipids and lipoproteins. M.-Tver: Triad. 272 p. (Ru).

Truhacheva, N. V. (2012). Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica. Moskva: GJeO-TAR-Media. 379 p. (Ru).

Wupperfeld, D., Fricker, G., Bois De Fer, B., Frank, L., Wehrle, A. & Popovic, B. (2022). Essential phospholipids decrease apoptosis and increase membrane transport in human hepatocyte cell lines. *Lipids in Health and Disease*. № 21. P. 91. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01698-8>.

Yang, M., Xu, Y., Hu, C. G., Zhang, S., Kuang, M. & Zou, Y. (2022). Association between hypertriglyceridemic-waist phenotype and non-alcoholic fatty liver disease: a general population-based study. *Lipids in Health and Disease*. № 21. P. 50. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01660-8>.

Yang, S., Zhong, J. & Ye, M. [et al]. (2020). Association between the non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese children and adolescents: a large single-center cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*. № 19. P. 242. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01421-5>.

Zou, Y., Zhong, L., Hu, C. & Sheng, G. (2020). Association between the alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio and new-onset non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: a population-based longitudinal study. *Lipids in Health and Disease*. № 19. P. 245. URL: <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01419-z>.

Надійшла до редакції 20.12.2022

Прийнята до друку 25.01.2023

**Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.**

**Електронна адреса для листування з автором:** [vvelichko13@gmail.com](mailto:vvelichko13@gmail.com)



УДК 616.65-002-036.1-07-085

**Юрій ФІЛІПОВ**

доктор медичних наук, професор, академік, кафедри внутрішніх хвороб з курсом профілактичної медицини, Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, вул. Севастопільська, 17, м. Дніпро, Україна, 49000 (f0503200104@gmail.com)

**Наталія ЄВТУШЕНКО**

асистент кафедри внутрішніх хвороб з курсом профілактичної медицини, Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, вул. Севастопільська, 17, м. Дніпро, Україна, 49000 (tomaevt@gmail.com)

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-49

**Бібліографічний опис статті:** Філіппов Ю., Євтушенко Н. (2023). Алкогольна хвороба печінки. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 49–53, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-49

**АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ**

**Актуальність.** Алкоголь поруч з рядом супутніх захворювань, інфікованими вірусами гепатиту В і С, ожирінням, гемохроматозом, значно підвищує ризик розвитку алкогольного ураження печінки, що з кожним роком все більше повертає увагу медичної спільноти.

**Мета.** Аналізувати новітні наукові досягнення в лікуванні алкогольної хвороби печінки та висвітлити перспективи використання природних харчових «наноалмазів» з галактози і яблучної кислоти, вихрового імпульсного магнітного поля, фітопрепаратів.

**Матеріали та методи.** Проводиться діагностика алкогольного гепатиту, яка ґрунтується на: анамнезі, виявленні характерних ознак зловживання алкоголем, опитуванні родичів, даних спеціальних тестів, лабораторних і інструментальних досліджень, як УЗД в динаміці для виявлення зміни ехогенності паренхіми печінки, МРТ та КТ для виявлення стеатозу, фіброзанування для вимірювання щільності тканини печінки і ступеня розвитку фіброзу та виключенні інших можливих причин ураження печінки. Вивчаються і аналізуються клінічні прояви.

**Результати.** Функція клітин при лікуванні відновлюється за такими підходами: - застосування в харчуванні продуктів з амаранту (не спиртові екстракти амаранту, масло амаранту); - сеанси обробки печінкової зони вихровим магнітним полем апаратом «ВІТМА-1» українського виробництва; - фітопрепарати: гепатофіл, лабазник у вигляді екстрактів для попередження фіброзу клітин печінки, цитофіл -4 та цитофіл -13 для попередження ракового процесу; - харчові «наноалмази» з галактози і яблучної кислоти для стабілізації клітини печінки.

**Висновки.** Поєднання кількох підходів у лікуванні дало гарний результат. Використовували «наноалмази» з галактози, рослинні препарати, вихрове імпульсне магнітне поле та дієту. Використання «наноалмазів» патогенетично обґрунтоване при алкогольному цирозі печінки, має імуносупресивну та антиоксидантну дію, стабілізує роботу клітин печінки, змінює структуру води в організмі хворого, що пригнічує патогенні та непатогенні організми, має дезінфікуючий ефект, що сприяє придушенню різних інфекцій. Вони є новим науковим відкриттям і можуть стати альтернативою трансплантації печінки при її алкогольному ураженні. Вихрове імпульсне магнітне поле відновлює структуру клітин печінки при фіброзі. Лабазник підвищує детоксикаційну функцію клітин печінки, прискорює регенерацію тканин. Фітолайни цитофіл-4 та цитофіл-13 попереджають ракове переродження клітин печінки. Значення має повноцінне харчування з достатнім вмістом мікроелементів, білків, вітамінів.

**Ключові слова:** алкогольна хвороба печінки, «наноалмази», вихрове імпульсне магнітне поле.

**Yurii PHILIPPOV**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician, Department of Internal Medicine, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine, Sevastopilska str., 17, Dnipro, Ukraine, 49000 (f0503200104@gmail.com)

**Nataliya YEVTUSHENKO**

Assistant at the Department of Internal Medicine Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Sevastopilska str., 17, Dnipro, Ukraine, 49000 (tomaevt@gmail.com)

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-49

**To cite this article:** Philippov Yu., Yevtushenko N. (2023). Alkoholna khvoroba pechinky [Alcohol-related liver disease]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 49–53, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-49

ALCOHOL-RELATED LIVER DISEASE

**Background.** Along with a number of concomitant diseases, infection with hepatitis B and C viruses, obesity, hemochromatosis, alcohol significantly increases the risk of developing alcoholic liver damage, which attracts the attention of the medical community more and more every year.

**Goal.** To analyze the latest scientific achievements in the treatment of alcoholic liver disease and highlight the prospects of using made of galactose and malic acid natural food 'nanodiamonds', vortex pulsed magnetic field, phytopreparations.

**Materials and methods.** Diagnosis of alcoholic hepatitis is carried out, which is based on: anamnesis, identification of alcohol abuse characteristic signs, interview of relatives, data of special tests, laboratory and instrumental studies, such as ultrasound in dynamics to detect changes in the echogenicity of the liver parenchyma, MRI and CT to detect steatosis, fibroscan to measure the density of liver tissue and the degree of fibrosis development and the exclusion of other possible causes of liver damage. Clinical manifestations are studied and analyzed. **Results.** Cell function during treatment is restored by the following approaches: - use of amaranth products in food (non-alcoholic amaranth extracts, amaranth oil); - sessions of treating the liver area with a vortex magnetic field using the Ukrainian-made 'VITMA-1' device; - phytopreparations: hepatophil, labaznik in the form of extracts to prevent fibrosis of liver cells, cytophil -4 and cytophil -13 to prevent the cancer process; - food 'nanodiamonds' made of galactose and malic acid to stabilize liver cells.

**Conclusions.** The combination of several approaches in treatment gave a good result. They used 'nanodiamonds' made of galactose, herbal preparations, a vortex pulsed magnetic field and diet. The use of 'nanodiamonds' is pathogenetically justified in alcoholic cirrhosis of the liver, has an immunosuppressive and antioxidant effect, stabilizes the work of liver cells, changes the water structure in the patient's body, which suppresses pathogenic and non-pathogenic organisms, has a disinfecting effect, which contributes to the suppression of various infections. They are a new scientific discovery and can become an alternative to liver transplantation in case of alcoholic damage. A vortex pulsed magnetic field restores the structure of liver cells in fibrosis. Labaznik increases the detoxification function of liver cells, accelerates tissue regeneration. Phytolines cytophil-4 and cytophil-13 prevent cancerous transformation of liver cells. It is important to have a full-fledged diet with a sufficient content of trace elements, proteins, and vitamins.

**Key words:** alcohol-related liver disease, 'nanodiamonds', vortex pulsed magnetic field.

**Вступ. Актуальність.** Питання ускладнень алкоголізму з кожним роком набуває прищільної соціальної і медичної уваги. Алкоголь, поруч із вірусами гепатиту, – один з головних чинників хронічних дифузних захворювань печінки. Відомо про 8–15% населення, яке зловживає алкоголем. Так, у США до 40% летальних наслідків при цирозі печінки обумовлені алкогольною етіологією захворювання. Щороку від захворювань печінки, спричинених алкоголем, у розвинених країнах Заходу помирають близько 2 млн людей. Згідно з офіційною статистикою Російської Федерації, алкоголь входить до головних факторів смерті в країні. Гепатотоксичні дози алкоголю для чоловіків більше 40–80 г на добу у перерахунку на чистий етанол: для жінок доза в 2 рази менша – понад 20 г етанолу на добу. *Алкогольна хвороба печінки* – захворювання, що включає кілька клініко-морфологічних варіантів ушкоджень паренхіми печінки у осіб, які зловживають алкоголем, – від стеатозу до алкогольного гепатиту (стеатогепатиту), яке призводить до розвитку фіброзу, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Ризик розвитку цирозу печінки зростає при вживанні алкоголю в небезпечних дозах протягом 10 років і більше: жіночий організм сприйнятливіший до токсичної дії алкоголю, тому ураження печінки у жінок розвивається при меншій сумарній дозі та тривалості прийому алкоголю в порівнянні з чоловіками. Це передбачає наявність ряду екзогенних факторів: доза і тривалість прийому алкоголю, супутні захворювання, зв'язок з їдою, тип напоїв та режим прийому алкоголю; та ендогенних: стать, спадковість, раса, генетичний поліморфізм ферментів, які метаболізують етанол, особливо алкогольдегідрогенази – АДГ, ацетальдегід АлДГ та цитохрому P450, а також, генів АДГ, АлДГ та МЕОС, регулюючих білків (імунна відповідь); факторів, які визначають різну чутливість організму до токсичної дії алкоголю на печінку. Ряд супутніх захворювань, насамперед, інфікування вірусами гепатиту В і С, морбідне ожиріння, ЦД гемохроматоз може значно підвищувати ризик розвитку алкогольного ураження печінки.

**Мета дослідження.** Аналіз новітніх наукових досягнень в лікуванні найбільш поширеної полі- і коморбідної патології, як алкогольна хвороба печінки, та висвітлення перспектив використання природних харчових «наноалмазів» з галактози і яблучної кислоти, вихрового імпульсного магнітного поля, фітопрепаратів і відкорегованої дієти.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведений пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах із використанням методів аналізу та узагальнення отриманих даних, до розгляду представлено кілька яскравих клінічних випадків. У патогенезі алкогольного ураження печінки виділяють кілька основних механізмів:

1) пряма токсична дія етанолу та його метаболітів на печінку з розвитком окиснювального стресу та стеатозу печінки;

2) цитокін-індуковане ушкодження печінкової тканини, обумовлене активацією клітин Купфера кишковими ендотоксинами;

3) пошкодження печінки внаслідок формування неоантигенів.

Виділяють три форми ураження печінки, спричинені алкоголем: алкогольна жирова дистрофія печінки, алкогольний гепатит та алкогольний цироз. Об'єм збільшених регенераторних вузлів у печінці іноді розглядають як дрібновузловий цироз. Деякі автори виділяють особливу форму – гострий алкогольний гепатит, який характеризується яскравою клінічною картиною і підвищеною летальністю, може розвиватися на будь-якій стадії алкогольної хвороби, як правило, після прийому великих доз алкоголю.

Діагностика алкогольного гепатиту ґрунтується на даних анамнезу, виявлення характерних ознак зловживання алкоголем, лабораторних даних та виключення інших можливих причин ураження печінки. Аналізуються опитування родичів, дані спеціальних тестів.

#### Клінічні прояви

При огляді пацієнта можна виявити:

- 1) значне збільшення розмірів печінки,
- 2) гінекомастію,
- 3) контрактуру Дюпюїтрена,
- 4) телеангіектазії,
- 5) ін'єційовані склери,
- 6) периферичну полінейропатію та ін.

При стеатозі печінки клінічні прояви, як правило, відсутні. Деякі пацієнти скаржаться на біль і тяжкість у правому підребер'ї. Печінка зазвичай збільшена і може досягати гігантських розмірів.

Клінічні прояви алкогольного стеатогепатиту включають слабкість, підвищену стомлюваність, диспепсію (нудоту, почастищення випорожнень, частіше діарею, біль у правому підребер'ї та ін.). Незважаючи на припинення прийому алкоголю, особливо при високій активності печінкового процесу, можливе прогресування стеатогепатиту до цирозу печінки. При гострому алкогольному гепатиті виділяють переважно жовтяничну та холестатичну форми захворювання, часто з набряково-асцитичним синдромом, з лихоманкою, лейкоцитозом зі зсувом вліво, підвищенням ШОЕ, диспептичним синдромом. Нерідко відзначають розвиток асцити та варикозне розширення вен стравоходу.

*Інструментальні дослідження.* За даними УЗД перевіряємо в динаміці ехогенність паренхіми печінки. Стеатоз також можна виявити під час проведення МРТ та КТ. Фіброскан застосовуємо для вимірювання щільності тканини печінки та ступеня вираженості фіброзу.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

##### Клінічні випадки

###### *Клінічне спостереження № 1.*

54-річний чоловік пред'являє скарги на свербіж шкіри, жовтушність склер, загальну жовтяни-

цю, слабкість, перші прожилки крові під час кашлю. Пацієнт-керівник 40-тисячного металургійного комбінату. Алкоголь приймав протягом 10 років по 200 мл на день через тяжку хворобу дружини (епілепсії). При лабораторних дослідженнях виявлено підвищені рівні ферментів печінки, особливо сироваткової лужної фосфатази та гамма-глутамілтрансспептидази, а також позитивні антиядерні та антимітохондріальні антитіла. Біопсія печінки підтвердила діагноз первинного біліарного цирозу. Два місяці до звертання з'явилася гостра масивна прямокишкова кровотеча (зупинено ректальним введенням суміші ексілонамінкапронової кислоти з 1 мл адреналіну). Хворий помер через 1 тиждень від гострої печінкової недостатності.

###### *Клінічне спостереження № 2.*

Чоловік 54 років надійшов зі скаргами на загальну слабкість, біль у правому підребер'ї. Алкоголь приймав часто. Госпіталізовано до відділу хірургії інституту гастроентерології АМНУ з підозрою на кровотечу з вен стравоходу. Під час лікарського огляду у хворого виник гострий психоз із руховим збудженням. Через 3 години хворий помер. При морфологічному дослідженні печінки виявлено багаторічний алкогольний цироз печінки.

###### *Клінічне спостереження № 3.*

Чоловік, 59 років, за фахом фізик-професор. Доставлений з клініки м. Києва до відділу хірургії органів травлення інституту гастроентерології АМНУ, м. Дніпро зі скаргами на загальну слабкість, наявність високої температури, жовтяницею шкірних покривів. Анамнез підтвердив тривалий у великих дозах прийом міцного алкоголю. Якось залишився непоміченим тривалий та важкий цироз печінки, виражений асцит. Розпочато цільову інфузійну терапію. Перевірено параметри інформаційного поля, прогноз перебігу захворювання. Близькі попереджені про несприятливий результат захворювання (Philippov, 2004, 2020).

У процесі лікування з черевної порожнини вилучено ексудат в обсязі 10 літрів, діагностовано три великі геморагічні ділянки інсульту на ґрунті гіпертонічної хвороби. Хворий помер при зазначених ускладненнях та тяжкого алкогольного цирозу печінки.

*Клінічне спостереження № 4,* протилежне за своєю суттю клінічний випадок.

Чоловік, 50 років, за фахом ювелір. Алкогольний анамнез понад 20 років. Обстежено. Лікування амбулаторне. Призначено 5 курсів наноалмазів з галактози та два з яблучної кислоти, 5 курсів магнітотерапії апаратом «ВІТМА-1», по 15 хв. при правому обертанні компоненти та 5 хвилин при лівому обертанні, гепа-

топротектор фітолайн гепатофіл по 5 крапель 3 рази на день 10 місяців, лабазника екстракт у тій же дозі на 3 місяці. Класичні лабораторні дослідження: підвищення активності амінотрансфераз, виявлено переважаюча активності АСТ над АЛТ, макроцитоз еритроцитів; підвищення рівня IgA сироватки крові; підвищення рівня безвуглеводного трансферину. Фібросканом визначено 4-й ступінь фіброзу. Через 1 місяць лікування ступінь фіброзу – 3-й, і ще через 1 місяць – 2-й ступінь, тобто ми отримали оборотний фіброз !!! Це третє подібне спостереження у нашій практиці за 2 роки (Vityaz, 2013). Відкривається можливість усунення фіброзу та виключається необхідність трансплантації печінки, особливо це важливо за наявності складної супутньої патології у хворого. Хворий практично цілком здоровий, повернувся до праці.

### Лікування

Головною умовою лікування при алкогольному ураженні печінки на будь-якій стадії захворювання є повне припинення прийому алкоголю. Рекомендована медикаментозна лікувальна тактика, яка визначається патогенетичними механізмами ураження печінки та включає імуносупресивну та антиоксидантну терапію. Велике значення надається повноцінному харчуванню з достатнім вмістом мікроелементів, білків, вітамінів, (Baranovskyi, 2006). Гормональна терапія застосовується нами за показаннями.

Ми широко застосовуємо продукти з амаранту (не спиртові екстракти амаранту, масло амаранту), чай, хліб, м'ясо, крупи, салати та ін. (Baranovskyi, 2006). Для запобігання фіброзу, гемостазу призначаємо фітопрепарат гепатофіл, лабазник у вигляді екстрактів для попередження фіброзу клітин печінки, цитофіл-4 та цитофіл-13 для попередження ракового процесу. За даними інституту раку Німеччини отримано рекомендації з фітолайнів.

Харчові «наноалмази» з галактози і яблучної кислоти стабілізують клітини печінки, змінюють водну структуру організму (кластери води містять по 33 молекули води – рідкісне явище в природі !!!), що продовжує життя людини при її споживанні. «Наноалмази» очищують воду від органіки та радіонуклідів, пригнічують у воді патогенні та непатогенні організми – віруси, бактерії, грибки, тому така вода дезінфікує та сприяє придушенню в організмі хворого різних інфекцій. Вода з АГ 55 є повністю безпечною для людини (Philiprov, 2020), магнітне поле «наноалмазів» становить АГ 55555.

Отримання «наноалмазів» включає такі стадії процесів, як:

1. Інформаційна активація атомів водню та вуглецю галактози, з метою збільшення напруженості

магнітного поля атомів водню та вуглецю з 2А/м до 55555 А/м за допомогою інформаційної доктрини, коли логіка сенсу слів збільшує напруженість магнітного поля атомів. Фізичним способом збільшити магнітне поле атомів неможливо (Yermakov, 2013, 2018).

2. Нагрівання галактози до 190 градусів Цельсія для видалення води з галактози. У цьому випадку з галактози виділяються «наноалмази» розміром 1,2 нм, які утворюють агрегати «наноалмазів» розміром близько мікрона. В агрегатах вони з'єднані містком молекул води, які легко розпадаються при слабкому стиранні. На поверхні «наноалмазів» утворюється магнітне поле напруженістю близько 55555 А/м, яке має властивість пригнічувати віруси, бактерії, грибки, змінювати функцію елементів клітини та сприяє нормалізації їхньої діяльності.

Функцію клітин нормалізує також вихрове магнітне поле унікального апарату «ВІТМА-1», створеного під нашим науковим керівництвом з участю вчених двох НДІ АМНУ та АНУ, групою радіофізиків, інженерами металургійного комбінату. Сконструйовано 4 моделі апаратів, а підготовлено до промислового випуску поки що дві. Апарати апробовані та затверджені вітчизняними та зарубіжними центрами, визнані як фундаментальне наукове відкриття, захищене багатьма патентами та науковими відкриттями. У медичних та наукових установах доведено регенерацію клітин печінки при цирозах при даній магнітотерапії (Путілов, Малашенок, 2005–2015)

**Висновки.** Пошук методів лікування цирозу печінки привів до поєднання декілька підходів, що дало гарний очікуваний результат. Використовувалися наноалмази з галактози, рослинні препарати, вихрове імпульсне магнітне поле та дієта. Застосування «наноалмазів», як нового фундаментального наукового відкриття на світовому рівні, патогенетично обґрунтоване при алкогольному цирозі печінки, включає імуносупресивну та антиоксидантну дію, стабілізує роботу клітин печінки, змінює структуру води в організмі хворого, пригнічує патогенні та непатогенні організми, має дезінфікуючий ефект, сприяє придушенню в організмі хворого різних інфекцій. Вони можуть бути альтернативою трансплантації печінки при її алкогольному ураженні. Вихрове імпульсне магнітне поле відновлює структуру клітин печінки при фіброзі. Лабазник підвищує детоксикаційну функцію клітин печінки, прискорює регенерацію тканин. Фітолайни цитофіл-4 та цитофіл-13 попереджають ракове переродження клітин печінки. Велике значення надається повноцінному харчуванню з достатнім вмістом мікроелементів, білків, вітамінів.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Alcoholic liver disease. National manual. 2- ed. T.1. Edition of *GEO TAR-MEDIA*. 2020. P. 565–569.
- Galactose. Soviet Encyclopedia. 1990. P. 270.
- Nutrition in the prevention and treatment of oncological and hematological diseases. Head of dietetics under the editorship of Prof. A. Yu. Baranovskyi. 3-ed. Peter. 2006. P. 802–809.
- Philippov Yu.A. *VITMA-1* magnetic therapy device. TU 933/1-13432 239-003.2006 Certificate of state registration. No. 492/2008.
- Philippov Yu.A., Korpan N.N., Tyutyunnyk V.M. Technologies for the functional and physiological personal state determination. In magazine No. West. Ris. of the New University. M. 2020. S. 62–72.
- Philippov Yu.A. Informo-energetic diseases diagnosis in emergency gastroenterology. *Guidance for doctors*. 2004. Dnipro. P. 60–360.
- Vityaz P.A. Nanodiamonds of detonation synthesis: receiving and using. Minsk. 2013. P. 381.
- Yermakov P.P. Informo-space medicine. Magazine. *Bulletin of biology and medicine problems*. 2013. vol. 1. P. 71–80.
- Yermakov P.P., Philippov Yu.A. Information and space diagnostics. Kind-nobelistics. Baku-Hamburg. 2018. P. 71–84.

*Надійшла до редакції 10.01.2023*

*Прийнята до друку 08.02.2023*

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Філіппов Ю.О.** – ідея, дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, участь у написанні статті, анотації;

**Євтушенко Н.В.** – корекція статті, висновки, резюме.

**Електронна адреса для листування з авторами:** [tomaevt@gmail.com](mailto:tomaevt@gmail.com)

УДК 616.65-002-036.1-07-085-084

## Юрій ФІЛІПОВ

доктор медичних наук, професор, академік, кафедра внутрішніх хвороб з курсом профілактичної медицини, Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, вул. Севастопільська, 17, м. Дніпро, Україна, 49000 (f0503200104@gmail.com)

## Тамара ЄВТУШЕНКО

завідувачка курсу традиційної та нетрадиційної медицини, кафедра фундаментальних дисциплін з курсом традиційної та нетрадиційної медицини, Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, вул. Севастопільська, 17, м. Дніпро, Україна, 49000 (tomaevt@gmail.com)

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-54

**Бібліографічний опис статті:** Філіппов Ю., Євтушенко Т. (2023). Рак підшлункової залози. Клінічні спостереження протягом 60 років. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 54–58, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-54

## РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ. КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПРОТЯГОМ 60 РОКІВ

**Актуальність.** Захворюваність на рак підшлункової залози в Україні зростає, етіологія і патогенез вивчені недостатньо, поганий прогноз.

**Мета.** Висвітлити перспективи використання природних харчових «наноалмазів» з галактози і яблучної кислоти, вихрового імпульсного магнітного поля, фітопрепаратів і коректної дієти в лікуванні раку підшлункової залози та поділитися з лікарями досвідом.

**Матеріали та методи.** Проводилось спостереження за пацієнтами з цією патологією понад 60 років, починаючи з 1960 року у клініці в Медсанчастині № 61, у відділенні хірургії 9-ї міської клінічної лікарні м. Дніпродзержинська Дніпропетровської області, потім у відділі хірургії органів травлення Інституту гастроентерології АМН України. Пацієнти надходили до клініки переважно у запущеній 3-й, 4-й стадії захворювання, коли операцію виконувати вже пізно, їм було показано симптоматичну терапію. Таких пацієнтів ми періодично направляли до провідної хірургічної клініки Австрії з метою застосування аутовакцини проти раку та методів кріохірургії (проф. Н. Корпан). Отримано можливість проводити діагностику, визначати початок захворювання, наявність метастазів, від чого залежить результат лікування захворювання в кожному конкретному випадку.

**Результати.** Результати диференційованого лікування за нашими даними мають стійкий клінічний ефект (300 спостережень). Проводилася діагностика всіх 4 морфологічних стадій. За показаннями призначалися натуральні харчові продукти з амаранту (екстракти 10 крапель 3 рази на день протягом 3-х місяців або олію в капсулах по 2 капсули 3 рази на день протягом 3-х місяців, дієту, ефективні рослинні цитостатики: стеларію – *Stellaria*, по 10 крапель 3 рази на день протягом 3-х місяців, цитофіл-4 і цитофіл-13 (апробовані та вивчені в інституті раку в Німеччині). Хворі з кістою у підшлунковій залозі до 10 см у діаметрі отримували апаратне лікування протягом 3-х місяців майже до повної інверсії кісти. Хворі з хронічним панкреатитом (150 хворих) отримували це лікування протягом 1 місяця. Нами відмічене рідкісне явище у клінічній медицині. У 25 хворих було відзначено високий вміст цукру в сироватці крові – до 25 м/моль. На тлі лікування основного захворювання «наноалмазами» через три тижні рівень цукру в сироватці знизився до норми – 4-5 м/моль. Усі хворі із зазначеною патологією пройшли через спостереження.

**Висновки.** Комплексне лікування захворювань підшлункової залози, в яке включено використання: «наноалмазів» з галактози та яблучної кислоти, що змінює кластерний склад води в організмі людини; вихрового імпульсного магнітного поля зі змінним зарядом з використанням електромагнітного лікувального апарату українського виробництва «ВІТМА-1»; натуральної дієти, у складі якої присутні продукти з амаранту; рослинних цитостатиків: стеларія - *Stellaria*, цитофіл-4 і цитофіл-13 (апробовані та вивчені в інституті раку в Німеччині) дало кращий результат.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, «наноалмази», вихрове імпульсне магнітне поле.

## Yurii PHILIPPOV

Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician, Department of Internal Medicine, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine, Sevastopilska, 17, Dnipro, Ukraine, 49000 (f0503200104@gmail.com)

## Tamara YEVTUSHENKO

Chief of Traditional and Non-Traditional Medicine Course in the Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Sevastopilska, 17, Dnipro, Ukraine, 49000 (tomaevt@gmail.com)

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-54

**To cite this article:** Philippov Yu., Yevtushenko T. (2023). Rak pidshlunkovoi zalozy. Klinichni sposterezhennia protiahom 60 rokiv [Cancer of the pancreas. Clinical observations for 60 years]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 54–58, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-54

CANCER OF THE PANCREAS. CLINICAL OBSERVATIONS FOR 60 YEARS

**Background.** The incidence of pancreatic cancer in Ukraine is increasing, the etiology and pathogenesis are insufficiently studied, the prognosis is poor.

**Goal.** To highlight the prospects of using natural food 'nanodiamonds' made of galactose and malic acid, vortex pulsed magnetic field, herbal preparations and correct diet in the treatment of pancreatic cancer and to share the experience with doctors.

**Materials and methods.** Patients with this pathology were observed for more than 60 years, starting in 1960 in the clinic in the Medical Department No. 61, in the department of surgery of the 9th city clinical hospital of Dniprodzerzhinsk, Dnipropetrovsk region, then in the department of surgery of the digestive organs of the Institute of Gastroenterology of the Medical Academy of Ukraine. Patients came to the clinic mainly in the advanced 3rd and 4th stages of the disease, when it was already too late to perform the operation, they were prescribed symptomatic therapy. We periodically sent such patients to the leading surgical clinic in Austria for the purpose of using an autovaccine against cancer and cryosurgery methods (Prof. N. Korpan). It is possible to carry out diagnostics, determine the onset of the disease, the presence of metastases, which depends on the outcome of the treatment of the disease in each specific case.

**Results.** According to our data, the results of differentiated treatment have a stable clinical effect (300 observations). All 4 morphological stages were diagnosed. According to the indications, natural food products from amaranth were prescribed (extracts of 10 drops 3 times a day for 3 months, or oil in capsules of 2 capsules 3 times a day for 3 months, diet, effective plant cytostatics: *Stellaria* – *Stellaria*, 10 drops 3 times a day for 3 months, *cytophil-4* and *cytophil-13* (tested and studied at the cancer institute in Germany). Patients with a cyst in the pancreas up to 10 cm in diameter received hardware treatment for 3 months until almost complete inversion of the cyst. Patients with chronic pancreatitis (150 patients) received this treatment for 1 month. We noted a rare phenomenon in clinical medicine. In 25 patients, a high sugar content in blood serum was noted – up to 25m/mol. Against the background of treatment of the main disease with 'nanodiamonds', after three weeks, the level of sugar in the serum decreased to normal - 4-5 m/mol. All patients with the specified pathology underwent observation.

**Conclusions.** Complex treatment of pancreatic diseases, which includes the use of: 'nanodiamonds' made of galactose and malic acid, which changes the cluster composition of water in the human body; vortex pulsed magnetic field with a variable charge using the Ukrainian-made electromagnetic medical device 'VITMA-1'; a natural diet that includes amaranth products; plant cytostatics: *Stellaria*, *cytophil-4* and *cytophil-13* (tested and studied at the cancer institute in Germany) gave a better result.

**Key words:** pancreatic cancer; 'nanodiamonds', vortex pulsed magnetic field.

**Вступ. Актуальність.** Захворюваність на рак підшлункової залози в Україні в останні роки збільшилася. За даними Національного канцер-реєстру, рак підшлункової залози в Україні за минулі 10 років значно збільшився у структурі захворюваності на злоякісні пухлини. Етіологія і патогенез раку підшлункової залози вивчені недостатньо. Хворіють частіше чоловіки, що пов'язано з курінням та особливостями харчування. Роль алкоголю, гострої їжі як факторів ризику не доведено. Прогноз при раку підшлункової залози, як правило, поганий. П'ятирічний термін переживають лише 15% хворих. У чоловіків рак становить – 3,4%, у жінок – 2,5%. З віком захворюваність різко зростає, становлячи в 40–50 років 10 на 100 тис. населення, а у 80–85 років – 116 на 100 тис.

**Мета дослідження.** Аналіз новітніх наукових досягнень в лікуванні раку підшлункової залози та висвітлення перспектив використання природних харчових «наноалмазів» з галактози і яблучної кислоти, вихрового імпульсного магнітного поля, фітопрепаратів і коректної дієти. Мета цього дослідження: поділитися з лікарями першим досвідом лікування поширених метастазів при раку підшлункової залози за рахунок застосування новітніх фітолайнів та принципово нових натуральних високоактивних речовин: «наноалмазів» з молочного цукру та яблучної кислоти, а також рослинних фітолайнів-цитофіла-4 та цитофіла-13 (спільні розробки з німецьким інсти-

тутом раку). Ми сподіваємося змінити сумну статистику і за допомогою «наноалмазів» покращити якість життя хворих та її тривалість на багато років.

**Матеріали та методи дослідження.** Ранні клінічні прояви раку підшлункової залози є патогномічними. При ураженні голівки підшлункової залози характерною є механічна жовтяниця без суттєвого болю, з'являється свербіж шкіри, стілець стає ахолічним, збільшується печінка і стає легко доступним для пальпації жовчний міхур (симптом Курвуазьє). Біль виникає у пізніший період. Більше виражені клінічні прояви при раку голівки підшлункової залози змушують хворих звернутися за допомогою у ранні терміни. При раку тіла та хвоста підшлункової залози хворі, як правило, звертаються дуже пізно – 290 спостережень. Лікар нерідко бачить хворого, коли виражена різка слабкість при шафранному кольорі шкірних покривів, у тому числі і очних яблук. У цей час хворі відзначають інтенсивний біль в надчеревній ділянці, в ділянці попереку, який часто оперізує ліве підребер'я. Нерідко біль посилюється у нічний час. Характерно вимушене положення напівсидячи, яке приймає хворий під час сну (56 спостережень). Біль виникає у зв'язку з проростанням пухлини в зачеревинний простір, черевне сплетіння, симпатичні нервові стовбури, хребет (60 випадків під час виконання аутопсії померлих від раку підшлункової залози). Розлад травлення спостерігається внаслідок вимкнення зовнішньо-секреторної

функції підшлункової залози, що супроводжується проносом або закрепом. Пухлина голівки підшлункової залози обтурає загальний жовчний та панкреатичний протоки, викликає механічну жовтяницю (за нашими численними спостереженнями, має місце типовий шафрановий колір шкірних покривів). У запущених випадках пухлина вростає в дванадцятипалу кишку і звужує її, порушуючи прохідність (19 спостережень). При проростанні пухлиною дванадцятипалої кишки виникає блювота (38 спостережень), порушується її прохідність (4 випадки). У запущених випадках провідним клінічним симптомом є біль у надчеревній ділянці з іррадіацією в спину, яку важко усувають навіть наркотики (28 спостережень). З'являється асцит (42 спостереження). Особливо несприятливий перебіг спостерігається на тлі цукрового діабету. У інших пацієнтів в міру прогресування захворювання швидко розвиваються безбілкові набряки та кахексія. Смерть настає у більшості хворих через 2 роки від початку захворювання.

У зв'язку з рясною васкуляризацією підшлункової залози перебіг захворювання має виражений агресивний характер, швидко виникає широке метастазування як лімфогенним, так і гематогенним шляхом. Вже на ранніх етапах розвитку пухлини метастази виявляють у регіонарних лімфатичних вузлах у 90% пацієнтів. Характерним є метастазування у печінку, брижу кишечника, середостіння та надключичні лімфатичні вузли, по очеревині, у порожнину малого таза та в кістки. У 1/3 обстежених є асцит. Пухлина голівки підшлункової залози обтурає загальний жовчний та панкреатичний протоки, викликаючи жовтяницю та застій секрету в залозі. У занедбаних випадках пухлина вростає у дванадцятипалу кишку, звужує її, викликаючи непрохідність. Тільки рання діагностика (а вона доступна кожному лікарю) дозволяє побачити ракову пухлину на стадії дисплазії та метаплазії. За своїм походженням пухлини підшлункової залози дуже різноманітні. До епітеліальних пухлин (рак) відносять аденокарциному, плоскоклітинний рак, цистаденокарциному, ацинарноклітинний рак, недиференційований рак.

Особливе місце займають пухлини з острівців Лангерганса, так звані апудоми (інсулома, гастринома, серотинома та ін. Ці пухлини можуть продукувати відповідні гормони та метастазувати. А серед непродукуючих гормони злоякісну природу мають 30–50% пухлин. У підшлунковій залозі зустрічаються також неепітеліальні пухлини як добро-, так і злоякісні. Через запізне звернення діагностика є несвоєчасною. Це чітка думка та переконання онкологів. Провідними клінічними ознаками при раку голівки підшлункової

залози є жовтяниця без нападу болю, свербіж шкіри, ахолічний стілець, темна сеча, різко збільшений жовчний міхур, який пальпується, іноді озноб і лихоманка. Пухлина в надчеревній ділянці пальпується, як правило, у неоперабельних випадках. При ураженні тіла та хвоста залози провідним симптомом є біль у надчеревній ділянці з іррадіацією в спину.

Рання діагностика часто буває випадковою під час обстеження з приводу інших захворювань, при схудненні неясної етіології, відчуття дискомфорту в надчеревній області. При пухлинах з острівців Лангерганса запідозрити пухлину можна на підставі гормональних порушень (гіпер-і гіпоглікемія).

Класифікація раку підшлункової залози проводиться за системою TNM.

Найбільш важливими методами інструментального дослідження є УЗД підшлункової області з біопсією пункції патологічного вогнища (280 спостережень), а також комп'ютерна томографія (190 спостережень). Діагностичне значення має виявлення розгорнутої підкови дванадцятипалої кишки, вдавнення стінки шлунку, що визначається при рентгеноскопії або гастродуоденоскопії. Обструкцію пухлиною панкреатичної протоки при катетеризації великого сосочка дванадцятипалої кишки через дуоденоскоп можна визначити за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (14 спостережень). За наявності механічної жовтяниці рівень обструкції можна визначити через шкіру, через печінкову холангіографію (9 спостережень). Обструкцію судин пухлиною підшлункової залози виявляють за допомогою целіакографії і селективної ангіографії (4 спостереження).

Діагностичне значення має рівень пухлинного маркера карбогідратного антигена (CA-19.9., CA-242, КСВ-19.9) в крові. Цей показник визначають для контролю ефективності лікування і доклінічного виявлення рецидиву захворювання. У невизначених випадках виконують діагностичну лапаротомію (2 спостереження) з біопсією. Макроскопічно без гістологічного дослідження матеріалу тканин хворого встановити діагноз дуже важко. При локалізації пухлини в голівці підшлункової залози біопсію краще проводити через дванадцятипалу кишку дуоденотомією (2 спостереження).

В діагностиці можуть бути використані й інші методи.

Лікування залежить від характеру розповсюдження пухлини та загального стану хворого. При обмежених пухлинах без метастазів залежно від локалізації процесу типовими операціями є панкреатодуоденальна резекція, резекції хвоста і тіла або



екстирпація підшлункової залози. Хворий гине від гострої печінкової недостатності (45 спостережень).

Першим етапом лікування є накладання біліодигестивного анастомозу, визначення операбельності та плану подальшого лікування. Оптимальним є холецистеюноанастомоз з міжкишковою співусістю та біопсія пухлини для верифікації діагнозу. При стенозі дванадцятипалої кишки додатково рекомендується накладення гастроентероанастомозу.

Існує безліч цитостатичних препаратів вибору (гемзар та ін.).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Наша спільна наукова співпраця з провідною клінікою та Міжнародним інститутом кріохірургії триває 15 років. Проф. Ю. Філіппов та проф. Н. Корпан обидва протягом багатьох років – співголови Європейського Міжнародного медичного центру (Австрія, Відень). Проводяться спільні консультації та наукові розробки. Отримано перші обнадійливі результати лікування при широкому метастазуванні ракової пухлини. Ми активно спостерігали за пацієнтами з цією патологією понад 60 років, починаючи з 1960 року у клініці в Медсанчастині № 61, у відділенні хірургії 9-ї міської клінічної лікарні м. Дніпродзержинська Дніпропетровської області, потім у відділі хірургії органів травлення Інституту гастроентерології АМН України. Пацієнти надходили до клініки переважно у запущеній 3-й, 4-й стадії захворювання, коли операцію виконувати вже пізно, їм було показано симптоматичну терапію. Таких пацієнтів ми періодично направляли до провідної хірургічної клініки Австрії з метою застосування аутовакцини проти раку та методів кріохірургії (проф. Н. Корпан). Отримано можливість проводити діагностику, визначати початок захворювання, наявність метастазів, від чого залежить результат лікування захворювання в кожному конкретному випадку. Ми у практичній роботі широко використовуємо діагностику ракових захворювань за інформаційним полем людини електродіагностичним приладом або радіоестезичним методом за допомогою фізичної рамки. Методика докладно описана в численних наукових публікаціях різних країн, у практичному посібнику з гастроентерології у 2004 р. Спільно з інженерами, відомими радіофізиками оформлено наукове світове відкриття. У вересні 2022 р. ми нагороджені медаллю проф. Г. Бурчинського на міжнародному форумі у Польщі за особливий внесок у розвиток гастроентерології. Метод радіоестезії відрізняється простотою та точністю. За минулі роки і дотепер нами виконано понад 50 тисяч діагностичних та прогностичних досліджень без жодної помилки. Суть самого ме-

тоду виключає можливість діагностичної помилки (Philippov Yu., 2004). Інформаційне поле людини математично точне. Спільно з математиками нами також вперше у світовій практиці створено та затверджено математичні тести для діагностики здоров'я людини. (Yershova, 2016; Yermakov, 2013)

У вказаних вище клініках хірургії нами спостерігалось 300 хворих. Це пацієнти обох статей, переважно чоловіки, віком від 30 до 85 років різних професій, диспансерні хворі, які вперше звернулися та надійшли до заводського санаторію-профілакторію, з амбулаторного прийому поліклінік, спеціалізованих відділень головного в Україні Інституту гастроентерології НАМНУ. Періодично надходили пацієнти з клінік Росії, Австрії, Америки, Японії. Це пов'язано з тим, що ми є одні з небагатьох дослідників у Європі, які мають міжнародні патенти з діагностики захворювань. Нами отримані патенти Австрії, Європи та патент США у 2010 році. За діагностику онкологічних захворювань ми нагороджені трьома золотими медалями міжнародних форумів у Європі, Азії, на міжнародній виставці медичних робіт: Ранній рак шлунка у Франції за фундаментальну монографію, видану в Німеччині.

Лікування «наноалмазами» з галактози та яблучної кислоти проводиться нами протягом останніх двох років з моменту відкриття натуральних наноалмазів з відомих харчових продуктів (проф. П.П. Єрмаков, доктор фізико-хімічних наук, Дніпровський хіміко-технологічний університет, 2009) (Yermakov, 2013, 2018). Такі «наноалмази» отримано вперше, випускаються в порошок та в капсулах по 1 г. Курс лікування – 10 днів. Один грам наноалмазу розчиняється в одному літрі простої кип'яченої води. Щодня вранці хворий приймає 100 мл розчиненого «наноалмазу» чи одну капсулу. Курс лікування – 10 днів. Можливо кілька курсів лікування. На 500 спостережень не відмічено ускладнень чи побічних ефектів.

Нами відмічене рідкісне явище у клінічній медицині. У 25 хворих було відзначено високий вміст цукру в сироватці крові – до 25 м/моль. На тлі лікування основного захворювання «наноалмазами» через три тижні рівень цукру в сироватці знизився до норми – 4–5 м/моль. Усі хворі із зазначеною патологією пройшли через наше спостереження.

Лікування хворих проводилося диференційовано.

Перша група хворих отримувала лише «наноалмази» з галактози або яблучну кислоту від одного до п'яти курсів.

У другій групі додатково призначали електромагнітне лікування апаратом «ВІТМА-1» з вихровим імпульсним магнітним полем, який працює на всіх

рівнях організації організму і, в тому числі, на клітинному рівні (Philippov Yu., 2008, 2001) по 15 хв. при правому обертанні компоненти та по 5 хв. при лівому обертанні протягом 17 днів. Проводилося за показаннями до 4 курсів.

Хворі з кістою у підшлунковій залозі до 10 см у діаметрі отримували апаратне лікування протягом 3-х місяців майже до повного розсмоктування кісти (Philippov Yu., 2001). Хворі з хронічним панкреатитом (150 хворих) отримували це лікування протягом 1 місяця. Отримано стійкий клінічний ефект (Kuznetsova S.Yu., 2020).

За показаннями призначалися натуральні харчові продукти з амаранту (екстракти 10 крапель 3 рази на день протягом 3-х місяців, або олію в капсулах по 2 капсули 3 рази на день протягом 3-х місяців (Baranovskyi A.Yu., 2006), чаї, м'ясо, салати, крупи, ефективні рослинні цитостатики: стеларію - *Stellaria*, по 10 крапель 3 рази на день протягом 3-х місяців, цитофіл-4 і цитофіл-13 (ефективні як цитостатики, апробовані та вивчені в інституті раку в Німеччині).

Результати лікування, за нашими даними, дають 100% успіх (300 спостережень). Проводилася діагностика всіх 4 морфологічних стадій за Віденською класифікацією).

**Висновки.** Комплексне лікування захворювань підшлункової залози, в яке включено використання «наноалмазів», натуральної дієти, рослинних препаратів та вихрового магнітного поля, дає кращий результат, і це повинно звернути увагу медичної спільноти. Воно включає:

1. «Наноалмази» з галактози та яблучної кислоти – нове тріумфальне рішення в лікуванні раку підшлункової залози. Природні «наноалмази» отримано вперше і протягом двох років з моменту відкриття їх з відомих харчових продуктів (проф. П.П. Єрмаков, доктор фізико-хімічних наук), отримано високі лікувальні результати. Перше епохальне досягнення в лікуванні «наноалмазами» – це зміна кластерного складу води в організмі людини.

2. Вихрове імпульсне магнітне поле зі змінним зарядом забезпечується електромагнітним лікувальним апаратом «ВІТМА-1» з вихровим імпульсним магнітним полем. Його головне призначення – корегування порушеного поля людини і органів.

3. Рослинні цитостатики нового покоління: стеларія – *Stellaria*, цитофіл-4 і цитофіл-13 (ефективні як цитостатики, апробовані та вивчені в інституті раку в Німеччині).

4. За показаннями призначаються натуральні харчові продукти, до складу яких додаються продукти з амаранту.

## ЛІТЕРАТУРА

- Acute pancreatitis. In the book of Prof. Yu.A. Philippov 'Emergency gastroenterology'. Practical guide for doctors. Dnipro. 2004. P. 495.  
Chronic pancreatitis. General medical practice. Vol. 1. 2- ed. 2020. Publishing house. Reo-Tas-Media. Under the editorship of Prof. S. Yu. Kuznetsova.  
Galactose. Soviet Encyclopedia. 1990. P. 270.  
Nutrition in the prevention and treatment of oncological and hematological diseases. Management of dietetics under the editorship Prof. A.Yu. Baranovskyi. 3rd edition. Peter. 2006. P. 802–809.  
Pancreatic cancer. Compendium on oncology. Kyiv, 2008. P. 435–442.  
Philippov Yu.A., Tyutyunyk V.M. Early stomach cancer. Diagnostics, treatment and prevention by special methods. Monograph. Publishing Academic Publishing 2014. P. 3–457.  
Philippov Yu. A. Magnetic therapy device 'VITMA-1' TU 9331-13929 839-0032006. State registration certificate No. 4922/2008.  
Philippov Yu.A. Patent for the invention No. 100317. Method of human body's physiological state determination. 10.12.2001.  
Yershova N.M., Philippov Yu.A. The formula for the connection of vitality with a person's informo-energetic field levels. Copyright registration certificate for a scientific work No. 66332 dated 06/30/2016.  
Yershova N.M., Philippov Yu.A. Express diagnosis of human health. Certificate of copyright registration for a scientific invention. No. 66333 dated 06/30/2016.  
Yermakov P.P. Informo-space medicine. Magazine 'Herald problems of biology and medicine. 2013. vol. 1. P. 71–80.  
Yermakov P.P., Philippov Yu.A. Informo-space diagnostics. Scientific papers collection under the editorship of Prof. V.M. Tyutyunyk. Baku. Hamburg. 2018. P. 71–84.

Надійшла до редакції 30.12.2022  
Прийнята до друку 02.02.2023

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Внесок авторів:**

**Філіппов Ю.О.** – ідея, дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, участь у написанні статті, анотації;  
**Свтушенко Т.В.** – корекція статті, висновки, резюме.

Електронна адреса для листування з авторами: tomaevt@gmail.com

УДК 616.833.54-009.621-08-036.82

## **Віталій ГУБЕНКО**

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фізичної і реабілітаційної медицини та спортивної медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (vitaliygubenko@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-1483-5776

## **Алла ТКАЛІНА**

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри фізичної і реабілітаційної медицини та спортивної медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (avtovs7@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-8986-2798

## **Ольга КОВАЛЬОВА**

кандидат медичних наук, доцент, в.о. завідувача кафедри фізичної терапії та ерготерапії, доцент кафедри фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет «Запорізька політехніка», вул. Жуковського, 64, м. Запоріжжя, Україна, 69063 (kovaleva221562@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-7529-1629

## **Григорій ТАРАН**

кандидат медичних наук, директор медичного центру, Медичний центр ТОВ «УкрДніпромедконсалтинг» «Клініка Мурзілка ТМ», проспект Пилипа Орлика, 21А, кв. 56, м. Дніпро, Україна, 49069 (dr.g.taran@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-5374-3201

## **Андрій ФЕДОСЕНКО**

лікар фізичної та реабілітаційної медицини, Військовий госпіталь, вул. Ярослава Мудрого, 81, м. Мукачево, 89611 (andriy.fedosenko@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-9632-3335

## **Анатолій ВАСИЛЬКОВ**

аспірант кафедри неврології і рефлексотерапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (avasilkov47@gmail.com)

## **Сергій СОВГИРА**

лікар загальної практики – сімейної медицини, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги» Паланської сільської ради, вул Київська, 50, с. Родниківка, Уманський район, Черкаська обл., Україна, 20324 (sovgyra0969641428@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-9846-5089

## **Наталія СЛОБОДЯНЮК**

лікар-невролог консультативно-поліклінічного відділення, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, Україна, 01601 (doctor-nevrologi@ukr.net)

## **Дмитро ЛИТВИНЕНКО**

фізичний терапевт, клінічний провізор, Одеська міська клінічна лікарня ІІ, вул. Воробійова, 5, м. Одеса, Україна, 65031 (osteohub.odessa@gmail.com)

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-59

**Бібліографічний опис статті:** Губенко В., Ткаліна А., Ковальова О., Таран Г., Федосенко А., Васильков А., Совгира С., Слободянюк Н., Литвиненко Д. (2023). Мультидисциплінарна реабілітація пацієнтів із болем у попереку. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 59–66, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-59

## МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ БОЛЕМ У ПОПЕРЕКУ

**Актуальність.** Біль у попереку, або попереково-крижовий больовий синдром, на сьогодні – провідна причина порушення працездатності, втрати продуктивності та зниження якості життя. Серед захворювань кістково-м'язової системи у всьому світі біль у попереку спричиняє найбільший тягар і є основним станом здоров'я, який потребує реабілітаційних послуг у більшості країн. За прогнозами кількість людей з болем у попереку зростатиме, що зумовлює істотні витрати на охорону здоров'я в усіх країнах світу.

**Мета дослідження** – проаналізувати сучасні підходи в реабілітації хворих з болем у попереку.

## Фізична терапія. Ерготерапія. Дискусії

---

**Результати.** В роботі проаналізовані літературні джерела щодо сучасних доказових методів лікування та реабілітації пацієнтів із больовим синдромом попереку. Більшість авторів рекомендують програму лікування та реабілітації пацієнта з болем у попереку розробляти на підставі результатів реабілітаційної діагностики, що включає оцінку функцій та структур організму, діяльності та участі, факторів середовища та врахування особистісних факторів пацієнта, на основі Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я з використанням реабілітаційних діагностичних інструментів – тестів і шкал. Патогенетична та саногенетична спрямованість реабілітаційних втручань із урахуванням локалізації ураження, стадії (гострої, підгострої, хронічної), форми та етапу захворювання, функціонального стану організму та окремих його систем забезпечує стійкий знеболювальний ефект та довготривале збереження функціонування пацієнта.

**Висновки.** Необхідна умова ефективності лікування та реабілітації пацієнтів з болем у попереку – це мультидисциплінарний менеджмент із застосуванням мультимодальної програми реабілітаційних втручань, яка включає навчання пацієнта, самоконтроль, фізичну терапію, психологічну корекцію, комплементарні методи, медикаментозне лікування за участю мультидисциплінарної команди (лікаря фізичної та реабілітаційної медицини, фізичного терапевта, ерготерапевта, психолога та інших фахівців за необхідності). Реалізація мультидисциплінарного мультимодального підходу в програмі реабілітації пацієнтів з болем у попереку дозволить ефективно зменшити больовий синдром, відновити функціонування пацієнтів, запобігти тривалому обмеженню життєдіяльності і хронізації болю.

**Ключові слова:** неспецифічний біль у попереку, мультипрофесійна реабілітація, мультидисциплінарна реабілітаційна команда, мультимодальна реабілітація.

### **Vitalii GUBENKO**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (vitaliygubenko@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-1483-5776

### **Alla TKALINA**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (avtovs7@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-8986-2798

### **Olha KOVALOVA**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chief of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Zaporizhzhia Polytechnic National University, Zhukovsky str., 64, Zaporizhzhia, Ukraine, 69063 (kovaleva221562@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-7529-1629

### **Hryhorii TARAN**

Candidate of Medical Sciences, Director of the Medical Center, "Murzilka TM Clinic" Medical Center of Ukrdnipromedconsultin LLC, Pylyp Orlyk avenue, 21-A, app. 56, Dnipro, Ukraine, 49069 (dr.g.taran@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-5374-3201

### **Andriy FEDOSENKO**

Medical Doctor (MD) of Physical and Rehabilitation Medicine, Military Hospital, Yaroslava Mudrogo str., 81, Mukachevo, Ukraine, 89611 (andriy.fedosenko@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-9632-3335

### **Anatolii VASYLKOVA**

Postgraduate student of the Department of Neurology and Reflexology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (avasilkov47@gmail.com)

### **Serhii SOVGYRA**

General Practitioner – Family Medicine, Communal Non-Commercial Enterprise "Center of primary health care" of Palanka village council, Kyivska str., 50, village Rodnykivka, Umanskyi district, Cherkasy oblast, Ukraine, 20324 (sovgyra0969641428@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-9846-5089

### **Natalia SLOBODYANYUK**

Neurologist of the Consultative Polyclinic Department, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics" by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Bulvarno-Kudryavska str., 27, Kyiv, Ukraine, 01601 (doctor-nevrologi@ukr.net)

### **Dmytro LYTVYVENKO**

Physical Therapist, Clinical Pharmacist, Odesa City Clinical Hospital No. 11, Vorobyova str., 5, Odessa, Ukraine, 65031 (osteohub.odessa@gmail.com)

**DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-59**

**To cite this article:** Gubenko V., Tkalina A., Kovalova O., Taran H., Fedosenko A., Vasytkov A., Sovgyra S., Slobodyanyuk N., Lytvynenko D. (2023). Multydystsyplinarna rehabilitatsiia patsientiv iz bolom u popereku [A multidisciplinary approach in the rehabilitation of patients with low back pain]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 59–66, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-59

## A MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH LOW BACK PAIN

**Relevance.** Low back pain, or lumbosacral pain syndrome, is currently the leading cause of disability, loss of productivity, and reduced quality of life. Among musculoskeletal diseases worldwide, low back pain causes the greatest burden and is the main health condition requiring rehabilitation services in the countries. According to forecasts, the number of people with low back pain will increase, which causes significant costs for health care in all countries of the world.

**The purpose of the study is** to analyze modern approaches to the rehabilitation of patients with back pain.

**The results.** The rehabilitation program for a patient with low back pain in each specific case should be developed according to rehabilitation diagnostic results, which includes an assessment of the body functions and structures, patient's activity and participation, environmental factors and taking into account the patient's personal factors, based on the International Classification of Functioning, Disability and Health using rehabilitation diagnostic tools – tests and scales. Multimodal rehabilitation interventions provide a comprehensive impact on various links of the pathogenesis of the pain syndrome. Etiopathogenetic and sanogenetic orientation of rehabilitation interventions taking into account the localization of lesions, stage (acute, subacute, chronic), disease form and stage, functional status and its individual systems ensures a stable analgesic effect and long-term preservation of the patient's functioning).

**Conclusions.** A necessary condition for the rehabilitation effectiveness of the population with low back pain is multidisciplinary management using a multimodal program of rehabilitation interventions, which includes patient education, self-management, physical therapy, psychological correction, complementary methods, drug treatment for a multidisciplinary team (physical and rehabilitation doctor medicine, physical therapist, occupational therapist, psychologist and other specialists if necessary). The implementation of a multidisciplinary multimodal approach allows you to develop an effective rehabilitation program and restore the patient's functioning.

**Key words:** nonspecific low back pain, multiprofessional rehabilitation, multidisciplinary rehabilitation team, multimodal rehabilitation.

**Вступ. Актуальність.** Біль у попереку (*low back pain*), або попереково-крижовий больовий синдром, на сьогодні – провідна причина порушення працездатності, втрати продуктивності та зниження якості життя. Згідно з дослідженням глобального тягаря хвороб 2019, захворювання кістково-м'язової системи становлять найбільшу частку поширеності захворювань у світі (1,71 млрд осіб) і кількості років, прожитих з обмеженням життєдіяльності (149 млн). Серед захворювань кістково-м'язової системи у всьому світі біль у попереку спричинив найбільший тягар (568 млн осіб) та був основним станом здоров'я, який потребує реабілітаційних послуг у більшості країн (Cieza et al., 2021). За прогнозами, кількість людей з болем у попереку в майбутньому зросте, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Ранній вихід на пенсію, відсутність роботи або зниження продуктивності через біль у попереку зумовлюють величезний вплив на прямі та непрямі витрати на охорону здоров'я (Hartvigsen et al., 2018), що визначає вагомий соціально-економічний аспект проблеми.

**Мета дослідження** – проаналізувати сучасні підходи в реабілітації хворих з болем у попереку.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У 90–95% випадків болю в попереку – це так званий неспецифічний (або неускладнений) первинний хронічний скелетно-м'язовий біль (Henschke et al., 2009; NICE, 2021). Цей тип болю в попереку називають простий первинний біль у попереку, неспецифічний біль, механічний біль, напруження поперекового відділу, дегенерація хребта (Barr, Narrast, 2011). Найчастіші причини та клінічні варіанти болю в попереку:

дегенеративна хвороба диска поперекового відділу хребта (*lumbar degenerative disk disease*); поперекова фасеткова артропатія (*lumbar facet arthropathy*); поперекова радикулопатія (*lumbar radiculopathy*); напруження м'язів і розтягнення зв'язок (*low back strain or sprain*); поперековий спондилізм, нестабільність і спондилістез (*lumbar spondylolysis and spondylolisthesis*); поперековий спінальний стеноз (*lumbar spinal stenosis*); крижово-клубова суглобова дисфункція (*sacroiliac joint dysfunction*) (Frontera et al., 2015).

Сучасні уявлення про біль і захворювання виходять за рамки виключно біомедичної моделі. Багато факторів, включаючи психологічні, когнітивні, поведінкові, соціальні, генетичні, а також біомедичні та супутні захворювання (коморбідність), можуть впливати на порушення життєдіяльності осіб з болем у попереку. Найбільший ризик виникнення болю в попереку мають люди з фізично важкими роботами, фізичними та психічними супутніми захворюваннями, курці та люди з ожирінням. Інвалідизуючий біль у попереку поширений у людей із низьким соціально-економічним статусом, хоча наявні дані свідчать про те, що подібні багатофакторні впливи важливі у всіх країнах, незалежно від рівня доходу (Hartvigsen et al., 2018). З цієї точки зору обмеження життєдіяльності, пов'язане з болем у попереку, оцінку хворих та лікувальні підходи більшість авторів розглядають з точки зору біопсихосоціальної моделі. Саме здатність ідентифікувати важливі персональні фактори на основі біопсихосоціальної моделі служить підґрунтям для індивідуальної та адекватної програми медичної допомоги пацієнту з болем у по-

переку. Це потребує мультимодального мультипрофесійного підходу в лікуванні та реабілітації таких хворих (Lin et al., 2020).

Сучасні керівництва, які ґрунтуються на доказах, рекомендують зосередити увагу на підгострому (як перехідній фазі від гострого) та хронічному болю в попереку. Гострий біль у попереку (тривалістю до 6 тижнів) зазвичай має сприятливий прогноз. Хронічний біль, який за визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю, триває не менше 3 місяців, стійкий і має сумнівний прогноз щодо повного одужання. Біль, що триває від 6 тижнів до 3 місяців, розцінюється як підгострий. У кожного п'ятого пацієнта біль у попереку набуває хронічного перебігу. Важливо виявити хворих з тяжким перебігом болю в попереку для призначення відповідного лікування та реабілітації (Kongsted et al., 2016).

Міжнародний досвід лікування болю в попереку свідчить про залучення до вирішення цієї проблеми багатьох спеціалістів: неврологів, ортопедів, нейрохірургів, лікарів фізичної та реабілітаційної медицини (фізіатрів), фізичних терапевтів, остеопатів, хіропрактиків, психологів. Хоча роль кожного зазначеного спеціаліста велика, необхідно підкреслити важливість комплексного підходу з урахуванням порушення життєдіяльності пацієнта. Такий підхід реалізується в реабілітаційній медицині на основі біопсихосоціальної моделі, коли задіяна реабілітаційна команда (лікар фізичної та реабілітаційної медицини, фізичний терапевт, ерготерапевт, психолог та інш.). Це забезпечує зменшення інтенсивності болювого синдрому, відновлення функціонування та покращання якості життя (Kamper et al., 2014).

З позиції доказової медицини лікування та реабілітація у разі болю в попереку передбачають мультимодальний підхід і включають: збереження активного способу життя, самоконтроль, навчання (школа болю у спині), розвантажувальні пози, теплові процедури, кінезітерапію, медикаментозне лікування, місцеві медикаментозні блокади, акупунктуру, мануальну терапію (включаючи маніпуляції), фізичну терапію, масаж, ортези, тракції, деякі види комплементарної медицини (van Wambeke et al., 2020; Foster et al., 2018).

У клінічній настанові Американської колегії лікарів (ACP) сформульовано 3 головні рекомендації (Qaseem et al., 2017).

**Рекомендація 1.** Зважаючи на те, що стан більшості пацієнтів з гострим або підгострим болем у попереку з часом поліпшується незалежно від лікування, клініцистам і пацієнтам слід вибирати немедикаментозне лікування за допомогою поверх-

невого тепла (помірний рівень доказовості), масаж, акупунктуру або маніпуляції на хребті (низький рівень доказовості). Якщо потрібне фармакологічне лікування, лікарі та пацієнти повинні вибирати нестероїдні протизапальні засоби або релаксанти скелетних м'язів (помірний рівень доказовості). (Ступінь: наполеглива рекомендація).

**Рекомендація 2.** Пацієнтам з хронічним болем у попереку клініцисти повинні призначати спочатку немедикаментозне лікування, що включає фізичні вправи, мультидисциплінарну реабілітацію, акупунктуру, зменшення стресу на основі усвідомлення (помірний рівень доказовості), тай-чи, йогу, вправи на руховий контроль, прогресивну релаксацію, електроміографічний біологічно-зворотний зв'язок, низькоінтенсивну лазерну терапію, оперантну терапію, когнітивно-поведінкову терапію або маніпуляції на хребті (низький рівень доказовості). (Ступінь: наполеглива рекомендація).

**Рекомендація 3.** У пацієнтів з хронічним болем у попереку, які мали неадекватну реакцію на немедикаментозну терапію, лікарі та пацієнти повинні розглянути фармакологічне лікування нестероїдними протизапальними препаратами як терапію першого ряду або трамадол, або дулоксетин як терапію другого ряду. Опіоїди лікарі повинні розглянути як варіант лише для пацієнтів, у яких вищезгадане лікування не принесло результатів, і лише якщо потенційна користь переважає ризики для окремих пацієнтів, і після обговорення з пацієнтами відомих ризиків та реальних переваг. (Ступінь: слабка рекомендація, помірний рівень доказовості).

Ефективність вказаних методів лікування в практичній роботі лікарів і фахівців з реабілітації потребує належного рівня підготовки членів реабілітаційної мультидисциплінарної команди: лікаря, фізичного терапевта, ерготерапевта, психолога. Консервативне лікування попереково-крижових болювих синдромів проводиться залежно від тяжкості симптомів з урахуванням факторів ризику, які підлягають або не підлягають модифікації, рівня сенситизації пацієнта та його психологічного стану. Найбільші шанси на успіх гарантують програми мультимодального комплексного лікування насамперед у застосуванні фізичної реабілітації, рухів, фізіотерапії, поведінкового тренінгу (van Wambeke et al., 2020; Foster et al., 2018).

Програма лікування та реабілітації хворого з болем у попереку в кожному конкретному випадку повинна розроблятися із дотриманням таких принципів, як:

– визначення обмеження життєдіяльності за результатами реабілітаційної діагностики, що включає

оцінку функцій та структур організму, діяльності та участі, факторів середовища та врахування особистісних факторів пацієнта, на основі Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я з використанням реабілітаційних діагностичних інструментів – тестів і шкал (Fairbank, Pynsent, 2000; Levit, 2010; Delitto et al., 2012; Hartvigsen et al., 2018; White Book PRM in Europe, 2018; Cleland et al., 2020; Comprehensive and Brief ICF Core Sets for Low Back Pain);

– мультимодальність: вплив лікувальних факторів різного характеру, спрямованих на певні ланки патогенезу (комплексна дія) (Краємер, 2011; Theodoridis, Краємер, 2019);

– етіологічна, патогенетична та саногенетична спрямованість реабілітаційних втручань із диференційованим та індивідуальним врахуванням локалізації ураження, стадії (гострої, підгострої, хронічної), форми та етапу захворювання, функціонального стану організму та окремих його систем (Kogan, Najdin, 1988; Veselovskij, 1991; Gubenko et al., 2022).

Оптимальним є комплексний підхід у разі лікування дорсалгій дегенеративної природи з урахуванням можливостей локальної саногенетично спрямованої терапії, що дозволяє отримати стабільну довготривалу ремісію. Необхідно враховувати та лікувати не лише ноцицептивний чи нейропатичний больовий синдром, а й проводити відповідну діагностику і регуляцію (корекцію) функціонального стану сегментів хребта, рухової системи (Gubenko, 2006; Dzhezha et al., 2017; Gubenko et al., 2022).

Методи ортопедичної терапії спондилогенних синдромів спрямовані на усунення механічних (етіотропна протибольова терапія), хімічних, запальних причин болю, тобто стимулів, які збуджують ноцицептори компонентів рухового сегменту хребта. Це лікування положенням (розвантажувальна поза тіла), тракції, застосування ортопедичних засобів (корсетів, бандажів), мануальна терапія, кінезітерапія. Різні патогенетичні механізми у разі вертеброгенних попереково-крижових больових синдромів зумовлюють різноманітність засобів ефективного лікування та реабілітації відповідно до особливостей патологічного процесу (Theodoridis, Краємер, 2019). Патогенетичний підхід передбачає такі реабілітаційні втручання, як: корекція біомеханічних порушень (соматичних дисфункцій), лікування корінцевої компресії (радикулопатії), лікування м'язово-тонічних порушень (м'язових дисбалансів), порушень рухового стереотипу, міодистрофії та нейроостеофіброзу, порушень кровообігу, мікроциркуляції, лікування реактивних рубцево-спайкових змін, запальної реакції, набряку, пору-

шення обміну кісткової та хрящової тканин (Краємер, 2011; Hoppenfeld, 2014; Olson, 2015).

Рекомендована фізична терапія, особливо у разі хронічного болю в попереку, включає градуйовану діяльність або програму фізичних вправ, спрямовану на поліпшення функції та запобігання обмеженню життєдіяльності. Кінезітерапія включає різноманітні вправи на поліпшення біомеханіки тіла, стабілізацію хребта, укріплення м'язового корсету, розтягнення (стретчинг), релаксацію та/або підсилення м'язів в антагоністичних парах (розслаблення м'язів спини, збільшення сили м'язів передньої черевної стінки, зміцнення розгиначів стегна). Пацієнтам похилого віку рекомендовані також вправи на баланс і рівновагу для зменшення ризиків падінь, а також аеробні вправи для збільшення витривалості. Настанови рекомендують програми вправ, які у разі прийняття рішення про типи вправ урахують індивідуальні потреби, уподобання та можливості пацієнта (Foster et al., 2018). Вправи можна проводити персонально або в невеликих групах, у комплексі з іншими методами, як-от навчання та мануальна терапія (Gomes-Neto et al., 2017). Тренування в домашніх умовах зменшують інтенсивність болю і функціональні обмеження, що може бути корисним за відсутності залив для заняття кінезітерапією (Quentin et al., 2021).

Важливим компонентом першої лінії терапії та реабілітації хворих з болем у попереку є самоконтроль пацієнта, заохочення уникати постільного режиму, залишатися активним та продовжувати звичайну діяльність, включаючи роботу. Раннє лікування включає також поради пацієнтам і навчання про природу болю в попереку з метою переконати його у відсутності важкого захворювання, і що симптоми з часом зменшаться (NICE, 2017; Barbari et al., 2020). Такий підхід – підвищення обізнаності пацієнта щодо свого захворювання, навчання його правильної постави та дотримання правил ергономіки рухової активності у побуті й на робочому місці – отримав назву «Школа спини», включений до багатьох настанов і є сферою компетенцій ерготерапевта.

Настанови також рекомендують розглянути психологічну терапію як складник мультидисциплінарної реабілітації хворих з болем у попереку, наприклад, когнітивно-поведінкову терапію, прогресивну релаксацію, зниження стресу на основі усвідомлення. Поєднання психологічних втручань з фізичною терапією актуальне для пацієнтів з хронічним болем у попереку у разі неефективності попереднього лікування. Мультидисциплінарні програми реабілітації з включенням фізичних вправ, когнітивно-поведінкової терапії та медикаментозного лікування вияви-

лись більш ефективними порівняно зі стандартними методами лікування у пацієнтів з обмеженням життєдіяльності через біль за відсутності ефекту попереднього лікування (Stochkendahl et al., 2018; Qaseem et al., 2017; NICE, 2017).

Аналіз настанов з лікування та реабілітації хворих з болем у попереку показав однаковість рекомендацій щодо акцентів на самостійному менеджменті пацієнта, фізичній та психологічній терапії, деяких видах комплементарної медицини та інших немедикаментозних методах лікування, окремо або в поєднанні, таких як масаж, акупунктура, маніпуляції на хребті, тай-чи та йога (Foster et al., 2018; Stochkendahl et al., 2018; Qaseem et al., 2017; NICE, 2017).

Медикаментозне лікування болю в попереку рекомендоване лише після неадекватної відповіді на нефармакологічні втручання першої лінії. Повинні призначатись пероральні нестероїдні протизапальні препарати у найнижчих ефективних дозах впродовж найкоротшого проміжку часу з огляду на ризики, включаючи шлунково-кишкову, печінкову та кардіоренальну токсичність. Призначення опіоїдів не рекомендоване, за винятком окремих, ретельно відібраних пацієнтів за умови короткотривалого прийому та суворого контролю. Контroversійні результати отримані в різних дослідженнях щодо габергічних препаратів (прегабалін) і міорелаксантів. Вивчення ефективності різних груп препаратів показало, що з високим рівнем доказовості зменшують біль і рівень обмеження життєдіяльності у пацієнтів з болем у попереку лише баклофен, дулоксетин, НПЗП та опіати (Migliorini et al., 2021). В рекомендаціях пропонують розглядати міорелаксанти для короткочасного застосування (NICE, 2016), тоді як інші дослідження відзначають недостатній клінічний ефект у разі болю в попереку та високу частоту небажаних побічних ефектів (Cashin et al., 2021).

Роль інтервенційної терапії та хірургічного втручання у разі болів у попереку обмежена, а рекомендації у клінічних настановах різняться. Не рекомендовані епідуральні ін'єкції або ін'єкції у фасеткові суглоби під час болів у попереку (Stochkendahl et al., 2018; Qaseem et al., 2017; NICE, 2016). У разі сильних корінцевих болів рекомендують розглянути епідуральні ін'єкції місцевого анестетика та стероїдів (NICE, 2016), однак

вони спричиняють короткотривале (<4 тижнів) зменшення болю, не зменшують довгостроковий ризик хірургічного втручання (Chou et al., 2015; Stochkendahl et al., 2018) і можуть спричинити тяжкі побічні ефекти (US FDA, 2014). У разі хронічного болю у попереку, який не піддається консервативному лікуванню, рекомендовано розглянути питання про радіочастотну денервацію (NICE, 2016), однак інші дослідження оскаржують цю рекомендацію (Juch et al., 2017).

Важливими залишаються дослідження з вивчення застосування саногенетично спрямованих лікувальних факторів, які стимулюють саногенетичні реакції, сприяють: відновленню (через реституцію та регенерацію диску) амортизаційних властивостей міжхребцевого диска за рахунок поліпшення в ньому метаболізму та активізації трофічних впливів, відновленню органічного міжклітинного матриксу; розсмоктуванню пролапса (екструзії) і рубцюванню тріщини диску; реституції і регенерації в оболонках спинномозкових корінців, периферичних нервів чи в аксонах, що забезпечує відновлення передачі імпульсів та аксоплазматичного потоку (трофічних впливів); стабілізації сегментів; розсмоктуванню спайок, можливе зменшення рубців, остеофітів; компенсаторному відновленню рухових функцій, рухового стереотипу; зменшенню фіброзних змін у м'язах; імунокорекції (Kogan, Najdin, 1988; Veselovskij, 1991).

**Висновок.** Необхідна умова ефективності лікування та реабілітації пацієнтів з болем у попереку – це мультидисциплінарний менеджмент із застосуванням мультимодальної програми реабілітаційних втручань, яка включає навчання та самоконтроль пацієнта, фізичну терапію, психологічну корекцію, ерготерапію, комплементарні методи, медикаментозне лікування за участю мультидисциплінарної команди (лікаря фізичної та реабілітаційної медицини, фізичного терапевта, ерготерапевта, психолога та інших фахівців за необхідності).

**Реалізація мультимодального мультимодального підходу в програмі реабілітації пацієнтів з болем у попереку дозволяє ефективно зменшити больовий синдром, відновити функціонування пацієнтів, запобігти тривалому обмеженню життєдіяльності і хронізації болю.**

### ЛІТЕРАТУРА

- Barbari V., Storari L., Ciuro A., Testa M. (2020). Effectiveness of communicative and educative strategies in chronic low back pain patients: A systematic review. *Patient education and counseling*, 103(5), 908–929. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.11.031>.
- Barr K.P., Harrast M.A. Low back pain. *Physical Medicine & Rehabilitation*. Fourth edition. / Edited by Randall L. Braddom. Saunders Elsevier. 2011, p. 871–906.
- Cashin A.G., Folly T., Bagg M.K. et al. (2021). Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 374. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1446>.



Chou R., Hashimoto R., Friedly J., et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015, 163: 373–81.

Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. (2021). National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Cieza A., Causey K., Kamenov K., Hanson S.W., Chatterji S., & Vos T. (2021). Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* (London, England), 396(10267), 2006–2017. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0).

Cleland J., Koppenhaver Sh., Su J. Netter's Orthopaedic Clinical Examination. An Evidence-Based Approach. Elsevier, 2020. 674 p. Comprehensive and Brief ICF Core Sets for Low Back Pain. URL: <https://www.icf-research-branch.org/icf-core-sets/category/7-musculoskeletalconditions>.

Delitto A., George S.Z., Van Dillen L. et al. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012. 42(4): A1–A57. DOI: <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2012.42.4.A1>.

Dzhuzha T.V., Fedorov S.M., Gubenko V.P. ta in. Bol'ovi m'jazovo-skeletni sindromi u ljudej starshih vikovih grup: patogeneza, klinika, terapevtichni zasobi. / Za redakcieju L.A. Stadnjuka, S.M. Fedorova, V.P. Gubenko, A.V. Tkalinoi. Ternopil' : pidruchniki i posibniki, 2017. 256 p. (in Ukrainian).

European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. Chapter 7. The clinical field of competence: PRM in practice. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018; 54: 230–60. DOI: 10.23736/S1973-9087.18.05151-1.

Fairbank J.C., Pynsent P.B. The Oswestry Disability Index. *Spine.* 2000. 25(22): 2940–52.

Foster N.E., Anema J.R., Cherkin D. et al. Low back pain 2. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *The Lancet.* 2018. 397(10137): 2368–2383. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30489-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30489-6).

Frontera W.R., Silver J.K., Rizzo Th.D. (eds.) Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain, and Rehabilitation. 3rd edition. Elsevier, 2015, p. 225–269.

Gomes-Neto M., Lopes J.M., Conceição C.S., Araujo A., Brasileiro A., Sousa C., Carvalho V.O., & Arcanjo F.L. (2017). Stabilization exercise compared to general exercises or manual therapy for the management of low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Physical therapy in sport : Official J. of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine*, 23, 136–142. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2016.08.004>.

Gubenko V., Tkalina A., Yurik O., Kovalenko O., Taran G., Fedosenko A., Sovgyra S., Slobodyanyuk N. (2022). Multydystsyplinarna reabilitatsiia patsientiv z poperekovo-kryzhovoiu radykulopatiieiu na osnovi mizhnarodnoi klasyfikatsii funkcionuvannia, obmezhenia zhyttiedialnosti ta zdorovia [Multidisciplinary Rehabilitation of Patients with Lumbosacral Radiculopathy based on the International Classification of Functioning, Disability and Health]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. J.*, 2, 33–44, DOI: 10.33617/2522-9680-2022-2-33.

Gubenko V.P. (2006). Manual'naja terapija v vertebronevrologii. Kiyv : Medicina, 496 p. (in Russian).

Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *The Lancet.* 2018; 391(10137): 2356–2367. DOI: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X.2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X.2).

Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M., Herbert R.D., Cumming R.G., Bleasel J., York J., Das A., & McAuley J.H. (2009). Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain. *Arthritis and rheumatism*, 60 (10), 3072–3080. URL: <https://doi.org/10.1002/art.24853>.

Hoppenfeld J.D. Fundamentals of Pain Medicine: How to Diagnose and Treat your Patients. LWW, 2014. 288 p.

Juch J.N.S., Maas E.T., Ostelo R., et al. Effect of radiofrequency denervation on pain intensity among patients with chronic low back pain: the Mint randomized clinical trials. *JAMA*, 2017; 318: 68–81.

Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., Smeets R.J., Ostelo R.W., Guzman J., & van Tulder M.W. (2014). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), CD000963. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000963.pub3>.

Kogan O.G., Najdin V.L. Medicinskaja reabilitacija v nevrologii i neirohirurgii. Moskva : Medicina, 1988. 302 p. (in Russian).

Kongsted A., Kent P., Axen I. et al (2016). What have we learned from ten years of trajectory research in low back pain? *BMC Musculoskelet Disord.* 17: 220. DOI: [doi.org/10.1186/s12891-016-1071-2](https://doi.org/10.1186/s12891-016-1071-2).

Kraemer J. (2011). Intervertebral Disk Diseases: Causes, Diagnosis, Treatment and Prophylaxis. Thieme. 946 p.

Levit K. (2010). Manipulative Therapy. Musculoskeletal Medicine. Churchill Livingstone Elsevier, 2010. 436 p.

Lin I., Wiles L., Waller R., Goucke R., Nagree Y., Gibberd M., Straker L., Maher C.G., & O'Sullivan P.P.B. (2020). What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *British journal of sports medicine*, 54(2), 79–86. URL: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099878>.

Migliorini F., Maffulli N., Eschweiler J., Betsch M., Catalano G., Driessen A., Tingart M., & Baroncini A. (2021). The pharmacological management of chronic lower back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22(1), 109–119. URL: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1817384>.

National Guideline Centre (UK). (2016). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Olson K.A. (2015). Manual Physical Therapy of the spine. 2nd Edition. Elsevier Sanders, 384 p.

Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forcica M.A. (2017). Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017. 166: 514–30. URL: <https://doi.org/10.7326/M16-2367>.

Quentin C., Bagheri R., Ugbolue U.C., Coudeyre E., Pélissier C., Descatha A., Menini T., Bouillon-Minois J.B., & Dutheil F. (2021). Effect of Home Exercise Training in Patients with Nonspecific Low-Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International J. of environmental research and public health*, 18(16), 8430. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph18168430>.

Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., et al. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J.* 2018. 27: 60–75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5099-2>.

Theodoridis T., Kraemer J. (2019). *Spinal Injection Techniques*. Thieme Publishing Group, 2019. 308 p.

US Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA requires label changes to warn of rare but serious neurologic problems after epidural corticosteroid injections for pain. 2014. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM394286.pdf> (Last accessed: Nov 7, 2017).

van Wambeke P., Desomer A., Jonckheer P., & Depreitere B. (2020). The Belgian national guideline on low back pain and radicular pain: key roles for rehabilitation, assessment of rehabilitation potential and the PRM specialist. *European J. of physical and rehabilitation medicine*, 56(2), 220–227. URL: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05983-5>.

Veselovskij V.P. (1991). *Prakticheskaja vertebronevrologija i manual'naja terapija*. Riga, 341 p. (in Russian).

Надійшла до редакції 28.12.2022

Прийнята до друку 09.02.2023

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Губенко В.П.** – концепція та дизайн дослідження, написання тексту, редагування тексту;

**Ткаліна А.В.** – концепція та дизайн дослідження, написання тексту, редагування тексту;

**Ковальова О.В.** – пошук актуальних джерел літератури за темою дослідження, написання тексту;

**Таран Г.І.** – збір матеріалу, написання тексту;

**Васильков А.А.** – збір матеріалу;

**Совгира С.С.** – пошук актуальних джерел літератури за темою дослідження;

**Слободянюк Н.П.** – пошук актуальних джерел літератури за темою дослідження;

**Литвиненко Д.Є.** – збір матеріалу.

Електронна адреса для листування з авторами: [alllatkalina@gmail.com](mailto:alllatkalina@gmail.com), [Poltava62@i.ua](mailto:Poltava62@i.ua)

УДК 615.831]-001-036

**Тимофій ШИТИКОВ**

кандидат медичних наук, ФОП ПП «Центр натуропатії та валеології», м. Дніпро, Україна  
(tshitikov@hotmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-2186-4452

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-67

**Бібліографічний опис статті:** Шитіков Т. (2023). «Мілітарі-фітнес» або превентивна тактична фізична реабілітація військових ЗСУ. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 67–70, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-67

## «МІЛІТАРІ-ФІТНЕС» АБО ПРЕВЕНТИВНА ТАКТИЧНА ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ВІЙСЬКОВИХ ЗСУ

У статті проаналізовано клінічне використання методів інтегративної медицини (візуальної діагностики, мануальних методів, рефлексології) у 145 пацієнтів – учасників російсько-української війни 2014–2023 р. Показана ефективність (93,3 ± 0,2%) та безпечність терапевтичних технік мануальної терапії (міореліз, ПІР, краніо-сакральні техніки), рефлексології, кінезіології, остеопатії під час фізичної реабілітації групи пацієнтів з міофасціальним болем. Доведена кореляція патобіомеханічних та клінічних змін наслідків надмірних психофізичних навантажень. Доведено відновлювальний вплив дії акупресури, мануальної терапії, фізичних вправ на різних стадіях та етапах реабілітації військових ЗСУ. З огляду на власний досвід реабілітації військових ЗСУ пропонуємо новий погляд на надання медичної допомоги у військових організаціях, а саме: додаткові скринінгові огляди та діагностичну оцінку з особливою увагою до впровадження практик ІМ (остеопатія, кінезіологія, акупунктура, медитація, йога); розробку освітніх програм для пацієнтів, парамедиків та військових; оцінку клінічних результатів та передового досвіду; створення спільних дослідницьких зусиль, орієнтованих на економічну ефективність окремих напрямів; нові парадигми. Впровадження ІМ у ФТТ, особливо у разі больових, рухових порушень та стресових станів, є корисними шляхами з ефективністю до 87,5% (за власними даними). З 2015 р. ми впроваджуємо аналогічні умови та вивчаємо, як вони впливають на боєздатність військовослужбовців і зменшують фінансове навантаження на загальну систему. Нами розроблені конкретні програми лікування болю і станів, пов'язаних зі стресом, ЧМТ, контузією, дисфункцією органів руху.

У висновках сформульовані принципи впровадження та використання методів ІМ у превентивній фізичній терапії у польових умовах.

**Ключові слова:** фізична реабілітація, мануальна терапія, рефлексотерапія, кінезіологія.

**Тимофій ШИТИКОВ**

Candidate of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Center for Naturopathy and Valeology, Dnipro, Ukraine  
(tshitikov@hotmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-2186-4452

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-67

**To cite this article:** Shytikov T. (2023). “Military-fitness” abo preventyvna taktychna fizychna rehabilitatsiia viiskovykh ZSU [“Military fitness” or preventive tactical physical rehabilitation of the Armed Forces of Ukraine]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 67–70, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-67

## “MILITARY FITNESS”, OR PREVENTIVE TACTICAL PHYSICAL REHABILITATION OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE

The article analyzes the clinical use of methods of integrative medicine (visual diagnostics, manual methods, reflexology) in 145 patients – participants of the Russian-Ukrainian war of 2014–2023. Efficacy (93.3 ± 0.2%) and safety of therapeutic techniques of manual therapy (myoreleas, PIR, cranio-sacred techniques), reflexology, kinesiology, osteopathy during physical rehabilitation of a group of patients with myofascial pain have been shown. The correlation of pathobiomechanical and clinical changes in the consequences of excessive psychophysical loads has been proven. The restorative flow of the action of acupressure, manual therapy at different stages and stages of rehabilitation of the Armed Forces of Ukraine has been proven.

Has been given analysis of additional screening diagnostics with an emphasis on the implementation of IM practices (osteopathy, kinesiology, acupuncture, meditation, yoga); development of learning programs for patients, paramedics and military servicemen; evaluation of clinical results and advanced experience; creation of joint activities of research groups, with orientation on economical effects of some methods; new paradigms of preventive correction. Implementation of IM methods in FTT, especially in case of pain, internal violations and stress states is a useful path with efficiency up to 93.3% (according to own data). Since 2015, the development and implementation of analog terms and their influence on the basis of military services led to the reduction of financial loads on the system of rehabilitation. We propose specific treatment of pain and stress disorders, brain trauma etc.

The conclusions formulate the principles of implementation and use of IM methods in physical preventive physical therapy on the battlefield.

**Key words:** physical rehabilitation, manual therapy, reflexology, kinesiology.

**Актуальність.** Спостерігається постійно зростаюче використання інтегративної медицини (ІМ) військовими Збройних сил під час реабілітації. Незадоволеність вартістю та якістю допомоги є одним із суттєвих факторів, які змушують медичні установи шукати альтернативні засоби для задоволення потреб у реабілітації військових. Медичні установи охорони здоров'я повинні розуміти ці проблеми та співпрацювати з пацієнтами для досягнення оптимальних результатів та рівня задоволеності, перебігом відновлювального лікування, економічності та термінами. Методи самокорекції військовими з використанням ІМ забезпечують швидке, якісне та економічне відновлення, коли вони є частиною цілісних планів лікування та реабілітації, добре підходять для вирішення цих проблем (Struk, 2015).

Терапевтичний спектр захворювань, які спостерігаються у практиці військового лікаря, відрізняється від тих, які спостерігаються у цивільній практиці. Цей висновок може бути зроблений із заяв, численних досліджень різних організацій, фахівців та впливає з особливостей праці військових (фізичні та психоемоційні навантаження, харчування, комфортність середовища) (Matyash, 2016).

У цьому напрямі можна розглянути концепції активної та пасивної участі самого пацієнта, які можна використовувати як методи фізичної реабілітації (ФР). Є світовий інтерес та позитивне ставлення до використання ІМ у військових. Міжнародний огляд практики та політики інтегративної медицини в країнах-учасниках НАТО, виданий у 2017 р., може слугувати видатною основою для цих партнерств. Ефективна і безпечна терапія офіційно впроваджена у військових системах НАТО (Defense Health Agency, 2014; George, Jackson, and Passamonti, 2011; Mullen, 2010; Pock, 2011).

Одним з таких проєктів є ініціатива збройних сил США під назвою «Навчання акупунктури у клінічних умовах» (ATACS). Метою цієї програми є розробка, пілотування, оцінка та впровадження багаторівневої освітньої та навчальної програми акупунктури для медичних працівників у системах Міністерства оборони США.

У лікуванні болю, наприклад, були описані методи інтегративної медицини (ІМ) з точки зору пасивної та активної участі. Активна участь визначається як активна участь пацієнта у власному догляді шляхом участі як у плані догляду, так і у лікуванні.

**Метою дослідження** була спроба сформулювати парадигму використання методів ІМ у превентивній фізичній терапії (ФТТ) у польових умовах у контексті російської агресії в Україні.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктом дослідження було наше спостереження у 2015–2023 рр. за 145 особами віком 19–45 років, які звернулись за допомогою з міофасціальним болем органів опору та руху, які брали участь у бойових діях. Нами використовувались такі методи ІМ, як традиційна китайська медицина, аюрведа та тибетська медицина, мануальна терапія, остеопатія, кінезіологія.

Реабілітація проводилась усім хворим у кількості від 3 до 8 сеансів на курс. Це не залежало від того, чи перебували військові у бойових підрозділах або у цивільному оточенні під час ротації. Хворі проходили навчання самостійного виконання прийомів міорелізу, ППР, використання аплікатора Ляпко за загальноприйнятою методикою. Послідовність виконання реабілітаційної програми проводили за результатами мануального м'язового тестування за Дж. Гутхардом, принципами анатомічних ланцюгів за Т. Майерсом. Термін спостереження становив від 10 до 90 діб. До та після реабілітації військові проходили клінічне та інструментальне обстеження (клініко-неврологічний огляд, постуральне та м'язове тестування, антропометрію, психофізичні тести – ВАШ, Люшера, кардіоінтервалографію, імпедансометрію, пульсоксигенометрію. Статистична обробка матеріалу проводилась у середовищі “Statistics for Windows 6,0”.

У реабілітації використовувались: акупресура, шкірно-міофасціальний реліз, постізометрична релаксація (ППР) обличчя та скальпа, шиї, діафрагми, деторзія твердої мозкової оболонки, мобілізація швів черепа за Гихиним, маніпуляція на хребцевих рухових сегментах, остеопатичних, вісцеральних маніпуляцій за Барралю. Вибір технік ІМ визначався полівалентним характером впливу (психотропний, вегетотропний, анальгезуючий, трофічний, міорелаксуючий), безпечний у використанні. Бійців навчали прийомів ППР, самомасажу для самостійного виконання, вправ хатха-йоги.

Краніальний вплив проводили за методикою В. Сатерленда. Мобілізація швів черепа ПДС C0-C2 проводилась за остеопатичною релізовою технікою. Найбільш ефективним виявився вплив на акупресурні точки: GI4, GI11, E36, MC5, MC6, TR5, VB41, VB20, VB21, T14, V3, B11, T20. (Cuyiax, 1982; Citscher, Bauernfeind, Xinyan, et al. 2011).

У 93,3 ± 0,2% пацієнтів після проведеної реабілітації з використанням технік рефлексотерапії, мануальної терапії, кінезіології отримані позитивні ефекти, які підтверджені клінічно та інструментально (табл. 1).

Таблиця 1  
Динаміка клінічних показників до та після реабілітації (p<0,05)

Показники	ОГ	
	До	Після
Тривожність за тестом Люшера	7,6 ± 0,2	4,7 ± 0,2
Головний біль (бали за ВАШ)	5,7 ± 0,2	1,0 ± 0,2
ЧСС, уд/хв.	77 ± 8	64 ± 6
АДС, мм рт. ст.	110 ± 8	120 ± 8
Вегетативна рівновага, індекс	0,15 ± 0,1	120,5 ± 0,3
Краніальна асиметрія, коеф.	0,87 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Показники швидкості об'ємного кровотоку, Δ	> 30%	> 10%
Сатурація киснем, у %	92,2 ± 0,1	97,6 ± 0,1

Отриманий клінічний ефект спостерігався після 2–3 процедур та надалі покращувався та досягнув максимуму до закінчення ФТТ, що складався зі зменшення больового синдрому (з 7–8 балів до 1–2, за ВАШ), зменшення «краніо-фаціальної асиметрії», зниження рівня болю, тривожності та вегетативного дисбалансу, нормалізації стреч-рефлексів у раніш гіпотонічних м'язах, нормалізації ліквородинаміки. Це підтверджено клінічними та лабораторно-інструментальними дослідженнями.

Виявлена нормалізація гемоліквородинаміки, вегетативного гомеостазу (рис. 1), нормалізація тону м'язів, показників фізичної працездатності (боєздатності), якості життя. Тривалість покращання становила від 8 місяців до 1 року. Воїни ЗСУ при цьому не зупиняли несення служби, що є важливим для підтримання рівня бойової підготовки.

З огляду на власний досвід реабілітації військових ЗСУ пропонуємо новий погляд на надання медичної допомоги у військових організаціях, а саме: додаткові скринінгові огляди та діагностичну оцінку з особливою увагою до впровадження практик ІМ (остеопатії, кінезіології, акупунктури, медитації, йоги); розробку освіт-

ніх програм для пацієнтів, парамедиків та військових; оцінки клінічних результатів та передового досвіду; створення спільних дослідницьких зусиль, орієнтованих на економічну ефективність окремих напрямів; нові парадигми. Впровадження ФТТ, особливо у разі больових, рухових порушень та стресових станів, є корисними шляхами з ефективністю до 87,5% (за власними даними). З 2015 р. ми впроваджуємо аналогічні умови та вивчаємо, як вони впливають на боєздатність військовослужбовців і зменшують фінансове навантаження на загальну систему. Нами розроблені конкретні програми лікування болю і станів, пов'язаних зі стресом, ЧМТ, контузії, дисфункцією органів руху. Про це ми доповіли суспільству на конференціях, вебінарах.

Тим часом міжнародні нормативні акти, вимоги до освіти фахівців з ФР, протоколи лікування, багаторівневі підходи на рівні провайдерів та можливості проведення досліджень, які мають відношення до військових ЗСУ, а також відповідні рекомендації повинні бути ретельно переглянуті на предмет формування ФТТ. Нами запропоновані моделі нових алгоритмів надання превентивної реабілітаційної допомоги військовим, про що ми писали раніше. Такі методи, як медитація, голковколівання, духовність, релігійність, талісмани, захисне середовище, харчування/добавки та йога, обговорюються зараз з особливим акцентом на використанні (у минулому практика козацьких «характерників») у військових системах охорони здоров'я, так звану превентивну фізичну тактичну терапію, або “military fitness” (мілітарі-фітнес).

### Результати дослідження та їх обговорення.

1. Необхідно і надалі продовжити поширення методів персоналізованої ІМ у ФТТ. Йдеться про зміну парадигми з використанням системних підходів та концепцію ІМ як систему здоров'я та зміцнення.

2. Впровадити навчання ФТТ, яке може бути інтегроване у базову підготовку лікарів ФРМ, парамедиків, військовослужбовців.

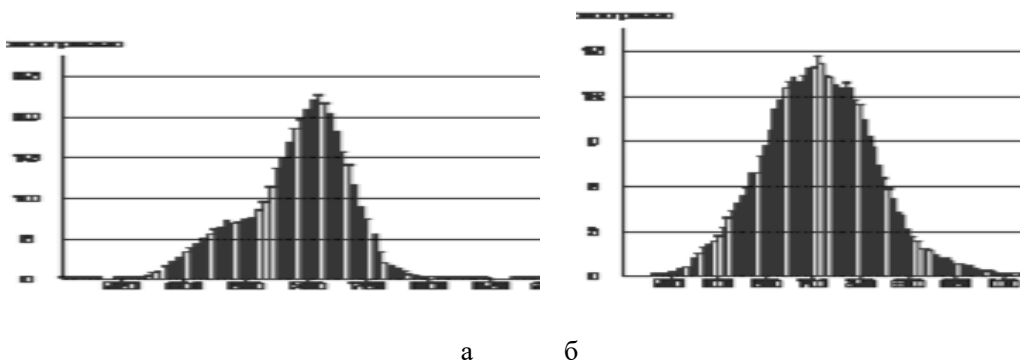


Рис. 1. Гістограма пульсової інтервалографії пацієнта 22 р. з вегетативною дисфункцією до (А) та після (Б) реабілітації

3. Формати тренінгів ФТТ (у т.ч. онлайн) зможуть варіюватися від щоденних семінарів та програм підготовки фахівців та військовослужбовців щодо використання найважливіших прийомів ІМ у практиці ФТТ.

**Висновки.** Використання у реабілітації військовослужбовців ЗСУ методів ІМ для експрес-діагностики патогенетичних змін, використання рефлексології, остеопатичних вертебральних, краніо-сакральних та вісцеральних мануальних технік поліпшує якість функціонального відновлення, сти-

мує нейропротекцію, церебральний кровообіг та когнітивні функції. Вважаємо за потрібне розробку та впровадження індивідуальних програм, відновлення (мілітарі-фітнес) військовослужбовців у польових умовах. ФТТ повинна пропонувати високоякісні, недорогі, безпечні та ефективні варіанти самокорекції в польових умовах.

Нами підготовані авторські рекомендації ФТТ з окремих напрямів (таких як міофасціальний біль, ЧМТ, контузія та інш.).

### ЛІТЕРАТУРА

Citscher G.L., Bauernfeind G., Xinyan G., et al. (2011). Battlefield acupuncture and near-infrared spectroscopy miniaturized computer-triggered electrical stimulation of battlefield ear acupuncture points and 50 channel near-infrared spectroscopic mapping. *Med Acupunct.* 2011; 23(4): 263–270.

Cyriax J. (1982). Textbook of orthopedic medicine: Diagnosis of Soft Tissue Lesions. London, Bailliere, Tuidall. Vol. 1. 231 p.

Defense Health Agency. (2014). Integrative Medicine in the Military Health System Report to Congress (DHA) Washington, DC, USA: DHA. URL: <http://health.mil/Reference-Center/Reports?ouerv=integrative+medicine>. Retrieved November 30, 2014.

George S., Jackson J.L. and Passamonti M. (2011). Complementary and alternative medicine in a military primary care clinic: a 5-year cohort study. *Mil Med.* June; 176(6): 685–8.

Jonas W., Deuster P., O'Connor F. and Macedonia C. (2010). Total Force Fitness for the 21st Century A New Paradigm. *Mil Med.* August Suppl; 175:1–126.

Matyash M. (2016). Socialno-stressovi rozlady u strukturi Ukrainian syndrom. *Ukrainian Chsopys.* № 3 (113). С. 118–121 (in Ukrainian).

Mullen M. (2010). On total force fitness in war and peace. *Mil Med.* 175(8):1.

Pock A.R. (2011). Acupuncture in the U.S. Armed Forces: A brief history and review of current educational approaches. *Med Acupunct.* 23(4): 205–209.

Raub J.A. (2002). Psychophysiological effects of Hatha Yoga on musculoskeletal and cardiopulmonary function: a literature review. *J Altern Complement Med.* 8(6):797–812.

Struk E. (2015). Volonteri pervodyat medsluzhbu armii na stsndartu NATO. Focus. URL: <http://focus.ua/society/323340/> (in Ukrainian).

Suchasna boyova travma. URL: <http://galinfo.com.ua/news/185032.html> (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 28.10.2022

Прийнята до друку 05.01.2023

**Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок автора:**

**Шитіков Т.О.** – ідея, збір клінічного матеріалу, дизайн дослідження, написання статті, аналіз літератури, висновки, анотація, корекція статті.

Електронна пошта для спілкування з автором: [tshitikov@hotmail.com](mailto:tshitikov@hotmail.com)

UDC 615.07:615.252.349.7:616.85:616.379-008.64

**Iryna VLASENKO**

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (vlaskoiryyna5@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-5530-4189**Scopus Author ID:** 57203192786**Boris MANKOVSKYY**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Diabetology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112 (Mankovskyy1964@yahoo.com)

**ORCID:** 0000-0001-8289-3604**Scopus Author ID:** 57204863140**Olha MONASHNENKO**

Endocrinologist, PI "Scientific-practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardio Surgery" Ministry of Health of Ukraine, Yurii Illienka str., 24, Kyiv, Ukraine, 04050 (olga.timchenko91@gmail.com)

**ORCID:** 0009-0007-5209-6701**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-71

**To cite this article:** Vlasenko I., Mankovskyy B., Monashnenko O. (2023). Analiz asortymentu preparativ dlia cymptomatychnoho likuvannia bolovoi formy diabetychnoi polineuropatii v Ukraini [Analysis of medications for symptomatic treatment of the painful diabetic polyneuropathy in Ukraine]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 71–76, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-71

## ANALYSIS OF MEDICATIONS FOR SYMPTOMATIC TREATMENT OF THE PAINFUL DIABETIC POLYNEUROPATHY IN UKRAINE

Diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common chronic complication of diabetes mellitus (DM). Neuropathic pain, which is one of the symptoms of DPN, requires pharmacological methods of treatment. Effective treatment according to the standards and the availability of the necessary medications is of crucial importance for improving the outcomes.

**The purpose** of this study is to analyze the pharmaceutical component of domestic and international recommendations for the treatment of pain syndrome DPN and the availability of medications on the pharmaceutical market of Ukraine for the treatment of this pathology.

**Materials and methods.** National and international guidelines for treatment of DM and DPN, the State Register of Medicines of Ukraine were studied. Bibliosemantic, marketing, analytical analyzes were used.

**The results.** Taking into account the new medications and modern research, it is advisable to update the Ukrainian clinical protocol for T2D with regard to DPN therapy. Based on the analysis of the guidelines, medications for the treatment of the painful form of DPN have been determined. Medications containing 4 INN names are registered on the pharmaceutical market of Ukraine: pregabalin (100 TN), gabapentin (14 TN), duloxetine (26 TN), and amitriptyline (5 TN). Tapentadol is not registered in Ukraine, capsaicin is not registered as a monopreparation, but combined medications for external use based on it are available on the market (4 TN). The largest part of the range of specified medications registered in Ukraine supplied by foreign manufacturers, the leaders of which are India, Slovenia, Turkey, and Poland. Part of the registered medications for the symptomatic therapy of DPN is absent in pharmacies.

**Conclusions.** The study showed that in Ukraine there are medications for the treatment of painful DPN (excluding tapentadol) are registered and presented with a sufficient dosage line, which is important for minimizing the pharmacological burden on the patient.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, pain syndrome, assortment, medicines.

## **Ірина ВЛАСЕНКО**

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної технології і біофармації, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (vlaskenkoiryna5@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-5530-4189

**Scopus Author ID:** 57203192786

## **Борис МАНЬКОВСЬКИЙ**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112 (Mankovsky1964@yahoo.com)

**ORCID:** 0000-0001-8289-3604

**Scopus Author ID:** 57204863140

## **Ольга МОНАШЕНКО**

лікар-ендокринолог, ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», вул. Юрія Іллєнка, 24, м. Київ, Україна, 04050 (olga.timchenko91@gmail.com)

**ORCID:** 0009-0007-5209-6701

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-71

**Бібліографічний опис статті:** Власенко І., Маньковський Б., Монашненко О. (2023). Аналіз асортименту препаратів для симптоматичного лікування больової форми діабетичної полінейропатії в Україні. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 71–76, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-71

## **АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОЇ ФОРМИ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ В УКРАЇНІ**

Діабетична полінейропатія (ДПН) є поширеним хронічним ускладненням цукрового діабету (ЦД). Невропатичний біль, що є одним із симптомів ДПН, потребує фармакологічних методів лікування. Ефективна терапія згідно зі стандартами та доступність необхідного арсеналу лікарських засобів (ЛЗ) має вирішальне значення для покращення результатів.

**Мета роботи** – проаналізувати фармацевтичний складник вітчизняних і міжнародних рекомендацій для лікування больового синдрому ДПН та наявність ЛЗ на фармацевтичному ринку України для терапії такої патології.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктами дослідження слугували рекомендації та нормативні документи щодо лікування ЦД та ДПН, Державний реєстр лікарських засобів. Застосовували бібліосемантичний, маркетинговий, аналітичний аналізи.

**Результат.** З огляду на нові досягнення в розробці ЛЗ та результати сучасних досліджень український клінічний протокол ЦД 2 типу доцільно оновити щодо терапії ДПН. На підставі аналізу настанов визначено препарати для лікування больової форми ДПН. На фармацевтичному ринку України зареєстровано препарати, що містять 4 МНН найменувань: прегабалін (100 ТН), габапентин (14 ТН), дулоксетин (26 ТН) та амітриптилін (5 ТН). Тапентадол в Україні не зареєстровано, капсаїцин не зареєстрований як монопрепарат, але комбіновані ЛЗ для зовнішнього застосування на його основі є на ринку (4 ТН). Більшу частину зареєстрованого в Україні асортименту визначених препаратів представлено іноземного виробництва. Частина зареєстрованого асортименту для симптоматичної терапії ДПН в аптеках фактично відсутня.

**Висновки.** Дослідження показало, що в Україні зареєстровано препарати для лікування больової форми, окрім тапентадолу, і представлено достатньою лінійкою дозування, що важливо для мінімізації фармакологічного навантаження на пацієнта.

**Ключові слова:** діабетична полінейропатія, цукровий діабет, больовий синдром, асортимент, лікарські засоби.

Diabetes mellitus (DM) is big burden on health care due to the complexity and cost of treatment of the disease and its complications. Complications of diabetes significantly worsen the quality of life of people with diabetes (PwD) (daCosta DiBonaventura, 2011). Diabetic neuropathy is the most common chronic complication of diabetes, and its estimated prevalence exceeds 50% of PwD (Pop-Busui, 2017). Among the various forms of neuropathy, diabetic polyneuropathy (DPN) is the most common form and has the most evidence-based therapeutic approaches.

DPN is a symmetric, sensory-motor, distal polyneuropathy caused by metabolic and microvascular disorders due to the influence of chronic hyperglycemia and cardiovascular risk factors (Mankovsky, 2020). DPN is a complex of clinical and subclinical syndromes which characterized by damage to peripheral and/or autonomic nerve fibers as a result of DM. DPN is one of the early clinical manifestations of neurological disorders and is found in 13.0% of cases among patients with impaired glucose tolerance and in 11.3% of individuals with impaired fasting glycemia. In patients with type 2



diabetes (T2D), DPN develops at the beginning of the disease, but is diagnosed much later (Ziegler, 2021).

DPN is characterized by a pain syndrome and progressive damage to nerve fibers, which leads to loss of sensitivity and early disability of patients. Neuropathic pain, which is one of the symptoms of DPN, affects up to 30% of all people with DPN and is difficult to treat. This leads to among other problems: sleep disturbances, reduced quality of life, polypharmacy, socio-economic consequences (high costs of health care; reduction of patients' working capacity and their ability to self-care) (Pop-Busui, 2017; Vileikyte, 2017).

DPN with a painful symptoms' can occur in all age groups, but is more common in elderly patients. In addition, there are specific differences in pain. For example, in young people with poorly controlled diabetes type 1 (T1D), pain may be absent or very slight and accompanied by some other clinical signs (Abbott, 2011). Elderly people can have a significant dysfunction of muscle fibers, which leads to instability and gait disorders, which negatively affect the patient's life (Vinik, 2008). Since the majority of patients with T2D are older people, the treatment of DPN with painful symptoms in the elderly requires special attention.

A low prevalence of DPN is characteristic for patients with T1D for less than 10 years. Over time, 25 years after the diagnosis, the prevalence of DPN increases to 34% (Martin, 2014). In addition to the traditional risk factors for the development of DPN for T1D (glycemic control, age and duration of diabetes), cardiovascular risk factors (obesity, hyperlipidemia, hypertension, smoking) and socioeconomic factors influence on the development of DPN negatively (Mizokami-Stout, 2020). More than half of all patients with T2D develop signs and symptoms of DPN during their lifetime. In fact, the prevalence of DPN is quite high, even in newly diagnosed patients with T2D (20–30%) (Andersen, 2018).

Painful symptoms require pharmacological and other methods of treatment. Considering the “pandemic” of DM worldwide (Boulton, 2004) the high prevalence of its complications, clinical and socioeconomic consequences, effective therapeutic and preventive measures for DPN are of critical importance.

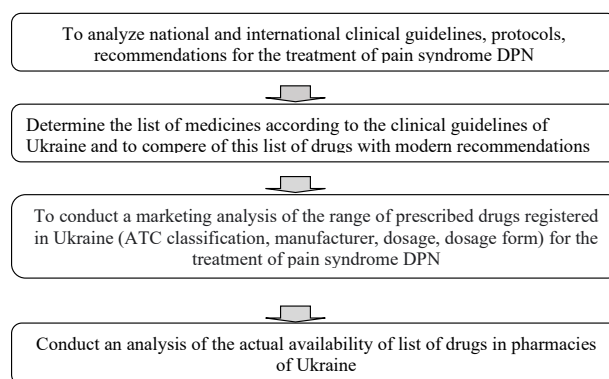
Effective treatment according to the standards and the availability of the necessary medications is of crucial importance for improving the outcomes.

Therefore, the study of national and international standards regarding the therapy of DPN pain syndrome in patients with DM and the analysis of the range of medications for treatment are relevant.

**The purpose** of this study is to analyze the pharmaceutical component of domestic and international

recommendations for the treatment of pain syndrome DPN and the availability of medications on the pharmaceutical market of Ukraine for the treatment of this pathology.

**Research materials and methods.** The objects of the study were national and international guidelines for treatment of diabetes and DPN (orders of the Ministry of Health of Ukraine, national and international clinical guidelines, protocols, recommendations), the State Register of Medicines of Ukraine (<http://www.drlz.com.ua>) and information about the presence at the pharmacies in Ukraine ([www.tabletki.ua](http://www.tabletki.ua), [www.liki24.com](http://www.liki24.com)) on data January 10, 2023. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification was used. Bibliosemantic, marketing, analytical, graphic, generalizing analyzes were used.



**Fig. 1. Research algorithm**

**Result.** At the first stage of the study, national and international clinical guidelines and recommendations for DPN therapy were analyzed and the range of medications specified in these guidelines was determined.

In 2023 “Diabetes Mellitus. Evidence-based clinical guideline”, which is a version of the clinical guideline (Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, USA) of the American Diabetes Association (ADA) adapted for the health care system of Ukraine. This guideline was selected by the working group as an example of the best practice of medical care to patients with DM and is based on evidence-based medicine data regarding the effectiveness and safety of medical interventions, pharmacotherapy and organizational principles of its provision.

Also, at the beginning of 2023, the updated Unified clinical protocol of primary, emergency and specialized medical care “Type 1 Diabetes in Adults” was approved. And for the treatment of T2D, the Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care

“Type 2 diabetes” of 2012, which provides recommendations for the treatment of DPN, remains valid.

According to the current legislation in Ukraine the use of international clinical guidelines of professional or national medical organizations of member states of the European Union, the United States of America, Canada and the Australian Union also allowed.

List of a clinical guidelines for the treatment of polyneuropathy pain syndrome for PwD, which have been analyzed and medications (by *International Nonproprietary Names* (INN) and ATC groups) have been indicated:

- “Diabetes Melitus”. Evidence-based clinical guideline, 2023;
- Unified clinical protocol of primary, emergency and specialized medical care “Type 1 Diabetes in Adults”, 2023;
- Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care “Type 2 Diabetes”, 2012;
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines;
- The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020;
- National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain) Treatment-Peripheral neuropathy;
- International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 diabetes.

In addition to the guidelines, the analysis also includes specific therapeutic approaches to the diagnosis and treatment of DPN with pain syndrome (Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy) of 2022 of the American Diabetes Association (Pop-Busui, 2017).

The study of clinical Guidelines and recommendations for the treatment of DPN for PWD showed that most guidelines offer symptomatic therapy for the treatment of pain using anticonvulsants (pregabalin, gabapentin) and antidepressants (amitriptyline, duloxetine). Tapentadol and topical medicines with capsaicin are also recommended in the national “Diabetes Melitus” Guidelines. In Unified clinical protocol of primary, emergency and specialized medical care “Type 1 Diabetes in Adults” treatment of DPN is not specified, only the mechanism of development of this pathology is given. In the national Unified Clinical Protocol of Type 2 Diabetes (2012), pathogenetic therapy with the use of thioctic acid and actovegin is also added. In international recommendations, it is indicated about the expediency of using also benfotiamine and vitamin B12 as pathogenetic therapy. Recommendations regarding the use of pathogenetic pharmacological therapy are not indicated in most international guidelines. Taking into

account the new medications and modern researches, it is advisable to update the Ukrainian clinical protocol for type 2 diabetes with regard to DPN therapy.

Pregabalin and duloxetine have high analgesic activity and are effective against pain which DPN induced. Pregabalin modulates calcium channels both at the level of the spinal cord and in the brain and has analgesic and anti-anxiety effects. There are the medications for first line for the treatment of pain associated with DPN (Oros, 2018). Pregabalin in doses of 150, 300 and 600 mg/day effectively restrains neuropathic pain. Pregabalin therapy was better tolerated and less frequently discontinued due to the development of side effects. It is important to note that pregabalin does not cause a withdrawal syndrome and is characterized by a low risk of addiction. Duloxetine works more like a sedative by increasing levels of serotonin and norepinephrine, which are involved in pain control.

Based on the analysis of national and international recommendations, a list of medications (according to INN and ATC groups) for the treatment of the painful form of DPN has been established.

The marketing analysis of the range of identified medications showed that 4 INN medications are registered on the pharmaceutical market of Ukraine for the treatment of the painful form of DPN. Tapentadol is not registered in Ukraine. Capsaicin is not registered as a monopreparation in Ukraine, but combined medications for external use based on it are registered.

The results of the analysis of drugs for the symptomatic treatment of the painful form of DPN, registered in Ukraine (2023) presents in the table 1.

Table 1

### Medications for the symptomatic treatment of the painful form of DPN

Code ATC	International Nonproprietary Names of medications	The number of registered medications by trade name (TN) (unit)		
		Foreign	Ukrainian	In total
N03A X16	Pregabalin	24	76	100
N03A X12	Gabapentin	6	8	14
N06A X21	Duloxetine	2	24	26
N06A A09	Amitriptyline	4	1	5
M02AB	Capsaicin and preparations based on it	4	0	4

Almost all identified drugs for the pain syndrome of DPN belong to group – *Medications acting on the nervous system (N)*, – *antiepileptic drugs (N03)*. Pregabalin and Gabapentin are included in the group *Antiepileptics (N03A)* and in the subgroup *Other antiepileptics*

(N03A X), and Amitriptyline is included in the group *Psychoanaleptics (N06)*, in the subgroup *Antidepressants (N06A)*, while Amitriptyline belongs to the subgroup *Nonselective reuptake inhibitors monoamines (N06A)*, and duloxetine to *Other antidepressants (N06A X)*.

Combined capsaicin preparations according to the ATC classification belong to group X-group: *Capsaicin and preparations based on it (M02AB)*.

A detailed analysis found that pregabalin medications represented the largest group in terms of the number of medications, and taking into account the dosage, it is 100 TN, of which 76% is foreign production (Fig. 2). The leader in the supply of pregabalin medications from foreign companies, the number of which exceeds even domestic production, is India – 28 TN. Slovenia provides 10 TN, Turkey – 6 TN, Poland – 5 TN, others supply several medications.



**Fig. 2. Segmentation of medications of pregabalin by country of manufacture in the pharmaceutical market of Ukraine (2023)**

Pregabalin medications are produced mainly in the form of capsules with different amounts of the active pharmaceutical ingredient. It has been established that a wide range of pregabalin dosages is available on the Ukrainian market, but mainly these are medications with a pregabalin content of 75 mg, 150 mg, and 300 mg. That is medications with different dosages of pregabalin are registered, which is important considering the side effects of the medication for the possibility of minimizing the dose of the medication.

Two Ukrainian manufacturers (PJSC “Darnitsa”, LTD “Zdorovyе Narody”) have registered pregabalin in the oral solution form, 20 mg/ml in 100 ml or 200 ml bottles, but in fact they are not available in pharmacies.

14 TN Gabapentin are registered. Gabapentin produced in the capsules of 400 mg, 300 mg and 100 mg of different packaging (No. 10 – No. 100). Ukrainian manufacturers: JSC “Farmak” produces 3 TN and 1 TN each are being produced by PJSC “Technolog”, GC “Pharma Start” and GC “Kusum Pharm”, which carries

out secondary packaging, quality control and release of a series of Indian products in bulk. Three foreign manufacturers supply gabapentin to the Ukrainian pharmaceutical market from India (4 TN), Canada (3 TN) and Hungary (1 TN).

Duloxetine medications (26 TN) on the market of Ukraine are mainly of foreign production, with India (8 TN) being the leader in supply, Bulgaria and Turkey supplying 4 TN each, and other countries (Poland, Slovenia, Spain, Cyprus) presenting to the market 2 TN each. The domestic enterprise JSC “Farmak” carries out packaging from the bulk manufacturer Laboratorios Normon, S.A., (Spain). Duloxetine is produced in the form of gastro-resistant capsules, enteric-dissolving tablets/capsules, and modified-release capsules with a dosage of 30 mg or 60 mg in various packaging.

Amitriptyline medications (5 TN) in the form of coated tablets of 25 mg, No. 25; No. 50; No. 100 is produced by two domestic enterprises (PJSC “Technolog”, LTD “Zdorovyе Narody”) and one pharmaceutical enterprise in Denmark. Production of injection solution, 10 mg/ml, 2 ml in ampoule No. 10 is duplicated by LTD “Zdorovyе Narody” and LLC Pharmaceutical company “Zdorovyе” (Ukraine).

Capsaicin as a monopreparation is not registered in Ukraine, but there are combined medications for external use based on it, only domestically produced. In addition, pharmaceutical enterprises duplicate two medications. Thus, Espol ointment of 30 g in tubes is produced by JSC “Lubnypharm” and PJSC “Chervona Zirka” Chemical & Pharmaceutical plant”, and tincture of capsicum in bottles of 50 ml is produced by PJSC “FITOFARM” and PJSC Pharmaceutical Factory “Viola”.

In order to establish the actual availability of the specified medications, we checked the actual availability of these medications in Ukrainian pharmacies (according to information on [www.tabletki.ua](http://www.tabletki.ua) and [www.liki24.com](http://www.liki24.com)). It was established that a significant part of the registered range of medications is missing. Domestic medications are available in a higher percentage (86.7%) than foreign ones (46.7%), which implies ensuring the stability of treatment with appropriate medications. There is also a line of medications with different dosages, which is important for this group of medications.

#### Conclusions.

**1. The current legislation of Ukraine allows doctors to use modern international clinical guidelines for the treatment of diabetes. Moreover, in 2023, the Guidelines “Diabetes Melitus” were adopted and the Unified clinical protocol for T1D was updated. At the same time, the Unified Clinical Protocol for T2D approved in 2012 continues to operate. In this Protocol**

the pharmacotherapy of the painful form of DPN was specified, in addition to symptomatic therapy, pathogenetic therapy is recommended. Taking into account the new medications and modern research, it is advisable to update the Ukrainian clinical protocol for T2D with regard to DPN therapy.

2. Based on the analysis of the guidelines, medications for the treatment of the painful form of DPN have been determined. Medications containing 4 INN names are registered on the pharmaceutical market of Ukraine: pregabalin (100 TN), gabapentin (14 TN), duloxetine (26 TN), and amitriptyline (5 TN). Almost all identified medications belong to group N – Medications acting on the nervous system, N03 – antiepileptic medications. Tapentadol is not registered in Ukraine, capsaicin is not registered as a monopreparation, but combined medications for

external use based on it are available on the market (4 TN).

3. The largest part of the range of specified medications registered in Ukraine supplied by foreign manufacturers, the leaders of which are India, Slovenia, Turkey, and Poland.

4. Part of the registered medications for the symptomatic therapy of DPN is absent in pharmacies. Comparative analysis has shown that significantly higher percentage of Ukrainian producers' medications (86.7%) than foreign medications (48.7%), which implies ensuring the stability of treatment with appropriate medications.

5. The study showed that in Ukraine there are medications for the treatment of painful DPN (excluding tapentadol) are registered and presented with a sufficient dosage line, which is important for minimizing the pharmacological burden on the patient.

## REFERENCES

- Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J., Boulton A.J. (2011). Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*, (34(10)), pp. 2220–2224. DOI: 10.2337/dc11-1108.
- Andersen S.T., Witte D.R., Dalsgaard E.M., Andersen H., Nawroth P., Fleming T., Jensen T.M., Finnerup N.B., Jensen T.S., Lauritzen T., Feldman E.L., Callaghan B.C., Charles M. (2018). Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*, (41(5)), pp. 1068–1075. DOI: 10.2337/dc17.
- Boulton A.J., Malik R.A., Arezzo J.C., Sosenko J.M. (2004). Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care*, (27(6)), pp. 1458–1486. DOI: 10.2337/diacare.27.6.1458.
- daCosta DiBonaventura M., Cappelleri J.C., Joshi A.V. (2011). A longitudinal assessment of painful diabetic peripheral neuropathy on health status, productivity, and health care utilization and cost. *Pain Med*, (12(1)), pp. 118–126. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.01012.x.
- Mankovsky B.N. (2020). Diabetic neuropathy – diagnosis, prevention and principles of pathogenetic and symptomatic therapy. *Diabetes Obesity Metabolic syndrome*, (6), pp. 9–17 (in Ukrainian).
- Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R.; DCCT/EDIC Research Group. (2014). Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* (37), pp. 31–38. DOI: 10.2337/dc13-2114.
- Mizokami-Stout K.R., Li Z., Foster N.C., Shah V., Aleppo G., McGill J.B., Pratley R., Toschi E., Ang L., Pop-Busui R. (2020). For T1D Exchange Clinic Network; T1D Exchange Clinic Network. The Contemporary Prevalence of Diabetic Neuropathy in Type 1 Diabetes: Findings From the T1D Exchange. *Diabetes Care*, (43), pp. 806–812. DOI: 10.2337/dc19-1583.
- Oros M.M., Savytska N.O. (2018). Diabetic polyneuropathy: a modern view of the problem. *Health of Ukraine of the 21st Century*, (15–16), pp. 436–437. URL: <https://health-ua.com/article/39000-dabetichna-polnejropatya--suchasnij-poglyad-naproblemu> (in Ukrainian).
- Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. (2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, (40(1)), pp. 136–154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
- Vileikyte L., Crews R.T., Reeves N.D. (2017). Psychological and Biomechanical Aspects of Patient Adaptation to Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration. *Current Diabetes Reports*. 17(11), pp. 109. DOI: 10.1007/s11892-017-0945-5.
- Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. (2008). Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med*, (24), pp. 407–435. DOI: 10.1016/j.cger.2008.03.011.
- Ziegler D., Papanas N., Schnell O., Nguyen B.D.T., Nguyen K.T., Kulkantrakorn K., Deerochanawong C. (2021). Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J. Diabetes Investig.*, (12(4)), pp. 464–475. DOI: 10.1111/jdi.13401.

Надійшла до редакції 18.01.2023

Прийнята до друку 02.02.2023

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Власенко І.О.** – ідея дослідження, дизайн дослідження, аналіз літератури, збір даних, розробка рекомендацій, написання та корекція статті, висновки, анотації;

**Маньковський Б.М.** – дизайн дослідження, розробка рекомендацій, корекція статті, висновки;

**Монашненко О.О.** – аналіз літератури, висновки, анотації.

Електронна адреса для листування: vlasenkoiryna5@gmail.com

UDC 604.2:661.74+581.144.4:582.76:543.544.74

**Oleksandr MASLOV***Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)***ORCID:** 0000-0001-9256-0934**Scopus Author ID:** 57226660079**Mykola KOMISARENKO***Ph.D., Teaching Assistant of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (a0503012358@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-1161-8151**Scopus Author ID:** 57212146273**Sergii KOLISNYK***D.Sc. in Pharmacy, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (s\_kolesnik@nuph.edu.ua)***ORCID:** 0000-0002-4920-6064**Scopus Author ID:** 57217102532**Oksana TKACHENKO***Ph.D., Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (zoiashovkova@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-0109-8893**Scopus Author ID:** 57220208753**Elshan AKHMEDOV***Ph.D., Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (super.dan.96@ukr.net)***ORCID:** 0000-0001-6727-8259**Scopus Author ID:** 56432543900**Svitlana POLUAIN***Ph.D., Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (chefsv68@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-9942-9258**Scopus Author ID:** 57204784560**Tatiana KOSTINA***Ph.D., Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (t\_kostina@nuph.edu.ua)***ORCID:** 0000-0001-5048-8575**Scopus Author ID:** 16420620700**Olena KOLISNYK***Ph.D., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkins'ka str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (kolisnikov1@gmail.com)***ORCID:** 0000-0003-0558-3164**Scopus Author ID:** 14630562900**DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-77**

**To cite this article:** Maslov O., Komisarenko M., Kolisnyk S., Tkachenko O., Akhmedov E., Poluain S., Kostina T., Kolisnyk O. (2023). Doslidzhennia yakisnoho skladu ta kilkisnoho vmistu vilnykh orhanichnykh kyslot u lysti brusnytsi [Study of qualitative composition and quantitative content of free organic acids in lingberry leaves]. *Phytotherapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 77–82, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-77

**STUDY OF QUALITATIVE COMPOSITION AND QUANTITATIVE CONTENT OF FREE ORGANIC ACIDS IN LINGBERRY LEAVES**

**Actuality.** Organic acids are aliphatic and aromatic compounds with carboxyl group that play crucial roles in plant metabolism. It's worth noting that all plant species, regardless of their family, contain varying amounts of organic acids, which are biologically active compounds.

**Aim** – to identify and quantify free organic acids in lingberry leaves (*Vaccinium vitis-idaea* L.).

**Materials and methods.** Grinded dry lingberry leaves were used for the study. Thin layer chromatography (TLC) was employed to detect the organic acids, while the alkalimetric method was used for their quantification.

**Results and discussion.** A TLC technique was utilized to identify the presence of oxalic, citric, malic and tartaric acids. The total content of free organic acids is  $2.03 \pm 0.04\%$ ,  $2.08 \pm 0.01\%$  u  $3.62 \pm 0.13\%$  for potentiometric, conductometric and indicator titration methods, respectively.

**Conclusions.** Qualitative analysis and determination of the quantitative content of organic acids in lingberry leaves were performed. The possibility of using conductometric and potentiometric titration methods in preliminary studies for the quantitative analysis of free organic acids in the studied raw materials is shown, and their advantages over the indicator titration method are shown.

**Key words:** organic acids, lingberry leaves, alkalimetric titration, TLC, analysis.

## **Олександр МАСЛОВ**

доктор філософії, асистент кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (alexmaslov392@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0001-9256-0934

**Scopus Author ID:** 57226660079

## **Микола КОМІСАРЕНКО**

кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (a0503012358@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-1161-8151

**Scopus Author ID:** 57212146273

## **Сергій КОЛІСНИК**

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (s.kolesnik@niph.edu.ua)

**ORCID:** 0000-0002-4920-6064

**Scopus Author ID:** 57217102532

## **Оксана ТКАЧЕНКО**

кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (zoiashovkova@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-0109-8893

**Scopus Author ID:** 57220208753

## **Елшан АХМЕДОВ**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (super.dan.96@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0001-6727-8259

**Scopus Author ID:** 56432543900

## **Світлана ПОЛУЯН**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (chefs68@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0002-9942-9258

**Scopus Author ID:** 57204784560

## **Тетяна КОСТИНА**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (t.kostina@niph.edu.ua)

**ORCID:** 0000-0001-5048-8575

**Scopus Author ID:** 16420620700

## **Олена КОЛІСНИК**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (kolisnikov1@gmail.com)

**ORCID:** 0000-0003-0558-3164

**Scopus Author ID:** 14630562900

**Бібліографічний опис статті:** Маслов О., Комісаренко М., Колісник С., Ткаченко О., Ахмедов Е., Полуян С., Костіна Т., Колісник О. (2023). Дослідження якісного складу та кількісного вмісту вільних органічних кислот у листі брусниці. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 77–82, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-77

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОГО СКЛАДУ ТА КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ ВІЛЬНИХ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ЛИСТІ БРУСНИЦІ

**Актуальність.** Органічні кислоти – це аліфатичні та ароматичні сполуки з карбоксильними групами, які відіграють вирішальну роль у метаболізмі рослин. Варто відзначити, що всі види рослин, незалежно від родини, містять різну кількість органічних кислот, які є біологічно активними сполуками.

**Мета дослідження** – провести ідентифікацію та визначити кількісний вміст органічних кислот у листі брусниці (*Vaccinium vitis-idaea* L.).

**Матеріали та методи.** Для дослідження використовували подрібнене сухе листя брусниці. Для виявлення органічних кислот використовували тонкошарову хроматографію (ТШХ), а для їх кількісного визначення – алкаліметричний метод.

**Результати та їх обговорення.** Метод ТШХ використовувався для виявлення оксалатної, лимонної, яблучної та винної кислот. Вміст суми вільних органічних кислот становить  $2,03 \pm 0,04\%$ ,  $2,08 \pm 0,01\%$  і  $3,62 \pm 0,13\%$  для потенціометричного, кондуктометричного та індикаторного методів титрування відповідно.

**Висновки.** Проведено якісний аналіз та визначено кількісний вміст вільних органічних кислот у листі брусниці. Показано можливість використання кондуктометричного та потенціометричного титрування для кількісного аналізу вмісту вільних органічних кислот у досліджуваній сировині та показано їхні переваги перед індикаторним методом титрування.

**Ключові слова:** органічні кислоти, листя брусниці, алкаліметричне титрування, ТШХ, аналіз.

**Introduction.** Organic acids are biologically active substances that can have an aromatic or aliphatic structure containing one or more carboxyl groups (Maslov, 2021, pp. 304–311). In the biochemical processes of mammals, organic acids have a significant part in the Krebs cycle for the formation of the main source of cell energy, adenosine triphosphate (Umarov, 2020, pp. 3874–3883). Also, organic acids are involved in the biochemical metabolism of plants. They are involved in the mechanisms of resistance and adaptation of plants to the action of heavy metals (Panchal, 2021, pp. 4038–4052). At present, organic acids are applied in the food and pharmaceutical industries as preservatives and pH regulators (Maslov, 2020, pp. 53–58).

Organic acids have antioxidant (Quiroga, 2019, pp. 267–272), anti-inflammatory (Kuda, 2016, pp. 2580–2590), antimicrobial (Shrivanova, 2007, pp. 70–72) and immunomodulatory activity (Umarov, 2020, pp. 3874–3883). In addition, they create favorable conditions for the vital activity of intestinal microorganisms (Maslov, 2020, pp. 53–58).

Lingonberry is a low (up to 20 cm) shrub of the lingonberry family, with a creeping, thin rhizome. The leaves are alternate, elliptical. On the underside of the leaf there are black punctate glands. The flowers are white or pink, collected in dense, drooping racemes. The fruits are red, round in shape, fruit type – polyspermous berries. It grows mainly in deciduous and coniferous forests, forming in places continuous thickets (Bujor, 2018, pp. 356–365).

Lingonberry leaves are rich sources of hydroquinone derivatives, flavonols, phenylcarboxylic acids, and fla-

van-3-ols (Komisarenko, 2012, pp. 24–26). Lingonberry leaves not only contain phenolic compounds, but also organic acids. According to the literature data, the chemical composition of lingonberry leaves is represented by the following organic acids: malic, citric, benzoic, lactic and salicylic acids (Komisarenko, 2014, pp. 291–295).

An analysis of recent studies has shown that ion-exchange (GU, 2014, pp. 204), gas-liquid (Umarov, 2020, pp. 56–58) and high-performance chromatography (Mortera, 2018, pp. 15–23) and capillary electrophoresis (Nogueira, 2011, pp. 267–272) are often applied for the identification and quantitative analysis of organic acids. There is no doubt that chromatographic methods are accurate and reliable, but chromatographic methods require expensive equipment and reagents. Thus, we will use potentiometric, conductometric and indicator titration methods.

### Materials and methods.

#### Plant material

The lingonberry leaves (*Vaccinium vitis-idaea* L.) was collected in October 2021 in the Kostivtsi village, Zhutomyr region, Ukraine.

#### Equipment

To measure the levels of free organic acids, a pH meter (Hanna 2550, FRG) equipped with a combined glass electrode (HI 1131P, FRG) and a conductometric electrode (76310, FRG) was utilized for titration. A microburette with class A accuracy was used for titration. The thin-layer chromatography plate Sorbfil (“PTS-H-AF-A-UV”) was used for detection organic acids.

#### Reagents

Malic acid ( $\geq 99.0\%$ ), citric acid ( $\geq 99.0\%$ ), oxalic acid ( $\geq 99.0\%$ ), tartaric acid ( $\geq 99.0\%$ ) and sodium hydroxide ( $\geq 98.0\%$ ) were analytical grade and purchased

in Kharkiv Reachim (Ukraine). The distilled and bidistilled water were used as solvents for titration. All organic solvents were analytical grade.

### Preparation solutions

The standard solutions of malic, citric, oxalic and tartaric acids were prepared according to the following way: 250 mg of each acid was transferred in a separated measuring flasks with volume 25 mL and dissolved by 96% ethanol.

The solution of bromocresol green was prepared according to the following way: 100 mg of bromocresol green was transferred in measuring flask with volume 50 mL and dissolved by 96% ethanol.

A 0.05 mol/L NaOH solution was prepared as follows: 4.0 g (exact mass) NaOH was liquefied in distilled water and made up to 1 L with distilled water and standardized.

### Extraction procedure

5.0 g (exact mass) of dried leaves of lingonberry leaves were grinded in the 1–2 mm. The extraction of free organic acids was provided by distilled water on water bath in a flask with a reflux condenser and extracted at the ratio raw material/solvent 1/20 ( $m/v$ ), during the 1 hour. The obtained extract was filtrated (State Pharmacopoeia of the USSR).

### Detection of free organic acids by TLC method

4.0 g of dry lingonberry leaves was mixed with 40.0 mL of distilled water and heated with a reflux condenser on a boiling water bath for 1 h. The obtained extract was filtered through a filter.

To detect organic acids, a mobile phase consisting of water ethyl acetate, glacial acetic acid, formic acid, and ethyl acetate (26/11/11/100) was employed. The test solu-

tions and standard solutions were spotted on the sample plates using a 10  $\mu$ L micro-pipette, with 30  $\mu$ L of each solution. Detection of organic acids was conducted under UV light at a wavelength of 254 nm. Finally, the dried plates were treated with a 0.2% solution of bromocresol green in 96% ethanol to determine the presence of organic acids.

### Quantitative analysis

An aliquot of 5.0 mL obtained extract was transferred in a 100 mL flask and 45 mL of freshly boiled distilled water (a bidistilled water was used in conductometric titration was added and titrated with 0.05 mol/L NaOH solution potentiometrically and conductometrically.

This equivalent volume was ascertained using a constructed differential curve plotted on the coordinates  $\Delta E/\Delta V - V$ . (Fig. 1).

The sum of free organic acids (X, %) in equivalent of citric acid in completely dry raw materials was found by the expression:

$$X(\%) = \frac{(V_{eq} - V_x) \cdot 0.0032 \cdot K \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 5 \cdot (100 - W)},$$

where 0.0032 – the amount of citric acid, which is equivalent to NaOH solution, g/mL;  $V_{eq}$  is the equivalent volume of NaOH solution, mL;  $V_x$  – the blank volume of NaOH solution, mL;  $m$  – the mass of the raw materials, g;  $K$  – correction coefficient;  $W$  – the loss in mass upon drying, %.

The sum of free organic acids was also determined by conductometric and indicator titration methods. The method of obtaining the extract and the calculation of the sum of free organic acids were as described above. In the conductometric titration method, the equivalence

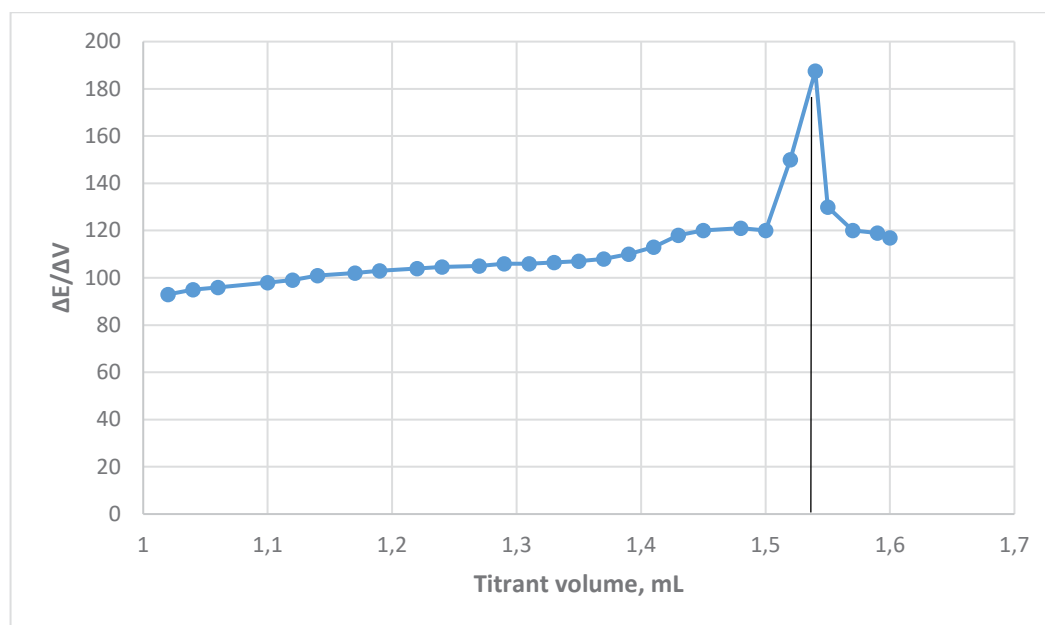


Fig. 1. The potentiometric titration curve



point was determined using the constructed integral titration curve in the coordinates  $\chi, \mu\text{S} - V$  (Fig. 2) of the amount of free organic acids were as described above. In the conductometric titration method, the equivalence point was determined using the constructed integral titration curve in the coordinates  $\chi, \mu\text{S} - V$  (Fig. 2).

The collected data was analyzed using Microsoft Excel 2010 and STATISTICA 6.0 software. The results were presented as the mean value  $\pm$  confidence interval, based on five measurements, with a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results and discussions.** Organic acids were identified by TLC in the mobile phase water/glacial acetic acid/formic acid/ethyl acetate (26/11/11/100). Under these conditions, organic acids are clearly separated. For the detection of organic acids, UV light at a wavelength of 254 nm was used. Dominant bands were observed on the chromatogram with  $R_f = 0.40$  (succinic acid),  $R_f = 0.51$  (citric acid),  $R_f = 0.58$  (malic acid) and  $R_f = 0.30$  (oxalic acid). During development of the chromatogram with a 0.2% bromocresol green solution, yellow bands were detected on a blue background with  $R_f = 0.40$ ,  $R_f = 0.51$ ,  $R_f = 0.58$  and  $R_f = 0.30$  (at the level of similar succinic, citric, malic and oxalic acids, respectively).

M.A. Komisarenko (Komisarenko et al., 2014, pp. 291–295) identified organic acids in lingonberry leaves by chromat-mass spectrometry with an esterification stage. A total of 34 organic acids were identified, of which 18 were fatty acids (caproic, lauric, myristic,

9-oxo-nonanoic, azelaic, palmitic, palmitoleic, stearic, oleic, linoleic, linolenic, arachidic, 2-hydroxypalmitic, cheneicosanoic, behenic, tricosanoic, gentisic, tetracosanoic acids), 8 aromatic acids (phenylacetate, salicylic, benzoic, vanillic, m-hydroxybenzoic, p-coumaric, ferulic,  $\alpha$ -furan acids), 5 saturated dicarboxylic acids (oxalic, malonic, succinic, 3-hydroxy-2-methylglutaric, malic acids), 1 saturated tricarboxylic acid (citric acid), 1 saturated oxy-monocarboxylic acid (levulinic acid) and 1 unsaturated dicarboxylic acid (fumaric acid). Compared to our results, we were only able to identify 4 organic acids. Fatty acids were not identified due to our study of water extraction, and the chosen chromatographic system was not capable of separating fatty acids, since the solvent system is polar.

According to the results shown in the table 1, the sum of free organic acids in equivalent of citric acid in lingonberry leaves was  $2.03 \pm 0.04\%$ ,  $2.08 \pm 0.01\%$  and  $3.62 \pm 0.13\%$  by potentiometric, conductometric and indicator titration methods, respectively. The results obtained showed the advantage of using the methods of conductometric and potentiometric titration in the quantitative analysis of organic acids due to their high sensitivity and accuracy. The relative error of conductometric and potentiometric titration did not exceed  $\pm 1.83$  and  $\pm 0.67\%$ , respectively, which is notably lower than the titration error when indicators are used, equal to  $\pm 3.62\%$  (table 1).

M.A. Komisarenko (Komisarenko et al., 2014, pp. 291–295) found that lingonberry leaves contain

Table 1

Results of quantitative analysis of the total content of organic acids in lingonberry leaves

Titration method	$\bar{x}$	$S^2$	$S$	$S_{\bar{x}}$	$\Delta x$	$\varepsilon, \%$	$\bar{x} + \Delta x$
Potentiometry	2,03	0,00450	0,067	0,03	0,04	1,83	2,03 $\pm$ 1,83
Conductometry	2,08	0,00062	0,025	0,01	0,01	0,67	2,08 $\pm$ 0,67
with Indicator	3,62	0,05200	0,228	0,10	0,13	3,50	3,62 $\pm$ 3,50

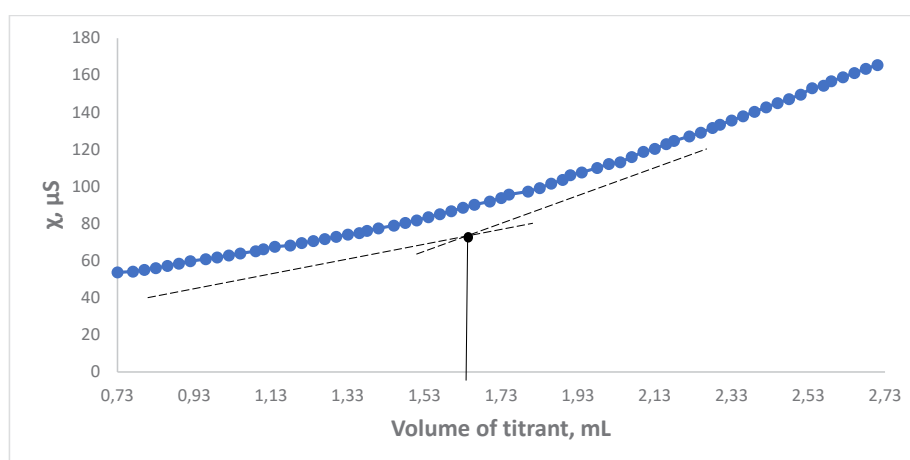


Fig 2. The conductometric titration curve

2.43% organic acids. The main organic acid compounds identified were oleic acid (0.49%), palmitic acid (0.34%), linoleic acid (0.48%), linolenic acid (0.48%), stearic acid (0.16%), citric acid (0.11%), levulinic acid (0.09%), and p-coumaric acid (0.05%). Compared with our study results, the difference in sum organic acid content was 16.46%, 14.40% and 48.97% for potentiometric, conductometric and indicator titration methods. The difference in the values of the content of organic acids is quite significant, and especially in the case of the indicator method of titration. You need to understand that, firstly, in the studies of M.A. Komisarenko et al., methylene chloride was used for extractions; secondly, the extraction technique was also different. Thus, it is impossible to determine the content of each organic acid

by the titrimetric method, but the amount of organic acids can be determined quite accurately.

## Conclusions:

1. A thin layer chromatography technique was utilized to identify the presence of oxalic, citric, malic and tartaric acids.

2. Quantitative content of the sum of free organic acids in lingonberry leaves was  $2.03 \pm 0.04\%$ ,  $2.08 \pm 0.01\%$  and  $3.62 \pm 0.13\%$  for potentiometric, conductometric and indicator titration method, respectively.

3. The possibility of using the methods of conductometric and potentiometric titration in preliminary studies for the quantitative analysis of the sum of organic acids in lingonberry leaves and their advantages over the indicator titration method is shown.

## REFERENCES

- Bujor, O.-C., Ginies, C., Popa, V.I., & Dufour, C. (2018). Phenolic compounds and antioxidant activity of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) leaf, stem and fruit at different harvest periods. *Food Chemistry*, 252, 356–365. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.01.052.
- Gu, Y., Li, J., Song, W., & Zhang, X. (2014). Determination of C1-C6 organic acids in the products from syngas to olefins by ion chromatography. *Chinese J. of Chromatography*, 32(2), 204. DOI: 10.3724/sp.j.1123.2013.09038.
- Komisarenko, M.A., Heiderykh, A.S., Kovalyova, A.M., & Koshovyi, O.M. (2012). Investigation of phenolic compounds in alcohol extract from lingonberry leaves. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 7(2), 24–26 (in Ukrainian).
- Komisarenko, M.A., Koshovyi, O.M., Kovalyova, A.M., & Sydora, N.V. (2014). Study of organic acids of leaves *Vaccinium vitis-idaea*. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*, 23(4), 291–295 (in Ukrainian).
- Kuda, O., Brezinova, M., Rombaldova, M., Slavikova, B., Posta, M., Beier, P., Janovska, P., Veleba, J., Kopecky, J., Kudova, E., Pelikanova, T., & Kopecky, J. (2016). Docosahexaenoic Acid-Derived Fatty Acid Esters of Hydroxy Fatty Acids (FAHFAs) With Anti-inflammatory Properties. *Diabetes*, 65(9), 2580–2590. DOI: 10.2337/db16-0385.
- Maslov, O., Kolesnik, S., Komisarenko, M., Altukhov, A., Dynnyk, K., & Kostina, T. (2021). Development and validation of a titrimetric method for quantitative determination of free organic acids in green tea leaves. *Pharmakeftiki*, 4, 304–311.
- Maslov, O.Y., Kolisnyk, S.V., Kostina, T.A., Shovkova, Z.V., Ahmedov, E.Y., & Komisarenko, M.A. (2021). Validation of the alkalimetry method for the quantitative determination of free organic acids in raspberry leaves. *J. of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 19(1(73)), 53–58. DOI: 10.24959/ophcj.21.226278.
- Mortera, P., Zuljan, F. A., Magni, C., Bortolato, S.A., & Alarcón, S.H. (2018). Multivariate analysis of organic acids in fermented food from reversed-phase high-performance liquid chromatography data. *Talanta*, 178, 15–23. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.09.005.
- Nogueira, T., & Lago, C.L. d. (2011). Determination of Ca, K, Mg, Na, sulfate, phosphate, formate, acetate, propionate, and glycerol in biodiesel by capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection. *Microchemical J.*, 99(2), 267–272. DOI: 10.1016/j.microc.2011.05.014.
- Panchal, P., Miller, A.J., & Giri, J. (2021). Organic acids: versatile stress-response roles in plants. *J. of Experimental Botany*, 72(11), 4038–4052. DOI: 10.1093/jxb/erab019.
- Quiroga, P.R., Nepote, V., & Baumgartner, M.T. (2019). Contribution of organic acids to  $\alpha$ -terpinene antioxidant activity. *Food Chemistry*, 277, 267–272. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.10.100.
- Skřivanová, E., & Marounek, M. (2007). Influence of pH on antimicrobial activity of organic acids against rabbit enteropathogenic strain of *Escherichia coli*. *Folia Microbiologica*, 52(1), 70–72. DOI: 10.1007/bf02932141.
- State Pharmacopoeia of the USSR, 11th ed., Vol. 2, Medicine, Moscow (1990), pp. 294–297 (in Russian).
- Umarov, U.A., Maslov O.Y., Kolisnyk, S.V., Fathullaeva M. (2020). Development and Validation of the Conductometric Titration Method of Quantitative Determination of Free Organic Acids in The Anise Fruits. *European J. of Molecular & Clinical Medicine*, 7(3), 3874–3883.
- Umarov, U.A., Kolisnyk, S.V., Altukhov, O.O., Fathullaeva, M., Shabilalov, A.A., & Gazieva, A.S. (2020). The study of fatty acids of *Pimpinella anisum* herb. *J. of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 18(4(72)), 56–58. DOI: <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.208401>.

Надійшла до редакції 03.01.2023

Прийнята до друку 15.02.2023

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Маслов О.Ю. – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту, редагування;

Колісник С.В. – концепція та дизайн дослідження, редагування;

Комісаренко М.А. – ідея, статистична обробка даних, концепція і дизайн дослідження;

Ткаченко О.В. – анотація, збір матеріалу;

Ахмедов Е.Ю. – анотація, редагування;

Полуян С.М. – резюме, редагування;

Костіна Т.А. – резюме, редагування;

Колісник О.В. – огляд літератури, висновки.

Електронна адреса для листування з авторами: alexmaslov392@gmail.com

UDC 582.734.4:582.949.2:615.07:615.322:54.061/.062:547.9:577.15/17

**Olena KONOVALOVA***Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, PHEE "Kyiv Medical University", Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (konovalova@kmu.edu.ua)***ORCID: 0000-0001-6025-5230****Scopus Author ID: 6508198095****Iryna HURTOVENKO***Candidate of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, PHEE "Kyiv Medical University", Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099 (i.hurtovenko@kmu.edu.ua)***ORCID: 0000-0003-2442-3406****Tamara SHURAEVA***Candidate of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, PHEE "Kyiv Medical University", Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine 02099 (t.shuraeva@kmu.edu.ua)***ORCID: 0000-0003-4162-9385****DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-83**

**To cite this article:** Konovalova O., Hurtovenko I., Shuraeva T. (2023). Identyfikatsiia osnovnykh komponentiv efirnoi olii Ahastakhe fenkhelnoho metodom TsHkH ta vyznachennia khemotypu [Identification of the main compounds of *Agastache foeniculum* essential oil by TLC and chemotype determination]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 83–86, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-83

**IDENTIFICATION OF THE MAIN COMPOUNDS OF AGASTACHE FOENICULUM ESSENTIAL OIL BY TLC AND CHEMOTYPE EXPRESS-DETERMINATION**

**Topicality.** *Agastache foeniculum* essential oil has bactericidal, fungicidal and anti-inflammatory effects. Depending on the dominant component of the essential oil, five *Agastache* chemotypes have been distinguished. So, identification of the main compounds of *Agastache foeniculum* essential oil in order to find markers for the chemotype determination and standardization of raw materials is advisable.

**The purpose of the research** was to study the possibility of identifying the main terpenoids in the *Agastache foeniculum* raw materials by the method of "cold" thin layer chromatography (TLC) for the chemotype determination.

**Materials and methods.** The TLC was used for investigation with ethyl acetate – toluene (1:19) as mobile phase and special conditions: a temperature of elution +15°C and drying of chromatographic plates in a stream of cool air.

**Research results.** Menthol, linalool and pulegone by the method of "cold" TLC, in the *Agastache foeniculum* raw material grown in Kyiv were identified. The predominance of pulegone allows us to attribute the raw materials to pulegone chemotype. Estragole and limonene were identified in the *Agastache foeniculum* raw material grown in Kherson region with a predominance of estragole that allows us to attribute this raw material to the estragole chemotype.

**Conclusions.** The technique above of terpenoids identification ensures the specificity of the determination of the main components of *Agastache foeniculum* essential oil for the chemotype determination and its standardization.

**Key words:** *agastache foeniculum*, TLC, essential oil, qualitative analysis, pulegone, menthol, estragole, chemotype.

**Олена КОНОВАЛОВА***доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (o.konovalova@kmu.edu.ua)***ORCID: 0000-0001-6025-5230****Scopus Author ID: 6508198095****Ірина ГУРТОВЕНКО***кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (i.hurtovenko@kmu.edu.ua)***ORCID: 0000-0003-2442-3406****Тамара ШУРАЄВА***кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної і біологічної хімії, фармакогнозії, ПВНЗ «Київський медичний університет», вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна, 02099 (t.shuraeva@kmu.edu.ua)***ORCID: 0000-0003-4162-9385**

**Бібліографічний опис статті:** Коновалова О., Гуртовенко І., Шураєва Т. (2023). Ідентифікація основних компонентів ефірної олії агастахе фенхельного методом ТШХ та визначення хемотипу. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 83–86, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-83

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ ОСНОВНИХ КОМПОНЕНТІВ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ АГАСТАХЕ ФЕНХЕЛЬНОГО МЕТОДОМ ТШХ ТА ЕКСПРЕС-ВИЗНАЧЕННЯ ХЕМОТИПУ

**Актуальність.** Ефірна олія *Agastache foeniculum* виявляє бактерицидну, фунгіцидну та протизапальну дію. Залежно від домінуючого компонента ефірної олії виділяють п'ять хемотипів *Agastache*. З метою пошуку маркерів для визначення хемотипу та стандартизації сировини *Agastache foeniculum* доцільно ідентифікувати основні компоненти його ефірної олії.

**Метою роботи** було вивчення можливості ідентифікації основних терпеноїдів у сировині *Agastache foeniculum* методом «холодової» тонкошарової хроматографії (ТШХ) для визначення хемотипу.

**Матеріали та методи дослідження.** Для дослідження використовували метод ТШХ, етилацетат – толуол (1:19) як рухому фазу та спеціальні умови: температура елюювання +15°C та висушування хроматографічних пластинок у потоці холодного повітря.

**Результати дослідження.** Методом «холодової» ТШХ у сировині *Agastache foeniculum*, вирощеної в Києві, було ідентифіковано ментол, ліналол та пулегон. Переважний вміст пулегону дозволяє віднести таку сировину до пулегонного хемотипу. У сировині *Agastache foeniculum*, вирощеній у Херсонській області, виявлено естрагол та лімонен з переважанням естраголу, що дозволяє віднести цю сировину до естраголового хемотипу.

**Висновки.** Наведена методика ідентифікації терпеноїдів забезпечує специфічність визначення основних компонентів ефірної олії *Agastache foeniculum* для визначення хемотипу та його стандартизації.

**Ключові слова:** агастахе фенхельний, ТШХ, ефірна олія, якісний аналіз, ментол, естрагол, хемотип.

*Agastache foeniculum* (Pursch) Kuntze, *Lamiaceae* family, is perennial aromatic medicinal plant. *Agastache foeniculum* herbs are quite widely used in Eastern folk medicine for colds and as a restorative agent. Its essential oil has bactericidal, fungicidal and anti-inflammatory effects (Najafi, 2022; Bălănescu, 2023). *Agastache foeniculum*'s raw materials are abundant in phenylpropanoid and terpenoid metabolites. Depending on the dominant component of the essential oil, five *Agastache* chemotypes have been distinguished, based on the analysis of specimens from different geographical origins, cultivated in similar conditions: the 1<sup>st</sup> contains typical estragole (most common), 2<sup>nd</sup> – menthone, 3<sup>rd</sup> – menthone and pulegone, 4<sup>th</sup> – methyleugenol, and the 5<sup>th</sup> – methyleugenol and limonene-containing (Zielińska, 2014).

Given that the Pulegone chemotype aromatic profiles characterized by the predominant content of pulegone, which have to be monitored in the essential oil for their toxicity (Ribeiro-Silva, 2022), the other chemotypes are virtually free of pulegone and are safe for humans. To find out how raw materials can be of further use, it is important to identify their chemotype.

Therefore, identification of the main compounds of *Agastache foeniculum* essential oil in other to find markers for the chemotype determination and standardization of raw materials is advisable.

**The aim of this work** was to study the possibility of identifying the main terpenoids in the *Agastache foeniculum* raw materials by the method of “cold”

thin layer chromatography (TLC) for the chemotype determination.

As objects of study, *Agastache foeniculum* herb was used. The raw plant materials were harvested during the mass flowering phase in 2020 at the different regions of Ukraine – at the experimental sites of A.V. Fomin Botanical Garden of Educational and Scientific Centre “Institute of Biology” of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv (Ukraine), at the experimental sites of M.M. Gryshko National Botanic Garden of National Academy of Sciences of Ukraine (NASU), Kyiv (Ukraine) and at the State Enterprise Research Institute, “Novokahovske” of the Rice Institute of NAASU, Kherson oblast (Ukraine).

**Materials and methods research.** The chromatographic plates Merck 60 F<sub>254</sub> 10\*15 with a fixed layer of silicagel were used for chromatography. A mixture of solvents, which was used for further chromatographic separation was previously passed through the chromatographic plate and then dried in oven at 100°C. On the start line of the chromatographic plate, 5 µl of hexane extract of the raw material (sample 1 – *Agastache foeniculum* herb harvested at the experimental site of A.V. Fomin Botanical Garden of Educational and Scientific Centre “Institute of Biology” of Taras Shevchenko National University of Kyiv; sample 2 – at the experimental site of M.M. Gryshko National Botanical Garden of NASU in Kyiv; sample 3 – at State Enterprise Research Institute, “Novokahovske” of the Rice Institute of NAASU, Kherson oblast, Ukraine) and

standard samples of terpenoids such as linalool, limonene, isomenthone, menthol, pulegone, methyleugenol, estragole (Supelko, Merck KGaA), previously dissolved in hexane were applied on separate strips. The plates were eluted with ethyl acetate – toluene (1:19) (Imre, 2016; Ashida, 2019) as mobile phase at a temperature of +15°C and then dried in a stream of cool air. Then the plates were sprayed with anisaldehyde solution and kept in the oven at 100–105°C, for 5–10 minutes.

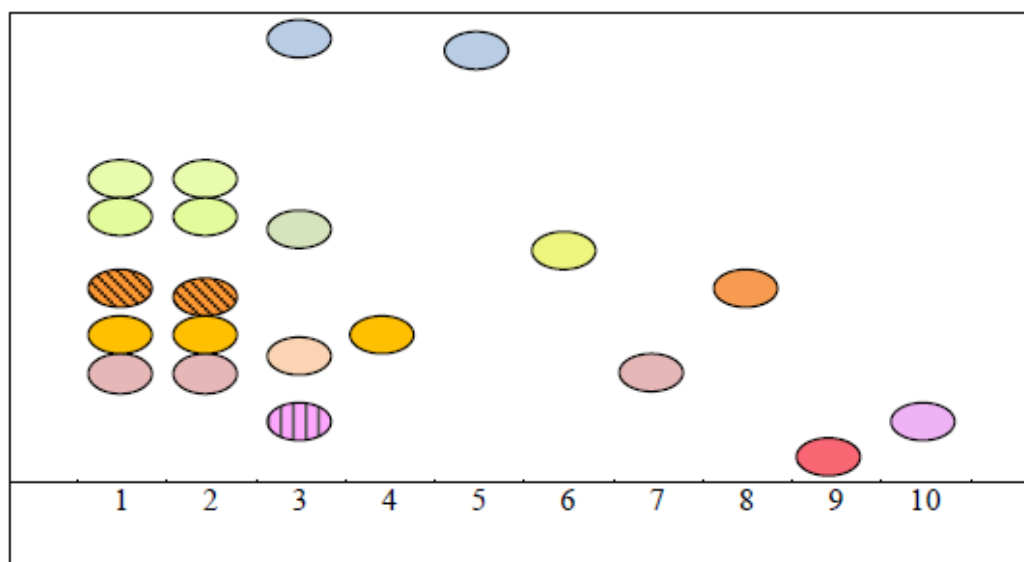
**Results and discussion.** There were revealed spots of standard substances on the chromatogram (the results of chromatographic separation are shown in Fig. 1): dark pink  $R_f = 0.04$  (methyleugenol 1), pink-purple  $R_f = 0.11$  (estragole), slightly pink  $R_f = 0.23$  (menthol), yellow-pink  $R_f = 0.31$  (linalool), pink-orange  $R_f = 0.43$  (pulegone), yellow  $R_f = 0.55$  (isomenthone) and blue  $R_f = 0.95$  (limonene). The strip of the test extracts revealed spots at the level of three corresponding spots of terpenoids standard samples.

As a result of the research, by comparing the retention factors of standard solutions spots with the retention factors of investigated samples, it was observed that hexane extracts of the samples 1 and 2 contained menthol ( $R_f=0.23$ ), linalool ( $R_f=0.31$ ) and pulegone ( $R_f=0.41$ ). More intensive color and size of pulegone spots on the chromatographic plates proved that the investigated samples contain pulegone in the highest amount. Hexane extract of the sample 3 contained estragole ( $R_f=0.11$ ) and limonene ( $R_f=0.95$ ). More intensive color and size of estragole spot

on the chromatographic plates proved that the investigated sample contain estragole in the highest amount.

The analysis above allows us to attribute the raw material of *Agastache foeniculum* harvested in Kyiv, to the menthone and pulegone chemotype and the raw material of *Agastache foeniculum* harvested in Kherson region, to the estragole chemotype.

**Conclusions.** As a result of the research, menthol, linalool and pulegone were identified in the investigated raw material by the method of “cold” TLC. The “cold” TLC results confirmed the results determined by chromatography-mass spectrometry (GC-MS) (Konovalova, 2017) on the composition of volatile compounds of *Agastache foeniculum* herb obtained earlier. The above technique of identification of terpenoids ensures the specificity of the determination of the main components of *Agastache foeniculum* essential oil for the chemotype determination and its standardization. Considering that the dominant compounds for each *Agastache foeniculum* chemotype are fairly well separated by “cold” TLC in the system ethyl acetate – toluene (1:19), it is possible to recommend the specified method of chromatographic separation for express determination of the chemotype of *Agastache foeniculum* raw material. It should be noted that TLC qualitative analysis is cheaper and easier to use than GC-MS and can be used as a relatively fast methodology for quality control of essential oils.



**Fig. 1.** Thin layer chromatogram of terpenoids from the *Agastache foeniculum* herb (lines 1–3 – hexane extracts of the samples 1–3 appropriately) with reference solutions containing the standards: line 4 – linalool; line 5 – limonene; line 6 – isomenthone; line 7 – menthol; line 8 – pulegone; line 9 – methyleugenol; line 10 – estragole; in the mobile phase ethyl acetate – toluene (1:19)

## REFERENCES

- Ashida, S., Prabhakumari, C., Sushama Raj, R.V., P. Nousaifa Beevi, P. (2019). Chromatographic isolation of terpenes and glycosides from the leaf extracts of *Simarouba glauca*. *J. of Advances in Biological Science*, 6, 1, 6–10.
- Bălănescu F., Botezatu A.V., Marques F., Busuioc A., Marincaș O. et al. (2023). Bridging the Chemical Profile and Biological Activities of a New Variety of *Agastache foeniculum* (Pursh) Kuntze Extracts and Essential Oil. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 1, 828. DOI: 10.3390/ijms24010828.
- mre S., Eșianu, S., Miklos, A. et al. (2016). Qualitative assay of essential oils of Lavender and Peppermint in commercial products through spectral and chromatographic methods. *Farmacia*, 64, 6, 857–862.
- Konovalova, E., Gurtovenko, I., Shuraeva, T., Menshova, V., Omelkovets, T. (2017). Qualitative composition of volatile compounds *Agastache foeniculum* in ontogenesis. *Recipe*, 20, 6, 544–550 (in Russian).
- Najafi, F., Kavooosi, G., Siahbalaei, R., Kariminia, A. (2022). Anti-oxidative and anti-hyperglycemic properties of *Agastache foeniculum* essential oil and oily fraction in hyperglycemia-stimulated and lipopolysaccharide-stimulated macrophage cells: In vitro and in silico studies. *J. of Ethnopharmacology*, 284, 114814. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114814.
- Ribeiro-Silva, C.M., Faustino-Rocha, A.I., Gil da Costa, R.M., Medeiros, R. et al. (2022). Pulegone and Eugenol Oral Supplementation in Laboratory Animals: Results from Acute and Chronic Studies. *Biomedicines*, 10, 2595. DOI: 10.3390/biomedicines10102595.
- Zielińska, S. Matkowski, A. (2014). Phytochemistry and bioactivity of aromatic and medicinal plants from the genus *Agastache* (Lamiaceae). *Phytochemistry Reviews*. 2014. 13(2). P. 391–416.

Надійшла до редакції 05.01.2022

Прийнята до друку 17.02.2023

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Коновалова О.Ю.** – загальне керівництво під час підготовки матеріалу, узагальнення результатів аналізу, редагування статті;

**Гуртовенко І.О.** – збір та аналіз літератури, написання статті;

**Шураєва Т.К.** – участь у написанні статті, анотації.

Електронна адреса для листування з авторами: [i.hurtovenko@kmu.edu.ua](mailto:i.hurtovenko@kmu.edu.ua)

УДК 582.635.3:543:423/1

**Андрій ПОПИК**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Валентинівська, 4, м. Харків, Україна, 61168 (aicnc2016@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0003-1422-3662

**Катерина СКРЕБЦОВА**

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Валентинівська, 4, м. Харків, Україна, 61168 (musienko.pharm@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0002-7421-8761

**Вікторія КИСЛИЧЕНКО**

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, вул. Валентинівська, 4, м. Харків, Україна, 61168 (cncvc55@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0002-0851-209X

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-87

**Бібліографічний опис статті:** Попик А., Скребцова К., Кисличенко В. (2023). Дослідження елементного складу сировини фікуса каучуконосного (*Ficus elastica*). *Фітотерапія. Часопис*, 1, 87–90, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-87

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ  
ФІКУСА КАУЧУКОНОСНОГО (*FICUS ELASTICA*)**

Фікус каучуконосний, або каучукове дерево (*Ficus elastica* Roxb. ex Hornem.) родини шовковицеві (*Moraceae*) з давніх часів використовували для отримання каучуку. Завдяки вмісту різноманітних біологічно активних речовин, зокрема: терпенів, флавоноїдів, танінів, алкалоїдів та ензимів, рослину застосовують у традиційній медицині країн західної Африки і тропічної Азії для лікування онкологічних, застудних, шкірних захворювань.

**Метою дослідження** було вивчення елементного складу листя та квіток фікуса каучуконосного.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктом дослідження було обрано листя та квітки фікуса каучуконосного. Для визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів використовували метод атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією на приладі ДФС-8.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані експериментальні дані щодо макро- та мікроелементного складу листя та квіток фікуса каучуконосного свідчать про наявність в сировині не менше 19 елементів, із яких 6 відносяться до макроелементів, 8 – до мікроелементів, 5 – до ультрамікроелементів. Загальний вміст мінеральних сполук у листі фікуса каучуконосного становить 4939,6 мг/100 г, у квітках – 4789,03 мг/100 г. В обох видах досліджуваної сировини у найбільших кількостях акумулювалися такі макроелементи як калій, кальцій, магній, силіцій, натрій, у меншій кількості накопичувалися фосфор, ферум, манган та цинк. Вміст важких металів, які мають токсикологічне значення, у сировині не перевищують гранично допустимі концентрації, що встановлені стандартами.

**Висновки.** Методом атомно-емісійної спектроскопії досліджено елементний склад листя та квіток фікуса каучуконосного. Отримані дані дають змогу прогнозувати певні види фармакологічної активності субстанцій, одержаних з досліджуваної сировини, та будуть використані при розробці відповідних розділів методів контролю якості.

**Ключові слова:** фікус каучуконосний, листя та квітки, елементний склад, атомно-емісійна спектроскопія.

**Andrii POPYK**

PhD in Pharmacy, Associate Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutriology National University of Pharmacy, Valentynivska str., 4, Kharkiv, Ukraine, 61168 (aicnc2016@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0003-1422-3662

**Kateryna SKREBTSOVA**

PhD in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutriology National University of Pharmacy, Valentynivska str., 4, Kharkiv, Ukraine, 61168 (musienko.pharm@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0002-7421-8761

**Viktoriia KYSLYCHENKO**

Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutriology National University of Pharmacy, Valentynivska str., 4, Kharkiv, Ukraine, 61168 (cncvc55@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0002-0851-209X

**To cite this article:** Popyk A., Skrebtsova K., Kyslychenko V. (2023). Doslidzhennia elementnoho skladu syrovyny fikusa kauchukonosnoho (*Ficus elastica*) [Study of elemental composition of raw material of *Ficus elastica* (*Ficus elastica*)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 87–90, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-87

## STUDY OF ELEMENTAL COMPOSITION OF RAW MATERIAL OF *FICUS ELASTICA* (*FICUS ELASTICA*)

**Actuality.** *Ficus elastica* Roxb. ex Hornem. (*Ficus elastica*) of the Moraceae family has long been used to produce rubber. Due to the content of various biologically active substances, including terpenes, flavonoids, tannins, alkaloids and enzymes, the plant is used in traditional medicine in West Africa and tropical Asia to treat cancer, colds, and skin diseases.

The aim of the study was to investigate the elemental composition of leaves and flowers of *Ficus elastica*.

**Materials and methods of the study.** The object of study was the leaves and flowers of *Ficus elastica*. To determine the qualitative composition and quantitative content of macro- and microelements, the method of atomic emission spectroscopy with photographic registration on the DFS-8 device was used.

**Results of the study and their discussion.** The obtained experimental data on the macro- and microelemental composition of *Ficus elastica* leaves and flowers indicate the presence of at least 19 elements in the raw material, of which 6 are macroelements, 8 are trace elements, and 5 are ultramicroelements. The total amount of all elements in the leaves of rubber ficus is 4939.6 mg/100 g, in flowers - 4789.03 mg/100 g. In all types of the studied raw materials, such macronutrients as potassium, calcium, magnesium, silicon, sodium were accumulated in the largest quantities, while phosphorus, ferrous, manganese and zinc were accumulated in smaller quantities. The content of heavy metals of toxicological significance in the raw materials does not exceed the maximum permissible concentrations set by the standards.

**Conclusions.** The elemental composition of leaves and flowers of *Ficus elastica* was studied by atomic emission spectroscopy. The obtained data allow predicting certain types of pharmacological activity of medicinal substances obtained from the studied raw materials and will be used in the development of relevant sections of quality control methods.

**Key words:** *ficus elastica*, leaves and flowers, elemental composition, atomic emission spectroscopy.

**Актуальність.** Представники роду фікус *Ficus* L. – широко розповсюджені в дикорослому стані переважно у субтропічній та тропічній зонах земної кулі, а також багато культивуються (Shi, 2018). Рослини широко вивчаються у різних аспектах – суто ботаничних (Chantarasuwan, 2016; Harrison, 2017; Ludwig, 2019; Sharma, 2022; Teixeira, 2018) та власне фармакологічних (Anjos, 2022). 132 види роду використовують у дієтології, з них 78 – ще й мають лікувальні властивості. Найчастіше це плоди та листя, які виявляють протидіарейну дію, використовуються при розладах роботи шлунково-кишкового тракту та як антидоти, молочний сік пропонують для лікування глистних інвазій, для загоєння ран, кору – для лікування діареї (Shi, 2018). Відомо про потужну антиоксидантну дію сировини роду фікус (*Sirisha*, 2010), зокрема фікуса каучуконосного (Kiern, 2012; Novalinda Ginting, 2020; Yadav, 2015) якому притаманна і антимікробна дія (Almahyl, 2003; Yadav, 2015).

Фікус каучуконосний, або каучукове дерево (*Ficus elastica* Roxb. ex Hornem.) родини шовковицеві (*Moraceae*) належить до тропічних рослин. Він є одним з перших дерев, яке було введено в культуру людиною. Ще з давніх часів у різних країнах рослину використовували для отримання каучуку, який застосовується у промисловості (Chantarasuwan, 2016).

Рослина широко культивується як декоративна, зокрема, в Україні, містить різноманітні біологічно активні речовини: терпени, флавоноїди, алкалоїди, ензими і таніни (Kiern, 2012).

Фікус каучуконосний використовується у народній медицині країн західної Африки і тропічної Азії для лікування онкологічних, простудних, шкірних захворювань, проявляє безпечну дію (Khan, 2011). Сік стовбура рослини використовують для позбавлення від болю в суглобах, при дизентерії та шкірних захворюваннях. Відвар коренів приймають при розладах сечовипускання, для лікування захворювань серця.

Такий широкий спектр використання рослини у традиційній медицині забезпечують, зокрема, і мінеральні елементи. Тому доцільним було проведення визначення елементного складу у сировині фікуса каучуконосного.

**Метою дослідження** було вивчення елементного складу листя та квіток фікуса каучуконосного.

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктом нашого дослідження були листя і квітки фікуса каучуконосного, заготовлені у період цвітіння рослини. Сировина була заготовлена зі штучно культивованих в умовах оранжереї екземплярів у 2021 році.



Таблиця 1

**Результати визначення елементного складу сировини фікуса каучуконосного**

№	Елемент	Вміст елемента, мг/100 г	
		Листя	Квітки
1	Fe	20.0	18.0
2	Si	335.0	330.0
3	P	22.0	21.0
4	Al	8.9	8.0
5	Mn	16.6	16.0
6	Mg	335.0	330.0
7	Pb	<0.03	<0.03
8	Ni	<0.03	<0.03
9	Co	<0.01	<0.01
10	As	<0.01	<0.01
11	Mo	0.55	0.50
12	Ca	890.0	870.0
13	Cu	0.55	0.53
14	Zn	11.0	10.0
15	Na	90.0	85.0
16	K	3200.0	3100.0
17	Sr	<0.03	<0.03
18	Cd	<0.01	<0.01
19	Hg	<0.01	<0.01

Визначення якісного складу та кількісного вмісту макро- та мікроелементів листя та квіток фікуса каучуконосного проводили методом атомно-емісійної спектроскопії з фотографічною реєстрацією на базі Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України.

Зразки сировини для аналізу, попередньо оброблені розведеною кислотою сульфатною, обвуглювали у муфельній печі (температура не більше 500°C). Проби випаровували з кратерів графітових електродів у розряді дуги перемінного струму (джерело збудження спектрів типу ІВС-28) при силі струму 16 А і при експозиції 60 с. Для одержання спектрів та їх реєстрації на фотопластинках використовували спектрограф ДФС-8 з дифракційною решіткою 600 штр/мм і трилінзовою системою висвітлення щілини. Вимір інтенсивностей ліній у спектрах аналізованих проб і градуувальник зразків (ГЗ) проводили за допомогою мікрофотометра МФ-1.

Дотримувалися таких умов фотографування спектрів: сила струму дуги перемінного струму – 16 А, фаза підпалу – 60 °С, частота підпалюваних імпульсів – 100 розрядів за секунду; аналітичний проміжок – 2 мм; ширина щілини спектрографа – 0,015 мм; експозиція – 60 с. Спектри фотографували в області 230–330 нм.

Фотопластинки проявляли, сушили, потім фотометрували лінії у спектрах проб і ГЗ, а також фон біля них. Для кожного елемента за результатами фотометрування розраховували різниці почорніння лінії та фону ( $S = S_{л+ф} - S_{ф}$ ) для спектрів проб ( $S_{пр}$ ) і ГЗ ( $S_{ГЗ}$ ). Будували градуувальний графік у координатах: середнє значення різниці почорніння лінії та фону ( $S_{ГЗ}$ ) – логарифм вмісту елемента в ГЗ ( $lg C$ ), де  $C$  виражено у відсотках до основи.

За цим графіком знаходили вміст елемента в попелі (а, %). Вміст елемента в рослинному матеріалі (X, %) знаходили за формулою:

$$X = a \cdot x \cdot m / M, \text{ де:}$$

$a$  – вміст елемента в попелі, %;  $m$  – маса попелу, г;  $M$  – маса сировини, г.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Результати визначення елементного складу листя та квіток фікуса каучуконосного наведені в таблиці.

Загальна сума всіх елементів досліджуваної сировини становить у листі – 4939,6 мг/100 г, у квітках – 4789,03 мг/100 г.

Згідно з отриманими результатами можна встановити таку закономірність за вмістом елементів у листі фікуса каучуконосного:  $K > Ca > Si = Mg > Na > P > Fe > Mn > Al > Mo = Cu > Zn > Pb > Sr > Ni$ , а для

квіток наступну:  $K > Ca > Si = Mg > Na > P > Fe > Mn > Zn > Al > Cu > Mo > Pb > Ni > Sr$ .

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, в усіх видах досліджуваної сировини у найбільшій кількості накопичувався калій, але слід зазначити, що даний елемент превалював у більшій кількості в листі – 3200.0 мг/100 г, у меншій кількості у квітках – 3100.0 мг/100 г. Також в листі фікуса каучуконосного переважали кальцій (890.0 мг/100 г), магній (335.0 мг/100 г), силіцій (335.0 мг/100 г), натрій (90.0 мг/100 г), дещо в меншій кількості міститься фосфор (22.0 мг/100 г), ферум (20.0 мг/100 г), манган (16.6 мг/100 г) та цинк (11.0 мг/100 г). У квітках рослини домінують кальцій (870.0 мг/100 г), магній (330.0 мг/100 г), силіцій (330.0 мг/100 г), натрій (85.0 мг/100 г), фосфор (21.0 мг/100 г), дещо в меншій кількості містилися ферум (18.0 мг/100 г), манган (16.0 мг/100 г) та цинк 10.0 мг/100 г).

Вміст важких металів в обох досліджуваних зразках сировини був у межах гранично допустимих концентрацій для лікарської рослинної сировини і харчових продуктів відповідно до Закону України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини» (Law of Ukraine, 2014; Order of the Ministry of Health, 2013).

Отже, одержані результати визначення мінерального складу сировини фікуса каучуконосного можна враховувати при отриманні лікарських субстанцій, встановленні їх фармакологічної активності та прогнозуванні дії лікарських засобів та дієтичних добавок на основі цієї рослинної сировини.

## Висновки:

**1. У досліджуваних зразках сировини фікуса каучуконосного методом атомно-емісійної спек-**

**трографії з фотографічною реєстрацією було досліджено елементний склад.**

**2. В усіх видах досліджуваної сировини переважали калій, кальцій, магній, силіцій, натрій. У меншій кількості накопичувалися фосфор, ферум, манган та цинк.**

**3. Одержані дані можуть бути використані для подальшого фітохімічного вивчення та розробки методів контролю якості на рослинну сировину та лікарські засоби на її основі.**

## ЛІТЕРАТУРА

- Almahyl H. A., Mawardi Rahmani M., Sukar M. A. (2003). Investigation on the Chemical Constituents of the Leaves of *Ficus elastica* Roxb. and Their Antimicrobial Activity J. Sci. & Technol. Vol. 11(1). 57–63.
- Anjos Cruz J. M., Corrêa R. F., Lamarão C. V. (2022). *Ficus* spp. fruits: Bioactive compounds and chemical, biological and pharmacological properties. Food Research International. Vol. 152, 110928.
- Chantarasuwan B., Thongsrikem S., Pinyo P. (2016). A natural population of *Ficus elastica* Roxb. ex Hornem., in Thailand. The Thailand Natural History Museum J. Vol. 10(1). 7–14.
- Harrison R. D., Chong K. Y., Pham N. M. (2017). Pollination of *Ficus elastica*: India rubber re-establishes sexual reproduction in Singapore. Sci Rep. Vol. 7. 116–122.
- Khan K. Y., Khan M. A., Ahmad M. (2011). Hypoglycaemic potential of genus *Ficus* L. A review of ten years of plant-based medicine used to cure diabetes. J. Appl. Pharm. Sci. № 1. 223–227.
- Kiem P. V., Nhiem N. X. (2012). Chemical Constituents of the *Ficus elastica* leaves and their antioxidant activities. Bull. Korean Chem. Soc. Vol. 33. 3461–3464.
- Ludwig F., Middleton W., Gallenmüller F. (2019). Living bridges using aerial roots of *Ficus elastic* – an interdisciplinary perspective. Sci. Rep. Vol. 9. 122–126.
- Novalinda Ginting C., Lister E. L., Girsang E. (2020). Antioxidant Activities of *Ficus elastica* Leaves Ethanol Extract and Its Compounds. Mol. Cell. Biomed. Sci. Vol. 4(1). 27–33.
- On basic principles and requirements for food safety and quality : Law of Ukraine of 22.07.2014. № 1602-VII. Electronic resource. [Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів : Закон України від 22.07.2014 р. № 1602-VII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-вр#Text>].
- On Approval of the State Sanitary Norms and Rules «Medical Requirements for Quality and Safety of Food Products and Food Raw Materials»: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09.01.2013. № 1140. Electronic resource. [Про затвердження Державних санітарних норм та правил “Медичні вимоги до якості та безпечності харчових продуктів та продовольчої сировини”: наказ Міністерства охорони здоров’я України від 09.01.2013 р. № 1140. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0088-13#Text>].
- Sharma M., Sharma C. L., Marak L. M. (2022). Anatomical and physical characteristics of some *Ficus* species of Meghalaya, NE India. J. Indian Acad. Wood Sci. Vol. 19, 67–78.
- Shi Y., Mon A. M., Fu Y. (2018). The genus *Ficus* (*Moraceae*) used in diet: Its plant diversity, distribution, traditional uses and ethnopharmacological importance. J. of Ethnopharmacology. Vol. 226, 185–196.
- Sirisha N., Sreenivasulu M., Sangeeta K., Madhusudhana Chetty C. (2010). Antioxidant properties of *Ficus* species – a review. Int. J. Pharm Tech. Res. Vol. 2 (4), 2174–2182.
- Teinkela E.M., Noundou X.S., Edwige Laure Nguemfo E. L. (2018). Biological activities of plant extracts from *Ficus elastica* and *Selaginella vogelli*: An antimalarial, antitrypanosomal and cytotoxicity evaluation. J. of Biol. Sci. Vol. 25, (1), 117–122.
- Teixeira S. P., Marina Costa M. F. B., Basso-Alves J. P. (2018). Morphological diversity and function of the stigma in *Ficus* species (*Moraceae*). Acta Oecologica. Vol. 90, 117–131.
- Yadav P., Jain A, Kumar G., Karthik L., Rao K.V.B. (2015). Phytochemical composition and antioxidant activity of *Ficus elastica* Roxb. (*Moraceae*) leaves. Res. J. Pharm. Technol. Vol. 8 (3), 259–64.

Надійшла до редакції 11.01.2023

Прийнята до друку 20.02.2023

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Попик А.І. – збір та аналіз літератури, висновки;

Скребцова К.С. – участь у написанні статті. резюме;

Кисличенко В.С. – корекція статті; участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування: [aicnc2016@gmail.com](mailto:aicnc2016@gmail.com)

УДК 615.454.014.22

**Вікторія ТАРАСЕНКО***доктор фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, вул. Кн. Острозьких, 45/1, м. Київ, Україна, 01015 (vika\_tarasenko83@ukr.net)***ORCID:** 0000-0002-3614-6752**Наталія КОЗИКО***кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, вул. Є. Чикаленка, 22, м. Київ, Україна, 01024 (nata.koziko@gmail.com)***ORCID:** 0000-0002-3614-6752**Олена КУЧМІСТОВА***кандидат біологічних наук, доцент, професор кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, вул. Кн. Острозьких, 45/1, м. Київ, Україна, 01015 (helen.kuchmistoff@ukr.net)***ORCID:** 0000-0002-6028-2463**Тетяна ПРИХОДЬКО***кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, вул. Кн. Острозьких, 45/1, м. Київ, Україна, 01015 (tetianavf@ukr.net)***ORCID:** 0000-0003-3197-2120**Оксана СЕЛІВАНОВА***начальник відділення медичного постачання, Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, вул. Пироговська, 2/2, м. Одеса, Україна, 65000 (malavka@ukr.net)***ORCID:** 0009-0002-3131-6916**DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-91**

**Бібліографічний опис статті:** Тарасенко В., Козіко Н., Кучмістова О., Приходько Т., Селіванова О. (2023). Технологічні аспекти створення крему на емульсійній основі для лікування обморожень. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 91–99, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-91

## ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ КРЕМУ НА ЕМУЛЬСІЙНІЙ ОСНОВІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОБМОРОЖЕНЬ

**Актуальність.** Одним із пріоритетних напрямків сучасної фармацевтичної науки є розширення асортименту лікарських засобів топічної дії для лікування обморожень, які здатні коригувати порушення температурного гомеостазу, зменшувати явища тканинної гіпоксії, а також забезпечать реалізацію безпосереднього впливу на фактори патогенезу локального холодового ураження. Перспективним емульгатором для реалізації комплексного підходу до розробки вітчизняного комбінованого лікарського засобу місцевої дії для лікування місцевого холодового ураження у вигляді крему на емульсійній основі є корнеотерапевтичний емульгатор Cellike, який підтримує бар'єрну функцію шкіри шляхом створення каркасу для живлення та реструктуризації шкіри на обморожених ділянках.

**Мета дослідження.** Вивчення структурно-механічних параметрів досліджуваного крему для одержання стабільного препарату з заданими реологічними характеристиками, а також показників рН, в'язкості, термо- та колоїдної стабільності.

**Матеріали та методи.** Випробування розроблених зразків основ крему проводили згідно методик, наведених у ДФУ I вид., розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування», с. 507–511.

Усі використовувані допоміжні речовини задовольняли вимогам відповідної нормативно-технічної документації. Реактиви, які використовувались при проведенні фізико-хімічних досліджень, були приготовлені за методикою ДФУ.

**Результати дослідження.** На першому етапі розробки емульсійного крему встановлювали діапазон концентрацій олійної фази та емульгатора Cellike для створення стабільних зразків із задовільними реологічними та споживчими характеристиками. Результати структурно-механічних досліджень показали, що використання 5% корнеотерапевтичного емульгатора та 14% олії насіння бавовни дає змогу отримати стабільну, практично незмінну структуру емульсійної системи з високою в'язкістю, котрі можна обґрунтувати створенням у ній іонного шару між краплями, що електростатично відштовхуються одна від одної.

Характер реограм показав, що зі збільшенням швидкості зсуву з'являється прямопропорційна залежність напруги зсуву від швидкості деформації, що також вказує на приналежність основ до в'язко-пластичних тіл, які мають певну структуру.

Подальшими дослідженнями встановлено достатню тиксотропність зразків крему на основі з вмістом 5% емульгатора та 14% олійної фази, вони здатні розріджуватися при нанесенні на шкіру, добре намащуватися і здатні до екструзії з туб,

крім того, консистенція крему є задовільною, оскільки реологічні параметри повністю укладаються в область оптимуму реології для гідрофільних систем.

**Висновок.** На основі одержаних результатів можна зробити висновок, що досліджувані зразки емульсійних основ крему належать до структурованих систем, мають достатню тиксотропність, що обумовлює добрі споживчі (легкість та зручність нанесення) та технологічні (фасування) властивості, спроможні розріджуватись на поверхні шкіри при нанесенні, добре намащуватись та здатні до екструзії із туб. Крім того, консистенція випробовуваних зразків основ крему є задовільною.

Встановлено, що запропонований зразок основи крему є термо- та колоїдно стабільним, що забезпечить технологічну якість лікарської форми протягом усього терміну зберігання.

**Ключові слова:** лікарський засіб, обмороження, реологія, тиксотропність, в'язкість, термо- і колоїдна стабільність.

## **Viktoriya TARASENKO**

*DPSc, Associate Professor, Professor of Military Pharmacy Department, Ukrainian Military Medical Academy, Knyaziv Ostroz'kykh str., 45/1, Kyiv, Ukraine, 01015 (vika\_tarasenko83@ukr.net)*

**ORCID:** 0000-0002-3614-6752

## **Natalia KOZYKO**

*PhD Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, National Medical University named after A.A. Bogomolets, Chikalenko str., 22, Kyiv, Ukraine, 01024 (nata.koziko@gmail.com)*

**ORCID:** 0000-0002-3614-6752

## **Olena KUCHMISTOVA**

*PhD, Associate Professor, Professor of Military Pharmacy Department, Ukrainian Military Medical Academy, Knyaziv Ostroz'kykh str., 45/1, Kyiv, Ukraine, 01015 (helen.kuchmistoff@ukr.net)*

**ORCID:** 0000-0002-6028-2463

## **Tetiana PRYKHODKO**

*PhD, Associate Professor, Associate of Military Pharmacy Department, Ukrainian Military Medical Academy, Knyaziv Ostroz'kykh str., 45/1, Kyiv, Ukraine, 01015 (tetianavf@ukr.net)*

**ORCID:** 0000-0003-3197-2120

## **Oksana SELIVANOVA**

*Head of the Medical Supply Department, Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Pirogovska str., 2/2, Odesa, Ukraine, 65000 (malavkao@ukr.net)*

**ORCID:** 0009-0002-3131-6916

**DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-91**

**To cite this article:** Tarasenko V., Koziko N., Kuchmistova O., Prikhodko T., Selivanova O. (2023). Tekhnolohichni aspekty stvorennia kremu na emulsiinii osnovi dlia likuvannia obmorozen [Technological aspects of creating an emulsion-based cream for the treatment of frostbite]. *Phytotherapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 91–99, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-91

## **TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATING AN EMULSION-BASED CREAM FOR THE TREATMENT OF FROSTBITE**

**Topicality.** One of the priority areas of modern pharmaceutical science is to expand the range of topical drugs for the treatment of frostbite, which can correct temperature homeostasis disorders, reduce tissue hypoxia, and provide a direct impact on the factors of local cold injury pathogenesis. A promising emulsifier for the implementation of an integrated approach to the development of a domestic topical combination drug for the treatment of local cold injury in the form of an emulsion-based cream is the root therapy emulsifier Cellike, which supports the barrier function of the skin by creating a framework for nutrition and restructuring of the skin in frostbitten areas.

**The purpose of the work.** Was to study the structural and mechanical parameters of the researched cream to obtain a stable preparation with given rheological characteristics and the indicators of pH, viscosity, thermal and colloidal stability.

**Materials and methods.** The tests of the developed samples of cream bases were carried out according to the methods given in the State Pharmacopeia of Ukraine I ed., section "Soft medicinal products for local use", c. 507–511.

All used excipients met the requirements of the relevant regulatory and technical documentation. The reagents used in the physical and chemical studies were prepared according to the method of the State Pharmacopeia of Ukraine.

**Results.** At the first stage of emulsion cream development, the range of concentrations of the oil phase and the Cellike emulsifier was established to create stable samples with satisfactory rheological and consumer characteristics. The results of structural and

*mechanical studies showed that the use of 5% of corneotherapy emulsifier and 14% of cotton seed oil makes it possible to obtain a stable, practically unchanged structure of the emulsion system with high viscosity. The structure can be justified by the creation of an ionic layer in it between drops that repel each other electrostatically.*

*The nature of the rheograms showed that with an increase in the shear rate, a directly proportional dependence of the shear stress on the strain rate appears. Analysis of the rheograms also indicates that the foundations belong to visco-plastic bodies that have a certain structure.*

*Subsequent studies established sufficient thixotropy of cream samples based on a content of 5% emulsifier and 14% oil phase, they are able to thin out when applied to the skin, spread well and are capable of extrusion from tubes. The consistency of the cream is satisfactory, as the rheological parameters are completely matched in the region of optimum rheology for hydrophilic systems.*

**Conclusions.** *Based on the obtained results, it can be concluded that the studied samples of emulsion cream bases belong to structured systems, have sufficient thixotropy, which determines good consumer (ease and convenience of application) and technological (packaging) properties, able to thin out on the surface of the skin during application, and spread well and capable of extrusion from tubes. In addition, the consistency of the tested samples of the cream bases is satisfactory.*

*It was established that the proposed sample of the cream base is thermally and colloiddally stable, which will ensure the technological quality of the dosage form through the storage time.*

**Key words:** *medicinal product, frostbite, rheology, thixotropy, viscosity, thermal and colloiddal stability.*

**Вступ. Актуальність.** Лікування холодової травми до теперішнього часу залишається невирішеною проблемою охорони здоров'я. У структурі травм мирного часу холодові ураження можуть складати від 1% в зонах з помірним кліматом до 10–15% у північних регіонах (Рошчін, 2006; Neil, 2016). Навіть в Україні, що не вирізняється суворими кліматичними умовами, взимку 2006–2007 рр. при різкій зміні погодних умов було зареєстровано 11246 постраждалих осіб із гіпотермією та обмороженнями, з яких 999 осіб померли. Протягом зимового періоду 2010–2011 рр. в нашій країні морози забрали життя 408 людей, протягом зими 2011–2012 рр. – 200 людей, а 2016–2017 рр. – більше 40 людей (Рошчін, 2006; 2012). Соціальна значущість наслідків холодової травми пов'язана із складністю лікування та тривалістю втрати працездатності при високому ступені інвалідизації потерпілих – 20–48% при ураженнях середнього ступеня і 70–94% за глибоких уражень (Андрєєв, 2016).

В умовах протистояння України широкомасштабній агресії російської федерації з 24 лютого 2022 р., що супроводжується не лише запеклими бойовими діями на лінії зіткнення, а й масованими ракетними атаками країни-терориста на об'єкти енергетичної інфраструктури, особливо у зимовий період, кількість постраждалих з холодowymi ураженнями серед цивільного населення може значно зростати.

Історична ретроспектива засвідчує істотні труднощі застосування військових формувань на полі бою, обумовлені гіпотермією та обмороженнями (Заруцький, 2018). Під час Першої та Другої світових війн понад 1 млн військовослужбовців армії США потребували лікування обмороження кінцівок, загального переохолодження та синдрому «траншейної стопи» (Hall, 2010). У сучасних збройних конфліктах частота уражень холодом становить 1–2%, за даними Заруцького Я.Л., Білого В.Я., проте при

евакуації за несприятливих погодних умов кількість санітарних втрат може значно збільшуватись внаслідок погіршення стану поранених через загальне охолодження, особливо у випадку масивних крововтрат (Осьодло, 2017; Заруцький, 2018).

Вищенаведене доводить актуальність подальшого удосконалення лікування місцевих холодowych уражень як для військової, так і цивільної медицини. Вирішення даного завдання неможливе без розширення асортименту ефективних лікарських засобів (ЛЗ) для лікування обморожень, які здатні коригувати порушення температурного гомеостазу та зменшувати явища тканинної гіпоксії, використовуючи не лише засоби системного впливу, а й лікарські форми топічної дії – мазі, креми, гелі та інші м'які лікарські засоби (МЛЗ) для зовнішнього застосування, що забезпечують реалізацію безпосереднього впливу на фактори патогенезу локального холодового ураження (Андрєєв, 2016; Бондарев, 2016).

Вибір складу ЛЗ, виду лікарської форми (ЛФ) та технологічних методів проводиться на етапі фармацевтичної розробки, де і закладаються основи якості, ефективності та безпеки ЛЗ (Яковлева, 2013; ДФУ, 2015; Кобернік, 2021). Основними умовами дії топічних ЛЗ є вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з ЛФ і проникнення крізь біологічні мембрани до осередку ураження (Білоус, 2010; Борисюк, 2020). Вирішальне значення при цьому мають фармацевтичні фактори: фізичні властивості активних та допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші), природа та кількості основи-носія і допоміжних речовин, що входять до складу ЛЗ, вид ЛФ і технологічні операції, здійснені при її виготовленні (Білоус, 2010; Гладух, 2016; Борисюк, 2020). Основи-носії є важливими складовими МЛЗ, оскільки становлять 90% і більше від загальної маси та впливають на активність активних фармацевтичних інгредієнтів

й реологічні властивості ЛФ (Білоус, 2010; Гладух, 2016; Борисюк, 2020; Кобернік, 2021).

Вищезазначене стало підґрунтям вибору напрямків та завдань наукових досліджень – комплексного підходу до розробки вітчизняного комбінованого ЛЗ місцевої дії для лікування місцевого холодового ураження – крему на емульсійній основі з вмістом рослинної олії, корнеотерапевтичного емульгатора Cellike, який підтримує бар'єрну функцію шкіри, та гідролату з лікарської рослинної сировини любистку.

Креми відносяться до структурованих дисперсних систем, які характеризуються рядом параметрів (пластичністю, еластичністю, структурною в'язкістю, тиксотропністю) реології, які активно впливають на лікувальні і споживчі властивості лікарських препаратів (Борисюк, 2020).

Кремові основи – складні структуровані системи, які вважаються неньютонівськими рідинами. Тобто їх в'язкість при заданій температурі та тиску не залишається постійною і залежить від швидкості деформації, тому залежність напруги зсуву від швидкості зсуву має нелінійний характер (Перцев, 2016; Chan, 2017; Tarasenko, 2020). У зв'язку з цим оцінка реологічних характеристик є важливим і невід'ємним фрагментом досліджень по створенню м'яких ЛФ (МЛФ) для дерматологічної практики (Mastropietro, 2013; Isaas, 2015; Давтян, 2019).

Структурно-механічні характеристики чинять помітний вплив на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин із МЛФ, а також на їх споживчі властивості: намазуваність, адгезію, здатність видавлюватися з туб (Tarasenko, 2017; Zhamaly, 2018).

Зручність і легкість нанесення МЛФ на тканини асоціюється у пацієнта з тими зусиллями, які він докладає для розподілу на поверхні шкіри певної кількості мазі. Цей процес є аналогічним тому, який відбувається під час зрушення в'язко-пластичного матеріалу в ротаційному віскозиметрі, а зусилля, що витрачається пацієнтом є не що інше, як напруга зрушення, яка характеризує опірність матеріалу зсувним деформаціям при певній швидкості та може бути виміряна інструментально (Mastropietro, 2013; Isaas, 2015).

Міцність внутрішньої структури залежить від природи і співвідношення складових основи та оцінюється за показниками реології. Основними з них є гранична напруга зсуву і тиксотропність, які характеризують стан системи в статичних умовах, а також пластична в'язкість, що характеризує стан системи в динамічних умовах. Напруга зсуву – опір тіла дії дотичного додатку сили. Напруга є мірою інтенсивності опору внутрішніх сил пружності. Межа напруги зсуву ха-

рактеризує можливість основ і кремів чинити деякий опір при намазуванні, здатність видавлюватися з туб і дозаторів промислового обладнання (Mastropietro, 2013; Sheskey, 2017; Zhamaly, 2018).

Для стандартизації технології виготовлення крему та умов збереження необхідно знати вплив температури на реологічні параметри (пластичність, еластичність, структурну в'язкість, тиксотропність, тип течії) ЛЗ (ДСТУ, 2008).

Як регламентовано в Державній Фармакопеї України (ДФУ), усі МЛЗ повинні мати консистентні властивості та завжди постійні реологічні параметри, оскільки вони відображають як лікувальні, так і споживчі характеристики готового ЛЗ (ДФУ, 2001; 2015). Фармакотехнологічні дослідження, зокрема вивчення структурно-механічних параметрів, слугують оцінкою якості ЛЗ на етапі створення, виробництва, зберігання та застосування.

Дослідження реологічних характеристик крему має як теоретичний, так і практичний інтерес, та є необхідними для вибору оптимальних умов (температури та швидкості перемішування) приготування, транспортування та фасування крему.

**Мета дослідження.** Вивчення структурно-механічних параметрів досліджуваного крему для одержання стабільного препарату з заданими реологічними характеристиками, а також показників рН, в'язкості, термо- та колоїдної стабільності.

Представлений фрагмент проведених досліджень направлений на створення перспективних ЛФ для лікування обморожень на основі корнеотерапевтичного емульгатора Cellike. Означений емульгатор фахівці називають «другою шкірою» завдяки унікальному складу, толерантному складу шкіри, що підтримує її бар'єрну функцію (Korotky N., 2019).

**Матеріали та методи дослідження.** Розробка стратегії створення крему на емульсійній основі обумовила необхідність проведення комплексних фармако-технологічних досліджень для одержання стабільного ЛЗ, з погляду його реологічних характеристик.

При проведенні експериментальних досліджень авторами використані допоміжні речовини – емульгатор Cellike (Loba Chemie Pvt. Ltd., Mumbai, India), олія насіння бавовни рафінована та гідролат любистку (Sigma-aldrich, Germany) (Kadajji, 2011; Farooq, 2014).

*Структурно-механічні (реологічні) властивості* кремової основи і модельних зразків крему вивчали за загальноприйнятними методиками, при температурах від 25°C (максимальна температура зберігання ЛЗ) до 60°C (температура, при якій композиція знаходиться у плавкому стані) за допомогою ротаці-

йного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами. На основі отриманих даних будували криві залежності напруги зсуву ( $\tau$ ) від градієнта швидкості зсуву ( $D_r$ ).

Виміри проводили в широкому діапазоні температур, що фіксувались лабораторним термометром з ціною поділки  $0,2^\circ\text{C}$ . Термостатування зразків здійснювали за допомогою ультратермостату ТС-16А (ДФУ, 2001; Давтян, 2019).

Наважку крему близько 30,0 г вміщували в ємність зовнішнього нерухомого циліндра. За допомогою термостату встановлювали необхідну температуру досліджуваного зразка, після цього змушували обернутися внутрішній циліндр і величину моменту відраховували за відхиленням індикатора приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. При кожній швидкості деформації фіксували показники віскозиметра. Дотикову напругу зсуву обчислювали за формулою 1:

$$\tau = z \cdot \alpha, \text{ де} \quad (1)$$

$\tau$  – дотикова напруга зсуву,  $10^{-1}$  Па;

$z$  – константа циліндра,  $10^{-1}$  Па;

$\alpha$  – показання індикаторного приладу.

Константа циліндра зазначена в паспорті приладу. Ефективну в'язкість розраховували, використовуючи отримані величини дотикової напруги зсуву, за формулою 2

$$\eta = \frac{\tau}{D_r}, \text{ де} \quad (2)$$

$\eta$  – ефективна в'язкість, Па/с;

$\tau$  – дотикова напруга зсуву,  $10^{-1}$  Па;

$D_r$  – швидкість зсуву,  $\text{с}^{-1}$ .

Прилад дозволяє вимірювати дотикову напругу зсуву в інтервалі  $1,6 - 3,0 \cdot 10^3$ , швидкості зсуву від 0,2 до  $1310 \text{ с}^{-1}$ .

Однією із вимог до МЛЗ є термо- та колоїдна стабільність при зберіганні, що особливо важливо для емульсійних систем.

Визначення термоколоїдної стабільності основ крему проводили згідно з методикою Національного стандарту України «Креми косметичні. Загальні технічні умови: ДСТУ 4765:2007» (ДСТУ, 2008). Користувалися лабораторною центрифугою MPW-210 фірми «Mechanika pręsuzyjna» (Польща) з набором пробірок, ртутним термометром з інтервалом вимірюваних температур від  $0$  до  $100^\circ\text{C}$ , ціна поділки –  $1^\circ\text{C}$ , секундоміром і водяною банею.

Сталою вважали систему, яка при центрифугуванні упродовж 5 хв при швидкості 6 000 об/хв не розшарувалась.

При нагріванні 10,0 крему у добре закритій пробірці у термостаті при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  протягом доби (24 год) відшарування не повинні спостерігатися

(відсутність коагуляції, ущільнення, помутніння, розрідження). При заморожуванні наважки крему (гелю) в пробірці до  $-20^\circ\text{C}$  і наступному поступовому відтаванні при кімнатній температурі також відшарування мають бути відсутніми.

Стабільність визначали візуально. Зразки вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній з пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

**Визначення рН.** Рівень рН досліджуваних зразків основ крему визначали потенціометрично за допомогою іономеру ЕВ-74 універсальний за методикою ДФУ (ДФУ, 2015).

Дослідження проводили на п'яти серіях (по п'ять зразків у кожній). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Дані в таблицях наведено у вигляді  $x \pm SE$ , де  $x$  – середнє значення показника, SE – стандартна похибка. Результати вважалися статистично достовірними при  $P < 0,05$  (ДФУ, 2001).

### Результати дослідження та їх обговорення

Однією з перспективних груп сучасних емульгаторів є напівсинтетичні продукти, які отримують шляхом переробки рослинних олій. Ці емульгатори поєднують у своєму складі натуральні компоненти рослинних олій та різноманітні моно- і комплексні поверхнево активні речовини (Fargoq, 2014; Chan, 2017; Sheskey, 2017). Асортимент таких емульгаторів досить широкий: Olivem 1000 – PEG-7 Olivatе; гліцерил стеарат цитрат; Montanov L; Emulpharma AGC, Емульгатор Cellike; Emulgade SE-PF, Plantaquat NC, Натур Мульс. Особливу увагу слід приділити корнеотерапевтичному емульгатору Cellike, який, окрім високих емульгуючих властивостей, є ліпідним біометриком і має низку переваг та додаткових властивостей: зволожувальних, репаративних, захисних, компенсаторних, живильних. Завдяки ламелярній або пластинчастій будові, Cellike взаємодіє із ліпідами верхнього шару шкіри, що дає можливість активним речовинам проникати до рогового шару, чіпляючись до нього, тим самим створювати каркас для живлення та реструктуризації шкіри на обморожених ділянках. Емульсія утворює захисну плівку в епідермісі, що запобігає виходу вологи (Korotky N., 2019).

На першому етапі розробки емульсійного крему встановлювали діапазон концентрацій олійної фази та Cellike для створення стабільних зразків, що мають задовільні реологічні та споживчі характери-

стики. Готували зразки, в яких емульгатор Cellike уводили в діапазоні концентрацій від 4 до 8% (згідно зі специфікаційними характеристиками виробника), використовуючи мінімальну концентрацію олії 10–15%. Враховуючи проблематику, в якості олійної фази застосували рафіновану олію насіння бавовни, як найбільш доступну, яка відновлює гідроліпідну мантію шкіри, живить та зволожує її (Савченко, 2015; Korotky N., 2019). Як водну фазу використовували гідролат любистку, який в свою чергу додатково має зволожувальні та пом'якшувальні властивості.

Експериментальні зразки готували за такою технологією: відважену олію насіння бавовни і Cellike (згідно з рецептурою) нагрівали на водяній бані до температури 80 °С (температуру вимірювали термометром). Паралельно підігрівали воду до температури 80 °С. Потім до олійної фази поступово додавали воду й емульгували за допомогою лабораторного гомогенізатора (Магніт ФСХ-2А) (1 000 об/хв) до отримання однорідної маси протягом 10 хв. Після повного охолодження і структурування системи проводили дослідження отриманих зразків. Склад модельних зразків наведено в табл. 1.

Для дослідження зразків використовували методики, наведені у ДФУ 2.0, Т. 3, розділ «М'які лікарські засоби для місцевого застосування» (ДФУ, 2015), додатково користувались окремими методиками, наведеними в ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови» (ДСТУ, 2008).

Результати досліджень фізико-хімічних, реологічних і сенсорних властивостей зразків наведено в табл. 2.

Результати дослідження фармако-технологічних властивостей зразків емульсійних основ показали деякі розбіжності сенсорних властивостей, показників рН та в'язкості.

Усі досліджувані зразки крему мали кремоподібну консистенцію, але зразки № 3 та № 6 погано розподілялися на шкірі та погано всмоктувалися. Усі зразки крему були стабільними без розшарувань та відокремлення олійної фази. Відмічено, що підвищення вмісту олійної фази і корнеотерапевтичного емульгатора сприяє підвищенню

реологічних параметрів емульсійної системи. За отриманими результатами дослідження структурно-механічних властивостей емульсійних зразків було побудовано реограми залежності напруги зсуву ( $\eta$ , Па) від швидкості зсуву ( $D\dot{\gamma}$ ) за температури 20°C (рис. 1, 2).

Наведені реограми і дослідження структурно-механічних властивостей розроблених модельних складів показують неньютонівський тип течії та здатність до відновлення усіх зразків (Давтян, 2019). Як видно з рис. 2, в'язкість модельних зразків поступово відновлюється при зниженні швидкості зсуву, що гарантує тиксотропні та пластично-в'язкі властивості зразків. Варто зауважити, що при зменшенні швидкості зсуву час відновлення структурних властивостей у деяких зразків дещо повільніший (№ 3 та № 6) у порівнянні з іншими. Утворення усіх петель гістерезису також може свідчити про задовільну тиксотропність зразків, при цьому слід зазначити, що зразки № 1 та № 5 показали найкращу механічну стабільність у порівнянні з іншими зразками.

Результати, представлені на рис. 2, свідчать, що використання 5% корнеотерапевтичного емульгатора та 14% олії дає змогу отримати стабільну, практично незмінну структуру емульсійної системи з високою в'язкістю, яку можна обґрунтувати створенням у ній іонного шару між краплями, що електростатично відштовхуються одна від одної. У результаті цього утворюється система, яка перерозподіляє енергію між пружними та в'язкими складовими у в'язко-пружному середовищі.

Отримані дані дозволяють прогнозувати зручність під час використання, а саме нанесення та рівномірність розподілу на шкірі, що може свідчити про задовільні споживчі властивості.

Таким чином, на основі одержаних результатів можна зробити висновок, що досліджувані зразки крему мають достатню тиксотропність, це означає що вони здатні розріджуватися при нанесенні на шкіру, добре намащуватися і здатні до екструзії з туб, крім того, консистенція крему є задовільною, оскільки реопараметри повністю укладаються в область оптимуму реології для гідрофільних систем.

Таблиця 1

Склад експериментальних зразків модельних основ

Інгредієнт	Масова частка інгредієнтів, % / Зразок					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
Олія насіння бавовни рафінована	11,0	11,0	11,0	14,0	14,0	14,0
Емульгатор Cellike	4,0	5,0	8,0	4,0	5,0	8,0
Гідролат любистку	до 100,0					



Таблиця 2

Властивості експериментальних зразків модельних основ,  $x \pm SE$ ,  $P < 0,05$

Показники	Зразок					
	1	2	3	4	5	6
Зовнішній вигляд	Кремоподібна консистенція, легко розподіляється на шкірі, не залишає білого сліду	Однорідна кремоподібна консистенція, добре наноситься, на шкіру, швидко всмоктується	Щільна консистенція, легко наноситься, гарно розподіляється на шкірі, повільно всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко розподіляється та всмоктується	Кремоподібна консистенція, добре розподіляється та всмоктується	Щільна кремоподібна консистенція, погано наноситься, погано розподіляється та всмоктується
Термостабільність	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.
Колоїдна стабільність	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.	Стабільн.
pH	6,7 ± 0,03	6,8 ± 0,03	6,8 ± 0,04	6,8 ± 0,03	6,9 ± 0,02	6,8 ± 0,04
Структурна в'язкість, $\eta$ мПа · с при 20 об/хв, $D_r$ 6,8 c <sup>-1</sup>	8300 ± 83	8400 ± 84	16200 ± 153	9700 ± 97	14500 ± 149	20410 ± 201
Структурна в'язкість, $\eta$ мПа · с при 20 об/хв, $D_r$ 18,6 c <sup>-1</sup>	3700 ± 39	5700 ± 56	12100 ± 98	4650 ± 45	7180 ± 74	13200 ± 119
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	73,22	84,67	56,27	84,31	72,37	68,16
Механічна стабільність (МС)	1,21	1,4	1,27	1,32	1,14	2,17

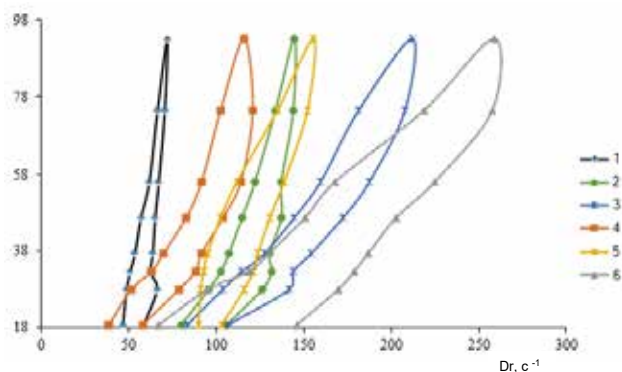


Рис. 1. Реограма залежності напруги зсуву ( $D_r$ ) від швидкості зсуву ( $\eta$ ) дослідних зразків за кімнатної температури

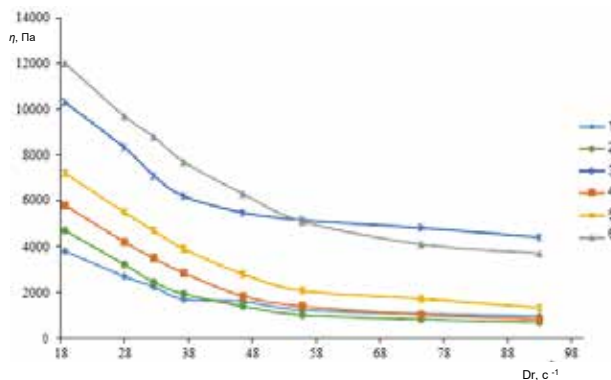


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву ( $D_r$ ) за температури 20°C

**Висновки:**

1. Проведені авторами комплексні експериментальні дослідження забезпечать розширення асортименту вітчизняних топічних ЛЗ для лікування локальних холодних уражень.

2. Всебічне вивчення реологічних характеристик має як теоретичний, так і практичний інтерес, оскільки вони можуть слугувати оцінкою якості крему на емульсійній основі на етапі створення, виробництва, зберігання та застосування.

3. Проведені дослідження реологічних властивостей зразків основ крему є необхідними для вибо-

ру оптимальних умов (температури) приготування, транспортування та фасування крему. Тривала механічна обробка зразків основ крему сприяє зменшенню його в'язкості. Це може виявитись критичним для показників якості при виробництві крему.

4. Реологічними (тиксотропність, намащувальність) та фізико-хімічними дослідженнями (термо- і колоїдна стабільність, pH) обґрунтовано склад основи для крему.

5. В результаті проведених досліджень залежності структурної в'язкості від градієнта швидкості зсуву для зразків основ крему при температурі

20°C встановлено, що в'язкість зразків зменшується із зростанням градієнта швидкості зсуву.

**Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження структурно-механічних показників (тиксотропність, намащуваність, в'язкість)**

**та фізико-хімічних досліджень (термо- і колоїдна стабільність, рН) можуть бути використані як основа для розробки стабільного ЛЗ у вигляді крему із заданими реологічними та споживчими характеристиками для лікування обморожень.**

## ЛІТЕРАТУРА

- Andreiev, O.V., Samoilenko, H.Ie., Syniachenko, O.V. & Yehudina, Ye.D. (2016). Efektyvnist likuvannia poterpilykh vid kholodovoi travmy. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*, 17(1), 88–92. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Travma\\_2016\\_17\\_1\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Travma_2016_17_1_16) (Ukr).
- Aptechna tekhnolohiia likiv. Miaki likarski formy : metod. vkazivky / Kobernik A. O., & Eberle, L. V. Odesa : Odes. nats. unt im. I. I. Mechnykov. 2021. 41 s. (Ukr).
- Bilous, S. B., Kalyniuk, T. H., & Hudz, N. I. (2010). Aktualni pytannia farmatsevychnoi rozrobky m'iakykh likarskykh zasobiv dlia zovnishnoho zastosuvannia. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 2, 16–27 (Ukr).
- Borysiuk, I. Yu., Fizor, N. S., & Akisheva, A. S. (2020). Biofarmatsiia : navch. posib. Odesa : ONMedU, 98 s. Retrieved from <http://onmedu.edu.ua> > 2021/01 > 2.pdf (Ukr).
- Bondarev, Ye. V., & Shtryhol, S. Yu. (2016). Fryhoprotektory. *Farmatsevychna entsyklopediia*, vyd. 3, dop. Kyiv : Morion, 1816-1817 (Ukr).
- Chan, B., Sunting, X., Li, A., Simpson J., Sternhagen, G., Yu, ... Donghui, Z. (2017). Polypeptid polymers: synthesis, characterization, and properties. *Biopolymers*, 68(2), 424-446 DOI: 10.1002/ bip.23070 (Eng).
- Davtian, L. L., & Tarasenko, V. O. (2019, Traven). Strukturno-mekhanichni doslidzhennia kremu dlia likuvannia hniino-zapalnoi fazy ranovoho protsesu. *Khimiia pryrodnykh spoluk* : mat-aly V Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu. Ternopil : TDMU, 126–128 (Ukr).
- (2001). Derzhavna Farmakopeya Ukrainy (State Pharmacopoeia of Ukraine). *DP «Naukovo-ekspertnyy farmakopejnyy tsentr»*. 1-e vyd. Kharkiv, 556 s. (Ukr).
- (2015). Derzhavna Farmakopeya Ukrainy / 2-e vyd. (State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0). (*SE «Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medical Products»*, 2<sup>nd</sup> ed., add 3). Kharkiv : DP «Naukovo-ekspertnyy farmakopejnyy tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732 s. (Ukr).
- Dopomizhni rechovyny u vyrobnytstvi likiv : navch. posib. dlia stud. vyshch. farmats. navch. zakl. / za red. I. M. Pertseva. Kharkiv : Zoloti storinky, 2016, 720 s. (Ukr).
- Farooq, U., Rishabh, M., Bansal, V., & Pragati, K. (2014). Characterization of Some Polymers as Pharmaceutical Excipient. *Advances in Biolog. Research*, 8(3), 123-126. DOI: 10.5829/idosi.abr.2014.8.3.83200 (Eng).
- Hladukh Ye. V., Ruban O. A., Saiko I. V., Chuieshov V. I., Liapunova O. O., Sichkar A. A., Buzrekavyye Ye. A. (2016). Industrial technology of drugs: a basic textbook for students of higher education (pharmaceutical faculties). Kharkiv : NFaU «Oryhinal», 632. Retrieved from <http://dSPACE.nuph.edu.ua/handle/123456789/23539> (Ukr).
- Hall, A., Evans, K., & Pribyl, S. (2010). Cold injury in the United States military population: current trends and comparison with past conflicts. *J. Surg. Educ.*, 67(2), 61-65. DOI: 10.1016/j.jsurg.2010.02.003 (Eng).
- Handbook of pharmaceutical excipients biomaterials; by P. Sheskey, W. Cook, & C. Cable. London: APhA/Pharmaceutical Press, 2017. 1216 p. ISBN 978 0 85369 792 3 (UK); ISBN 978 1 58212 135 2 (USA) (Eng).
- Heil, K., Thomas, R., Robertson, G., Heil K., Thomas R., Robertson G., ... Wood A. (2016). Freezing and non-freezing cold weather injuries: a systematic review. *British Medical Bulletin*, 117(1), 79–93. DOI: 10.1093/bmb/ldw001 (Eng).
- Isaas, V., Galdorfini Chiari-Andreo, B., Marto, J., Moraes, J., Leone B., Corrêa M., & Ribeiro H. (2015). Rheology as a Tool to Predict the Release of Alfa-lipoic Acid from Emulsions Used for the Prevention of Skin Aging. *Hindawi Publish. Internat.*, 8–16. DOI: 10.1155/2015/818656 (Eng).
- Kadajji, V., & Betageri, G. (2011). Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. *Polymers*, 3(4), 1972-2009. DOI: 10.3390/polym 3041972 (Eng).
- Korotky N., & Botkina A. (2019). Corneotherapy for atopic dermatitis in children. *Pedotrija*, 98(5), 123–127. DOI: 10/24110/0031-403X-2019-98-5-122-127 (Ru).
- (2008). *Kremy` kosmety`chni. Zagal`ni texnichni umovy`*: DSTU 4765:2007. (Chy`nny`j vid 2009-01-01). Kyiv : Derzhspozhy`v-standart Ukrainy`, 7 s. (Nacional`ny`j standart Ukrainy) (Ukr).
- Mastropietro, D., Nimrooz, R., & Omidian, H. (2013). Rheology in Pharmaceutical Formulations-A Perspective. *J. of Develop. Drugs*, 02(02), 108. DOI:10.4172/2329-6631.1000108 (Eng).
- Roshchin, H. H., Kukuruz, Ya. S., & Slychko, E. Y. (2006). Medyko-sotsialni problemy kholodovoi travmy sered naselennia Ukrainy. *Politramva. Suchasna kontsepsiia nadannia medychnoi dopomohy*. Kyiv, 20-21 (Ukr).
- Roshchin, H. H., & Penkalskyi, O. O. (2012). Problemy khirurhichnoho likuvannia postrazhdalych z tiazhkoiu travmoiu orhaniv cherevnoi porozhnyy ta hipotermiieiu. *Klinichna khirurgiia*, 11, 29 (Ukr).
- Savchenko, L. P. (2015). Kvalifikatsiia obladnannia dlia vyhotovlennia i kontroliu yakosti mazei v umovakh apteky. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*. Kharkiv, 1(39), 4-7 7. URL: <http://dSPACE.nuph.edu.ua> > distream > 1 > 4-7 (Ukr).
- Tarasenko, V., Pidlisnyy, A., Koval, A., Solomennyi, A., Vaschuk, V., Davtian, L., Naumova, M. (2020). Technological and Biopharmaceutical Aspects of Developing the Basics of Soft Medicinal Local Action. *Arch Pharma Pract*, 11(1), 92-99. URL: <http://archivepp.com> > storage > models > article (Eng).

Tarasenko, V., Shmatenko, V., Kuchmistov, V., Koziko, N., Shmatenko, O., Drozdova A., Rudenko, V., & Nehoda, T. (2017). Pharmaceutical development of complex wound-healing ointment for the military medicine needs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(4), 662-672. DOI: 10.15421/0217102 (Eng).

Voienno-polova terapiia : pidruchnyk / za red. H. V. Osodlo, & A. V. Verba. Kyiv : Chalchynska N. V., 2017, 620 s. ISBN 978-617-7530-12-0 (Ukr).

Voienno-polova khirurgiia : prakt. i navch. posibnyk dlia viiskovykh likariv i likariv systemy okhorony zdorov'ia / za red. Ya. L. Zarutskoho, V. Ya. Biloho. K. : Feniks, 2018, 203-212. Shyfr NNMBU: H-1341(Ukr).

Yakovleva, L. V., Tkacheva, O.V., Butko, Ch.O., & Larianovska, Yu.B. (2013). Eksperymentalne vyvchennia novykh preparativ dlia mistsevoho likuvannia ran : metod. rekomendatsii. Kharkiv : Vyd-vo NFaU, 52 s. (Ukr).

Zhamaly K., Hladyshev V., Lysianska A. (2018). The study of structural-mechanical characteristics of the ointment with aminexil. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science and Practice*, 11, 3(28), 270–275. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144592 (Ukr).

Надійшла до редакції 07.12.2022

Прийнята до друку 06.02.2023

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Тарасенко В.О.** – ідея, концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, статистична обробка даних, участь у написанні статті, редагування;

**Козіко Н.О.** – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, участь у написанні статті;

**Кучмістова О.Ф.** – концепція і дизайн дослідження, статистична обробка даних, редагування;

**Приходько Т.В.** – збір та аналіз літератури, написання тексту, анотації, висновки, резюме;

**Селіванова О.І.** – участь у написанні статті.

**Електронна адреса для листування з авторами:** vika\_tarasenko83@ukr.net

УДК 615.453.6.014.615.323:547.466.22:577.122.387

## **Ірина ДАВИДОВА**

здобувачка третього освітньо-наукового рівня кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (irinapavlovska@gmail.com)

**ORCID:** 0009-00024889-187X

## **Олена РУБАН**

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (Ruban\_elen@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0002-2456-8210

## **Галина СЛІПЧЕНКО**

доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0002-5494-335X

## **Інна КОВАЛЕВСЬКА**

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002 (i.kovalevska@niph.edu.ua)

**ORCID:** 0000-0001-5610-8334

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-100

**Бібліографічний опис статті:** Давидова І., Рубан О., Сліпченко Г., Ковалевська І. (2023). Дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних показників L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії при розробці таблеток сублінгвальних. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ТА ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ L-ТРИПТОФАНУ, ГЛІЦИНУ ТА СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПІВОНІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК СУБЛІНГВАЛЬНИХ**

**Актуальність.** Порушення діяльності ЦНС є досить поширеною проблемою в сучасному світі. Підвищена тривожність, емоційні перенавантаження, хронічний стрес та депресія супроводжують людство сьогодні кожен день. Люди все частіше звертаються до лікарських засобів, щоб впоратися з цими станами. Для подолання проблем, пов'язаних з порушенням діяльності ЦНС, використовують синтетичні препарати та препарати з рослинними екстрактами.

**Мета.** Провести фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів з метою розробки складу та технології твердої лікарської форми – таблеток сублінгвальних для корекції порушень діяльності ЦНС.

**Матеріали та методи.** Активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) досліджували за такими показниками, як кристалографічні показники, фракційний склад, вологосорбційні властивості, текучість, кут природнього укосу, насипна густина до та після усадки, індекс Карра, коефіцієнт Гауснера, спресовуваність.

**Результати.** Кристалографічні дослідження надали змогу передбачити незадовільні показники текучості. За результатами фармакотехнологічних досліджень встановлено, що амінокислоти мають незадовільну текучість, децю кращі показники має півонії екстракт сухий. Досліджувані АФІ мають високі вологосорбційні властивості та потребують введення відповідних допоміжних речовин.

**Висновки.** Результати проведених досліджень дозволяють прогнозувати необхідність проведення процесу гранулювання при отриманні таблеткової маси та додавання допоміжних речовин з групи вологорегуляторів при створенні таблеток сублінгвальних.

**Ключові слова:** фармакотехнологічні, фізико-хімічні дослідження, гліцин, L-триптофан, екстракт півонії, тверда лікарська форма, сублінгвальні таблетки.

**Iryna DAVYDOVA**

PhD student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (irinapavlockaya@gmail.com)

**Olena RUBAN**

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor; head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (Ruban\_elen@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0002-2456-8210

**Halyna SLIPCHENKO**

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), assistant professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (galinaslipchenko@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0002-5494-335X

**Inna KOVALEVSKA**

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002 (i.kovalevska@nuph.edu.ua)

**ORCID:** 0000-0001-5610-8334

**DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-100**

**To cite this article:** Davydova I., Ruban O., Slipchenko H., Kovalevska I. (2023). Doslidzhennya fiziko-himichnih ta farmakotekhnologichnih pokaznikiv L-tryptofanu, glicinu ta suhogo ekstraktu pivoniyi pri rozrobci tabletok sublingvalnih [Research of physicochemical and pharmacotechnological parameters of L-tryptophan, glycine and dry peony extract in the development of sublingual tablets]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy*, 1, 100–106, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-100

## RESEARCH OF PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOTECHNOLOGICAL PARAMETERS OF L-TRYPTOPHAN, GLYCINE AND DRY PEONY EXTRACT IN THE DEVELOPMENT OF SUBLINGUAL TABLETS

**Actuality.** CNS disorders are a fairly common problem in the modern world. Increased anxiety, emotional overload, chronic stress and depression accompany humanity every day. People are increasingly turning to medications to cope with these conditions. Synthetic drugs and drugs with plant extracts are used to overcome the problems associated with CNS disorders.

**Aim.** To carry out physicochemical and pharmacotechnological studies of active pharmaceutical ingredients in order to develop the composition and technology of a solid dosage form - sublingual tablets for the correction of CNS disorders.

**Materials and methods.** The active pharmaceutical ingredients (APIs) were studied for such parameters as crystallographic parameters, fractional composition, moisture absorption properties, fluidity, angle of natural slope, bulk density before and after shrinkage, Carr's index, Gausner's coefficient, compressibility.

**Results.** Crystallographic studies made it possible to predict unsatisfactory fluidity characteristics. According to the results of pharmacotechnological studies, it was found that amino acids have unsatisfactory fluidity, with slightly better performance of peony extract. The studied APIs have high moisture adsorption properties and require the introduction of appropriate excipients.

**Conclusions.** The results of the studies allow us to predict the need for a granulation process in the preparation of tablet mass and the addition of excipients from the group of moisture regulators in the creation of sublingual tablets.

**Key words:** pharmacotechnological, physicochemical studies, glycine, L-tryptophan, peony extract, solid dosage form, sublingual tablets.

**Вступ. Актуальність.** Порушення нервової системи є досить розповсюдженими розладами. Швидше за все, причина такої поширеності полягає в шаленому ритмі сучасного життя людини, у постійній дратівливості і нервозності. Кожна восьма людина у світі має психічні розлади. На тлі пандемії COVID-19 кількість людей, які страждають на тривожні та депресивні розлади, значно зросла. За попередніми оцінками, лише за рік поширеність тривожних і серйозних депресивних розладів збільшилася

на 28% і з кожним роком кількість зростає та набуває розповсюдження і зараз, під час російської агресії. За даними МОЗ України, психологічні наслідки війни, зокрема і посттравматичний стресовий розлад, позначатимуться на психічному стані українців ще, принаймні 7–10 років після закінчення війни.

Існує ряд ефективних методів психологічної допомоги, на додаток до яких, залежно від віку пацієнта та ступеня тяжкості тривожного розладу, призначається медикаментозне лікування. До таких

лікарських засобів можна віднести препарати на основі амінокислот та рослинних екстрактів.

За літературними даними, встановлено, що амінокислоти, такі як гліцин та триптофан, є перспективними АФІ у складі препаратів для корекції станів, пов'язаних з впливом хронічного стресу. Гліцин зменшує психоемоційне напруження, агресивність, конфліктність, підвищує соціальну адаптацію, поліпшує настрій, нормалізує засинання та сон, підвищує розумову працездатність. Триптофан, як попередник серотоніну, виявляє антидепресивну дію, сприяє зняттю тривожного стану, гіперактивності, нав'язливих станів, покращує засинання та нормалізує сон.

Серед лікарських рослин особливу увагу привертає півонія, екстракт якої, за даними літератури, завдяки багатому хімічному складу проявляє седативну, спазмолітичну та протисудомну дію.

**Мета роботи.** Проведення фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень з метою розробки складу та технології виробництва твердої лікарської форми – таблеток сублінгвальних для лікування порушень діяльності ЦНС.

**Матеріали та методи дослідження.** В якості АФІ досліджували: гліцин, L-триптофан, півонії екстракт сухий. Гліцин – кристалічний порошок білого кольору, (Ajinomoto Co., Inc., Японія); L-триптофан – аморфний порошок білого кольору (Stark Pharm, Україна); півонії екстракт сухий – порошок світло-коричневого кольору («Aroma-Zone», France). АФІ досліджували за такими показниками, як кристалографічні характеристики, фракційний склад, вологосорбційні властивості, текучість, кут природнього укусу, насипна густина до усадки, густина після усадки, індекс Карра, коефіцієнт Гауснера, спресовуваність. Вивчення кристалографічних характеристик досліджень проводили за допомогою лабораторного мікроскопа Konus Academy, Італія, з цифровою камерою DL T-Cam PRO 1,3 MP, яка оснащена адаптером Delta Optical FMA037. Оброблені знімки виводили на екран монітора та обробляли за допомогою комп'ютерної програми «DLT-Cam Viewer» (ДФУ 2.0, п. 2.9.37).

Фракційний склад визначали методом ситового аналізу за допомогою набору сит з діаметром отворів 3,0, 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Наважку субстанції поміщали на верхнє сито та струшували весь комплект сит протягом 5 хв, після чого знаходили масу кожної фракції та її процентний вміст (ДФУ 2.0, п. 2.9.12).

Густину порошоків після усадки визначали під час механічного струшування. Визначення зазначених показників проводили на приладі, що складається з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл, струшувального пристрою, який забезпечує

250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти (3 ± 0,2) мм, підставки з тримачем для циліндру. У сухий циліндр поміщали без ущільнення 100,0 г випробовуваного матеріалу, фіксували насипний об'єм до усадки ( $V_0$ ). Закріплювали циліндр на підставці. На одному зразку порошку проводили 10, 500 і 1250 зіскоків циліндра і фіксували об'єми  $V_{10}$ ,  $V_{500}$ ,  $V_{1250}$  з точністю до найближчої позначки. Різниця між  $V_{500}$  і  $V_{1250}$  була менша 2 мл, отже результати  $V_{1250}$ , які отримали були насипним об'ємом після усадки (ДФУ 2.0, п. 2.9.34).

З отриманих даних насипних об'ємів, розраховували індекс Карра та коефіцієнт Гауснера. Використовуючи одержані дані насипних об'ємів, розраховували індекс Карра та коефіцієнт Гауснера за формулами 1 та 2:

$$\text{Індекс Карра} = \frac{100(V_0 - V_f)}{V_0} \quad (1)$$

$$\text{Коефіцієнт Гауснера} = \frac{V_0}{V_f} \quad (2)$$

де  $V_0$  – насипний об'єм до усадки, мл;  $V_f$  – кінцевий об'єм після усадки, мл.

Для висновків використовували шкалу плинності, яка розроблена Р.Л. Карром. Показник стисливості (показник Карра) має такі критерії: 1–10 плинність дуже добра, 11–15 – добра, 16–20 – задовільна, 21–25 – допустима, 26–31 – незадовільна, 32–37 – погана, понад 38 – дуже погана. Коефіцієнт Гауснера: 1,00–1,11 плинність дуже добра, 1,12–1,18 – добра, 1,19–1,25 – задовільна, 1,26–1,34 – допустима, 1,35–1,45 – незадовільна, 1,46–1,59 – погана, понад 1,60 – дуже погана (ДФУ 2.0, п. 2.9.36).

Спресовуваність порошоків визначали шляхом пресування порошку на таблетковому пресі та визначали стійкість отриманих таблеток до роздавлювання (ДФУ 2.0, п. 2.9.8).

Вологосорбційні властивості АФІ встановлювали, відстежуючи динаміку змінення маси наважки (в ексикаторі над насиченими розчинами калію карбонату, натрію хлориду та водою) відповідно 45, 75 та 100%. Встановлення значення вологовмісту АФІ проводили за допомогою вологоміру на основі торсійних вагів типу ВТ 500.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для визначення кристалографічних характеристик АФІ проводили мікроскопічний аналіз у два етапи. На першому етапі визначали властивості сухих речовин, на другому етапі – встановлювали форму та розмір частинок з додаванням оливкової олії (1 : 1), яка утворювала з ними суспензію (рис. 1).



a



b

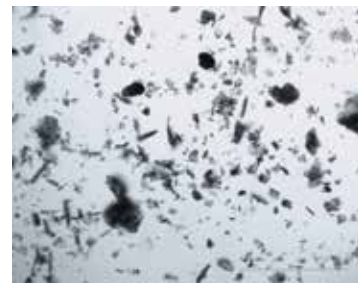
**Рис. 1. Мікроскопія сухого порошку гліцину (a) та суспензії гліцину в олії оливковій (b)**

Результати дослідження (рис. 1) дозволяють зробити висновок, що частинки гліцину є об'ємними, різної форми, мають гладку поверхню з уламками, нерівномірно розподілені у полі зору. За результатами мікроскопічного аналізу було встановлено, що довжина частинок становить від 0,01 до 5,2 мкм, фактор форми (F) знаходиться у межах 0,3–0,97. Отримані дані дозволяють прогнозувати незадовільну текучість порошку гліцину.

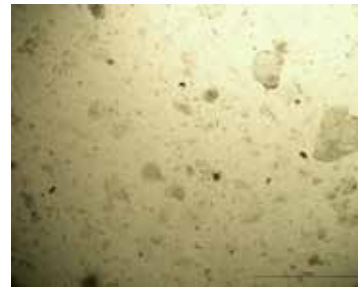
З рис. 2. видно, що субстанція L-триптофану має полідисперсний склад, частинки невизначеної форми, які здатні до агломерації. Частинки нерівномірно розподілені у полі зору та мають лінійні розміри від 0,01 мкм до 5,8 мкм. Фактор форми варіює від 0,4 до 0,86. Отримані дані дозволяють прогнозувати незадовільну плинність порошку L-триптофану та доцільність укрупнення частинок шляхом гранулювання.

Аналіз фотографій субстанції півонії сухого екстракту (рис. 3), вказують на полідисперсний склад порошку з агломератами частинок невизначеної форми, лінійні розміри яких знаходяться у межах 0,1 мкм – 8,0 мкм,  $F = 0,49 - 0,75$ . Додавання олії оливкової дозволило встановити, що агломерати складаються з плоских частинок з нерівномірною поверхнею, здебільшого прямокутної форми, лінійні розміри яких знаходяться у межах 0,1 мкм – 1,0 мкм.

Отже, аналіз даних кристалографічних характеристик дозволяє зробити висновок про доцільність отримання таблеток з попередньою грануляцією.



a

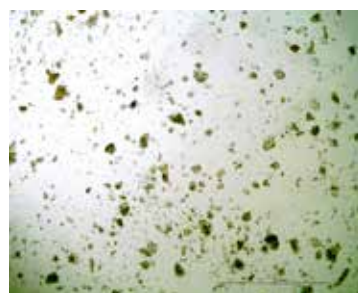


b

**Рис. 2. Мікроскопія порошку триптофану (a) та суспензії триптофану в олії оливковій (b)**



a



b

**Рис. 3. Мікроскопія півонії екстракту сухого (a) та півонії екстракту сухого у олії оливковій (b)**

Тому наступним етапом роботи було визначення впливу етанолу 90%, як перспективного зволожувача при проведенні вологої грануляції, на кристалографічні характеристики АФІ (рис. 4). Розчинність АФІ у воді очищеній не досліджували, у зв'язку з тим, що

за даними літератури, амінокислоти є добре розчинними у воді.

Отримані дані свідчать, що додавання етанолу 90% покращує розподіл частинок усіх трьох субстанцій та знижує можливість утворення агломератів. Лінійний розмір частинок значно не змінювався (гліцин – 0,01–0,50, триптофан – 0,2 мкм – 2,6 мкм, екстракт півонії – 0,2 мкм – 2,4 мкм), що свідчить про часткове крайове змочування субстанцій. Отже, результати визначення поведінки АФІ, які досліджуються, під впливом етанолу 90% дозволяють зробити висновок про доцільність його використання як зволожувача при отриманні грануляту гліцину, L-триптофану та екстракту півонії.

За даними літератури, відомо, що за формою частинки порошоків поділяють на ізодіаметричні та анізодіаметричні. Ізодіаметричні мають гарну плинність, відносно велику насипну масу. Анізодіаметрична форма кристалів зумовлює добру спресовуваність, але суттєво знижує плинність, що важливо у виборі схеми виробництва таблеток. Дослідження показали, що всі частинки АФІ мали переважно ізодіаметричну форму зі схильністю до агломерації, що може свідчити про незадовільну спресовуваність порошоків та необхідність використання методу гра-

нулювання. Для підтвердження, або спростування цього нами були проведені фармакотехнологічні дослідження субстанцій.

Результати визначення фармакотехнологічних показників АФІ наведено у табл. 1.

З отриманих даних (табл. 1) можемо зробити висновки, що L-триптофан та гліцин мають незадовільну текучість, що підтверджується значеннями кута природнього укусу. Сухий екстракт півонії демонструє дещо кращу текучість, яку можна позначити як «задовільну», але під час дослідження спостерігалось підвисання порошку у воронці приладу, яке може бути скореговане використанням допоміжного обладнання або введенням допоміжних речовин. Отримані результати плинності підтверджуються розрахованими значеннями індексу Карра та коефіцієнта Гауснера.

За результатами визначення насипного об'єму після усадки порошоків можемо зробити висновок, що L-триптофан з показником  $0,408 \pm 0,02$  г/мл відноситься до легких порошоків, гліцин з показником  $0,893 \pm 0,03$  г/мл та сухий екстракт півонії з показником  $0,606 \pm 0,04$  г/мл відносяться до середніх порошоків.

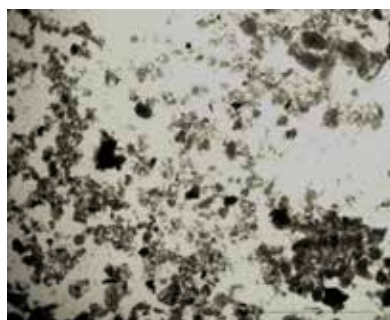
Значення спресовуваності порошоків свідчать про їх незначні когезійні властивості та необхідність використання допоміжних речовин групи зв'язувальних або методу гранулювання.



a



b



c

**Рис. 4. Мікроскопія АФІ в етанолі 90% (1:1):  
а – гліцин, б – триптофан, с – екстракт півонії**



Таблиця 1

Фармакотехнологічні показники активних фармацевтичних інгредієнтів

Властивості	Л-триптофан	Гліцин	Півонії екстракт сухий
Текучість, с/100 г зразка (метод лійки з вібропристроєм)	312 ± 1,2	49,9 ± 0,2	12 ± 0,02
Кут природнього укусу, град.	45 ± 1,02	40 ± 0,08	37 ± 0,01
Насипна густина до усадки, $\frac{m}{V_0}$ , г / мл	0,222 ± 0,02	0,837 ± 0,01	0,513 ± 0,01
Густина після усадки, $\frac{m}{V_{1250}}$ , г / мл	0,408 ± 0,02	0,893 ± 0,03	0,606 ± 0,04
Індекс Карра, %	45,56 ± 0,15	7,5 ± 0,12	15,39 ± 0,11
Коефіцієнт Гауснера	1,84 ± 0,02	1,07 ± 0,01	1,18 ± 0,03
Спресовуваність, Н	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,2	3,2 ± 0,11

Примітка: n = 5, P = 95 %.

Таблиця 2

Фракційний склад АФІ

№ сита	Гліцин		Л-триптофан		Півонії екстракт сухий	
	Г	%	г	%	г	%
3,0	0	0	0	0	0	0
1,0	0	0	0	0	6,9	6,9
0,5	0	0	0	0	2,2	2,2
0,2	0	0	0	0	2,5	2,5
≤ 0,2	100,00	100	100,00	100	88,5	88,5

Наступне дослідження було присвячено вивченню фракційного складу АФІ. Результати наведено у табл. 2.

З табл. 2 бачимо, що гліцин та Л-триптофан мають частинки розміром ≤ 0,2 мм. Порошок півонії екстракту сухого містить незначну кількість фракцій 1,0, 0,5 та 0,2 мм. Абсолютна більшість частинок – 88,5% субстанції повністю просіюється крізь останнє сито, що свідчить, що переважає фракція з розміром ≤ 0,2 мм.

При проведенні фармацевтичної розробки таблетованого лікарського засобу необхідним є визначення гігроскопічності його складових. Тому нами було проведено дослідження вологопоглинання АФІ. Результати досліджень наведено на рис. 5–7.

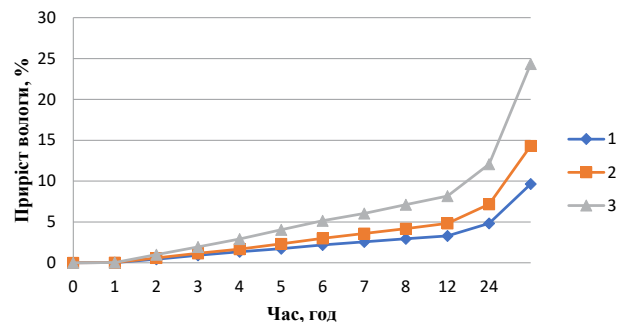


Рис. 6. Вологопоглинання гліцину за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45%; 2 – 75%; 3 – 100%

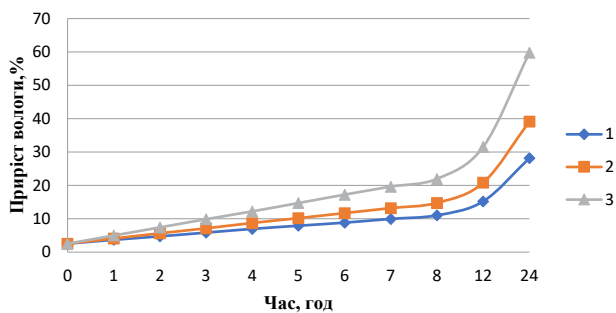


Рис. 5. Вологопоглинання півонії екстракту сухого за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45%; 2 – 75%; 3 – 100%

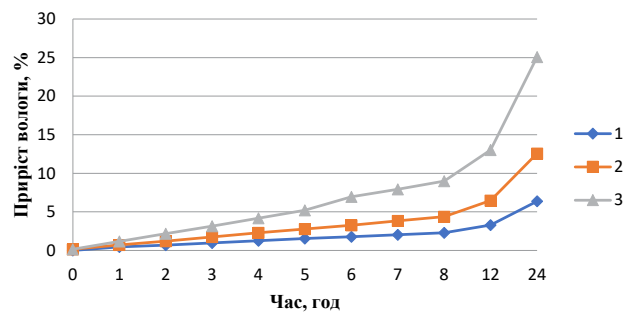


Рис. 7. Вологопоглинання Л-триптофану за умов різної відносної вологості повітря: 1 – 45%; 2 – 75%; 3 – 100%

З рис. 5. бачимо, що приріст вологи півонії екстракту сухого за умови 100% відносної вологості повітря за 24 години складає 60% та відбувається грудкування екстракту. З рис. 6 та 7 можемо зробити висновок, що гліцин та L-триптофан володіють помірним рівнем вологопоглинання – за 24 год. при 100% вологості повітря поглинається 24 та 25% вологи відповідно. Враховуючи отримані дані, необхідно у подальших дослідженнях оцінити доцільність уведення до таблеткової маси вологорегуючих допоміжних речовин.

## Висновки:

1. За результатами кристалографічного аналізу зразків активних фармацевтичних інгредієнтів встановлено, що вони мають переважно ізодіаметричні дрібнодисперсні частинки, схильні до агломерації. Визначено, що додавання спирту етилового 90% до зразків не призводить до їх розчинення та зменшує агломерацію часток. Це може

бути враховано при виборі зволожувача у методі вологої грануляції.

2. Результати дослідження фармакотехнологічних та фізико-хімічних властивостей субстанцій дозволяють стверджувати, що усі речовини є дрібнодисперсними; гліцин та L-триптофан володіють поганою текучістю; гліцин – легкий порошок, L-триптофан – порошок середньої важкості; вони мають слабкі когезійні властивості. Сухий екстракт півонії виявляє задовільні показники текучості, але має дуже низьку спресовуваність. Покращити технологічні властивості АФІ можливо за рахунок отримання грануляту методом вологої грануляції.

3. Дослідження кінетики вологопоглинання свідчать, що найбільш гігроскопічною речовиною є сухий екстракт півонії, який за 24 години досліджу при 100% вологості повітря поглинав до 60% рідини. Отримані результати дозволяють прогнозувати необхідність додавання вологорегуючих речовин до складу таблеток сублінгвальних.

## ЛІТЕРАТУРА

- Ahmad F., Tabassun N., Rasool S. Medicinal uses and phytoconstituents of *Paeonia officinalis*. *Int. Res. J. Pharm.* 2012;3: 85–87.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2–e vyd., 1. (2015). Kharkiv : Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 1128.
- Ghédira, K., Goetz, P. Pivoine *Paeonia officinalis* L. (Paeoniaceae). *Phytothérapie* 13, 328–331 (2015). URL: <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0986-3>.
- Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (станом на 14 травня 2022 р.).
- Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact. Geneva : World Health Organization; 2022.
- Mental health atlas 2020. Geneva : World Health Organization; 2021.
- Moitra M, Santomauro D, Collins PY, Vos T, Whiteford H, Saxena S, et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: a systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003901. doi:10.1371/journal.pmed.1003901.
- Syrovaya A. O., Shapoval L. G., Makarov V. A., Petyunina V. N., Grabovetskaya E. R., Andreeva S. V., Nakonechnaya S. A., Bachinsky R. O., Lukyanova L. V., Kozub S. N., Levashova O. L. Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists: in 2 volumes. Volume 1. Kh. : Generous manor plus, 2014. 228 p.
- Syrovaya A. O., Shapoval L. G., Makarov V. A., Petyunina V. N., Grabovetskaya E. R., Andreeva S. V., Nakonechnaya S. A., Bachinsky R. O., Lukyanova L. V., Kozub S. N., Levashova O. L. Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists: in 2 volumes. Volume 2. Kh. : Generous manor plus, 2015. 268 p.

Надійшла до редакції 04.01.2023

Прийнята до друку 20.02.2023

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Давидова І.О. – збір та аналіз літератури, проведення експериментальних досліджень, анотації, висновки, резюме;

Рубан О.А. – ідея, дизайн дослідження, корекція статті;

Сліпченко Г.Д. – участь у написанні статті;

Ковалевська І.В. – участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: [irinapavlockaya@gmail.com](mailto:irinapavlockaya@gmail.com)

УДК 615.322:582.998.16]:581.4].07

## Світлана МАРЧИШИН

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0001-9628-1350

**Scopus Author ID:** 6507637943

## Ірина ДУЮН

доктор філософії, асистент кафедри клінічної фармації, фармакоterapiї, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (duyun77@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0003-1134-2543

## Ірина ДАХИМ

кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (dakhym@tdmu.edu.ua)

**ORCID:** 0000-0003-3806-626X

**Scopus Author ID:** 57200634800

DOI 10.32782/2522-9680-2023-1-107

**Бібліографічний опис статті:** Марчишин С., Дуюн І., Дахим І. (2023). Анатомічне дослідження сировини *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 107–113, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-107

## АНАТОМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СИРОВИНИ *ACHILLEA COLLINA* J. BECKER EX REICHENB

**Актуальність.** На території України зустрічаються понад 25 видів роду Деревій. Перспективними для подальшого дослідження є види, які мають комплексну біологічну дію, широке розповсюдження та тривалий вегетаційний період. Одним із таких видів є деревій пагорбовий (*Achillea collina* J. Becker ex Reichenb.), який у традиційній медицині застосовується як гемостатичний, гепатопротекторний, антиоксидантний, ранозагоювальний, антимікробний засіб. Офіційним видом роду Деревій в Україні є деревій звичайний (*Achillea millefolium* L.). За характерними зовнішніми ознаками деревій пагорбовий подібний до деревію звичайного і часто ці види заготовляють одночасно.

**Метою роботи** було провести порівняльний аналіз анатомічної будови надземних органів д. звичайного та д. пагорбового та встановлення основних мікроскопічних діагностичних ознак д. пагорбового, які будуть використанні для ідентифікації і створення проєкту методів контролю якості (МКЯ) на досліджувану сировину *A. collina*.

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріалом для дослідження була трава деревію пагорбового. Для мікроскопічного аналізу використали поперечні зрізи стебла та листової пластинки, нижню і верхню епідерму листової пластинки. Для проведення мікроаналізу використали мікроскоп «MICRO med» XS-3330 з відео пристроєм CCD 5,0 mPix, «Біолам» (ЛОМО) з цифровою фотокамерою. Використовували збільшення: 80, 120, 160, 400, 600 та 800 разів. Фотографії обробляли у комп'ютерній програмі «Adobe Photoshop CS3».

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами мікроскопічного аналізу встановлено: клітини верхньої та нижньої епідерми листка паренхімні, з потовченими звивистими оболонками. Продихів багато, тип продихового апарату – аномоцитний. Листок опушений, волоски прості 4-6 клітинні, у яких нижні клітини стискаються, а верхня – дуже видовжена та створює павутинисте опушення. На верхній епідермі багато ефіроолійних залозок. Стебло округле з ледь виступаючими ребрами, опушене багатоклітинними простими волосками. Клітини епідерми стебла паренхімні видовжені або прозенхімні, їх оболонки потовчені. Провідні пучки у стеблі відкриті колатеральні. Серцевина виражена добре, вивпнена клітинами основної паренхіми.

### Висновки

1. За результатами досліджень встановлено характерні спільні анатомічні ознаки деревію пагорбового та деревію звичайного:

- продихи аномоцитного типу, залозисті трихоми наявні на всій поверхні рослини;
- паренхімно-прозенхімна епідерма стебла, для листової пластинки характерний ізолатеральний тип будови.

2. Відмінні анатомічні характеристики деревію пагорбового:

- верхня епідерма з потовченими оболонками, опушення павутинисте;
- у стеблі чітко виражена вивпнена серцевина;
- наявність значної кількості у епідермі листка, епідермі над жилкою листової пластинки, епідермі стебла і головної осі

суцвіття простих багатоклітинних волосків.

3. Отримані дані будуть використані при ідентифікації рослин роду Деревій та при розробці проєкту методів контролю якості (МКЯ) «Деревію пагорбового трава».

**Ключові слова:** анатомічна будова, деревій пагорбовий, трава, ідентифікація.

## **Svitlana MARCHYSHYN**

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor at the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (svitlanafarm@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0001-9628-1350

**Scopus Author ID:** 6507637943

## **Iryna DUYUN**

PhD (Pharmacy), Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical Pharmaceutical University, Matakovskoho Ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (duyun77@ukr.net)

**ORCID:** 0000-0003-1134-2543

## **Iryna DAKHYM**

PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001 (dakhym@tdmu.edu.ua)

**ORCID:** 0000-0003-3806-626X

**Scopus Author ID:** 57200634800

**DOI** 10.32782/2522-9680-2023-1-107

**To cite this article:** Marchyshyn S., Duyun I., Dakhym I. (2023). Anatomichne doslidzhennia syrovyny *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb [Anatomical study of *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb. raw materials]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 107–113, doi: 10.32782/2522-9680-2023-1-107

## **ANATOMICAL STUDY OF *ACHILLEA COLLINA* J. BECKER EX REICHENB. RAW MATERIALS**

**Topicality.** On the territory of Ukraine, there are more than 25 species of the Yarrow genus. Species that have a complex biological effect, a wide distribution and a long vegetation period are promising for further research. One of these species is *Achillea collina* J. Becker ex Reichenb., which is used in traditional medicine as a hemostatic, hepatoprotective, antioxidant, wound-healing and antimicrobial agent. *Achillea millefolium* L. is the official species of the Yarrow genus in Ukraine. According to the characteristic external features, the mountain yarrow is similar to the common yarrow and often these species are harvested at the same time.

**The aim of the work** was to conduct a comparative analysis of the anatomical structure of the above-ground organs of mountain yarrow and common yarrow and establish the main microscopic diagnostic features of mountain yarrow, which will be used for the identification and the creation of a project of Quality Control Methods (QCM) for the studied raw material of *A. collina*.

**Research materials and methods.** The material for the study was mountain yarrow herb. Transverse sections of the stem and leaf blade, lower and upper epidermis of the leaf blade were used for microscopic analysis. For the microanalysis, a microscope "MICRO med" XS-3330 with a video device CCD 5.0 mPix, "Biolam" (LOMO) with a digital camera was used. The following magnifications were used: 80, 120, 160, 400, 600 and 800 times. Photographs were processed in the Adobe Photoshop CS3 computer program.

**Research results and their discussion.** According to the results of the microscopic analysis, it was established: the cells of the upper and lower epidermis of the leaf are parenchymal, with thickened winding membranes. There are many stomata, the type of stomatal apparatus is anomocytic. The leaf is pubescent, the hairs are simple, 4-6 celled, in which the lower cells are compressed, and the upper one is very elongated and creates a cobweb pubescence. There are many essential oil glands on the upper epidermis. The stem is rounded with slightly protruding ribs, pubescent with multicellular simple hairs. The parenchymal stem epidermal cells are elongated or prosenchymal, their membranes are thickened. Vascular bundles in the stem are open collateral. The pith is expressed well, filled with cells of the main parenchyma.

**Conclusions.** 1. Based on the results of the research, similar anatomical features of mountain yarrow and common yarrow were established:

- stomata of the anomocytic type, glandular trichomes are present on the entire surface of the plants;
- parenchyma-prosenchyma epidermis of the stem, the leaf plate is characterized by an isolateral type of structure.

2. Distinguishing anatomical characteristics of mountain yarrow:

- upper epidermis with thickened membranes, cobweb-like pubescence;
- the stem has a clearly expressed filled core;

• the presence of a significant number of simple multicellular hairs in the epidermis of the leaf, in the epidermis above the vein of the leaf blade, in the epidermis of the stem and the main axis of the inflorescence.

3. The obtained data will be used in the identification of plants of the Yarrow genus and in the development of the project of Quality Control Methods (QCM) "Mountain Yarrow Herb".

**Key words:** anatomical structure, mountain yarrow, herb, identification.

**Вступ. Актуальність.** Рослини роду Деревій здавна використовуються у традиційній (народній) та доказовій медицині. На території України зустрічаються понад 25 видів даного роду (Доброчаева, 1987). Перспективними для подальшого дослідження є види, які мають комплексну біологічну дію, широке розповсюдження та тривалий вегетаційний період. Одним із таких видів є деревій пагорбовий (*Achillea collina* J. Becker ex Reichenb.) – унікальна за вмістом біологічно активних речовин та фармакологічною дією лікарська рослина (Ковальова А. М., 2007; Karabay-Yavasoglu N. U., 2007; Корнільєв Г. В., 2011; Jokic N., 2017; Дуюн І. Ф., 2019). Деревій пагорбовий у традиційній медицині застосовується як гемостатичний, гепатопротекторний, антиоксидантний, ранозагоювальний, антимікробний засіб (Karabay-Yavasoglu N. U., 2007; Дуюн І. Ф., 2014; Jokic N., 2017). Офіційним видом роду Деревій в Україні є деревій звичайний (*Achillea millefolium* L.) [ДФУ, 2014]. За характерними зовнішніми ознаками деревій пагорбовий подібний до деревію звичайного і часто ці види заготовляють одночасно (Кисличенко В. С., 2015).

Деревій пагорбовий – це багаторічна трав'яниста рослина з повзучим горизонтальним, голим або рідко опушеним, з довгими підземними пагонами (столонами), кореневищем. Стебла прямостоячі або ледь від основи висхідні, 25–60 см заввишки, прості або розгалужені, одиночні або нечисленні, тонкоборозенчасті, сірувато опушені, біля основи часто червонуваті. Довжина листків до 11 см, ширина – 0,5–1(2) мм. Листки двічі перисторозсічені, довгасто-ланцетні, з цілокраїм стрижнем, часточки їх яйцеподібні, верхівкові – трикутні або трикутно-ланцетні, з хрящуватим вістрям, уздовж складені і щільно притиснуті один до одного. Прикореневі та нижні стеблові листя черешкові. Пластинки їх подовжені або вузько-ланцетні; середні та верхні – сидячі, лінійні або вузьколанцетні; середні та верхні – сидячі, лінійні або продовгуватолінійні, біля основи з вушками, іноді зі скороченими гілочками із листками. Всі листки тричіперисторозсічені, з обох сторін точкові, ямчасті, сірувато-зелені від опушення.

Під час заготівлі лікарської рослинної сировини (ЛРС) особливу увагу приділяють її ідентифікації. Однією із складових ідентифікації є дослідження комплексу анатомічних діагностичних ознак та їх тотожності відповідним монографіям Державної фармакопеї України (ДФУ, 2014).

Аналіз даних наукової літератури свідчить про відсутність систематизованих відомостей про анатомічну будову різних, зокрема надземних, органів не-

офіційної лікарської рослини деревію пагорбового, зібраних у період вегетації (Сербин А. Г., 2006).

**Мета дослідження.** Метою даної роботи був порівняльний аналіз анатомічної будови надземних органів д. звичайного і д. пагорбового та встановлення основних мікроскопічних діагностичних ознак д. пагорбового, які будуть використані для ідентифікації і створення проєкту методів контролю якості (МКЯ) на досліджувану сировину *A. collina*.

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріалом для дослідження була трава деревію пагорбового. Для мікроскопічного аналізу використали поперечні зрізи стебла та листової пластинки, нижню і верхню епідерму листової пластинки. Траву деревію пагорбового заготовляли впродовж фенологічної фази (червень-жовтень 2017–2019 рр.) у Запорізькій та Дніпропетровській областях. Для експериментальних досліджень використовували фіксовану у суміші етанол 96 % – гліцерин – вода (у співвідношенні 1:1:1) траву деревію пагорбового. Діагностичне мікроскопічне дослідження проводили за загальноприйнятими методиками (ДФУ, 2015; Grytsyk A. R., 2016). Анатомічну будову розглядали під мікроскопом «MICRO med» XS-3330 з відео пристроєм CCD 5,0 mPix, «Біолам» (ЛОМО) з цифровою фотокамерою. Використовували збільшення: 80, 120, 160, 400, 600 та 800 разів. Фотографії обробляли у комп'ютерній програмі «Adobe Photoshop CS3».

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи отримані результати мікроскопічного аналізу, можна зазначити, що у досліджуваній сировині були визначені усі діагностичні ознаки анатомічної будови, регламентовані ДФУ для д. звичайного (табл. 1). Використовуючи хлоралгідратний розчин, досліджували верхню і нижню епідерму листової пластинки, її фрагменти, ефіроолійні залозки, покривні волоски, фрагменти епідерми стебла, несправжньоязичкової квітки.

Клітини верхньої (рис. 1) та нижньої епідерми (рис. 2) листка паренхімні, з потовщеними звивистими оболонками. Продихів багато (рис. 3, 4), тип продихового апарату – аномоцитний (рис. 1.1).

Опушення верхньої епідерми рідке (рис. 3), нижньої – середнє (рис. 4) та представлене простими 4–6 клітинними волосками (рис. 3.2; 4.1), у яких нижні клітини стискаються, а верхня – дуже видовжена та створює павутинчасте опушення (рис. 5). На верхній епідермі часто розташовані ефіроолійні залозки, які утворені 8 клітинами, що розташовані у два ряди та чотири яруси (діагностична ознака родини айстрові) (рис. 6).

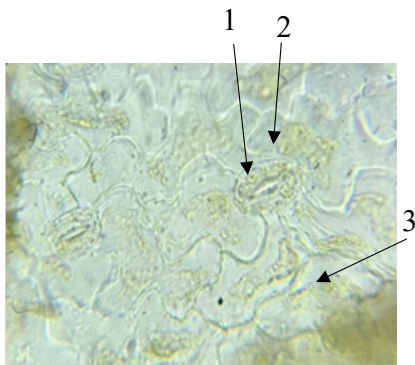


Рис. 1. Фрагмент верхньої епідерми листка:  
1 – продих, 2 – біляпродихова клітина,  
3 – базисна клітина епідерми



Рис. 2. Фрагмент нижньої епідерми листка:  
1 – базисна клітина епідерми

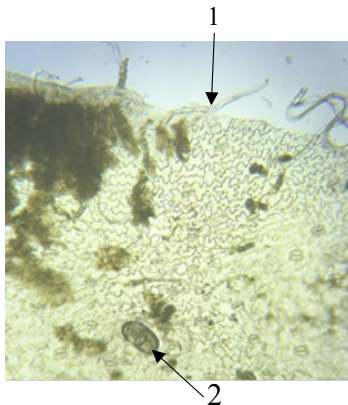


Рис. 3. Фрагмент опушення верхньої епідерми листка: 1 – простий багатоклітинний волосок, 2 – ефіроолійна залозка

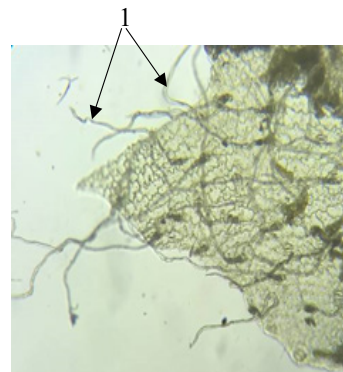


Рис. 4. Фрагмент опушення нижньої епідерми листка: 1 – прості багатоклітинні волоски

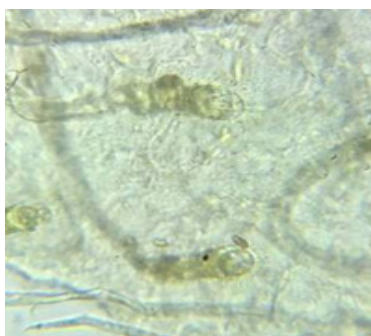


Рис. 5. Фрагмент епідерми листка з простими волосками

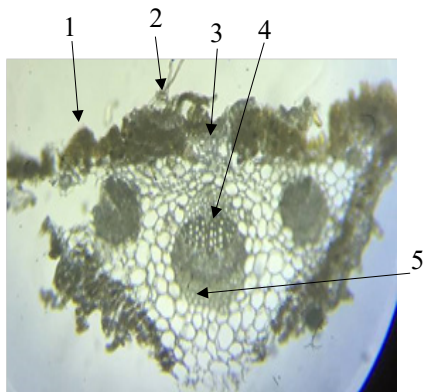


Рис. 6. Ефіроолійна залозка на верхній епідермі листка

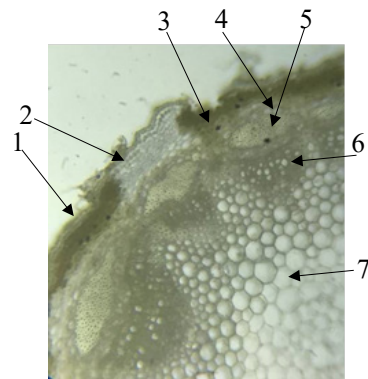
Центральна жилка листкової пластинки на поперечному зрізі трикутної форми та представлена трьома провідними пучками (рис. 7.4). Клітини епідерми над жилкою видовжені паренхімні, їх оболонки потовщені, прямостінні, з прямими порами. В епідермі

над жилкою продихи зустрічаються рідко. Опушення середнє та представлене простими багатоклітинними волосками (рис. 7.2).

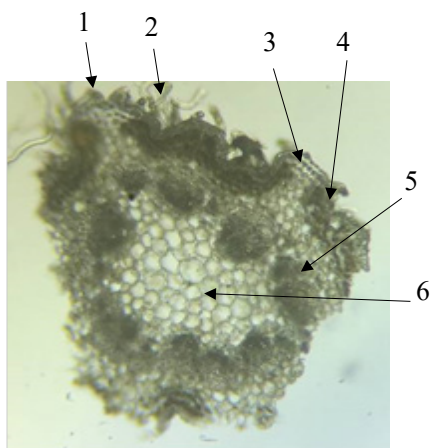
Під епідермою жилки у ребрах міститься один-два шари пластинчасто-кутової коленхіми (рис. 7.3).



**Рис. 7.** Центральна жилка листка на поперечному зрізі: 1 – епідерма, 2 – простий багатоклітинний волосок, 3 – пластинчасто-кутова коленхіма, 4 – провідний пучок, 5 – склеренхімна обкладка пучка зі сторони флоєми



**Рис. 8.** Фрагмент стебла на поперечному зрізі: 1 – епідерма, 2 – пластинчасто-кутова коленхіма, 3 – хлоренхіма, 4 – ендодерма, 5 – склеренхімна обкладка пучка, 6 – відкритий колатеральний провідний пучок, 7 – виповнена серцевина



**Рис. 9.** Вісь суцвіття на поперечному зрізі: 1 – епідерма, 2 – простий багатоклітинний волосок, 3 – пластинчасто-кутова коленхіма, 4 – хлоренхіма, 5 – відкритий колатеральний провідний пучок, 6 – виповнена серцевина



**Рис. 10.** Фрагмент віночка несправжньоязичкової квітки з ефіроолійними залозками

Провідні пучки колатеральні, закриті, зі сторони флоєми оточені склеренхімною обкладкою (рис. 7.5).

Стебло округле з ледь виступаючими ребрами (рис. 8). Клітини епідерми стебла паренхімні видовжені або прозенхімні, їх оболонки потовщені, прямостінні, пронизані прямими порами (рис. 8.1). Опушення середнє, представлене багатоклітинними простими волосками. Під епідермою у ребрах стебла знаходиться багатощарова пластинчасто-кутова коленхіма (рис. 8.2), а між ними 1-3 шари хлоренхіми (рис. 8.3). Провідні пучки у стеблі відкриті

колатеральні (рис. 8.6). Серцевина виражена добре (рис. 8.7), виповнена клітинами основної паренхіми.

Головна вісь суцвіття на поперечному зрізі – овальна, ребриста (рис. 9). Клітини епідерми осі паренхімні, чотирикутні, з прямими оболонками. Провідні пучки відкриті колатеральні (рис. 9.5). Під епідермою знаходиться багатощарова пластинчасто-кутова коленхіма (рис. 9.3). Продихів багато, тип продихового апарату – аномоцитний. Опушення середнє та представлене простими багатоклітинними волосками, які зустрічаються і на епідермі листкової пластинки (рис. 9.2).

Клітини епідерми віночка несправжньоязичкової квіт-ки деревію пагорбового паренхімні 4–5-кутні, з незначно потовщеними оболонками (рис. 10). Опушення відсутнє. На віночку несправжньоязичкової квіт-ки у великій кіль-кості наявні ефіроолійні залозки, які складаються з 8 клі-тин, що розташовані у два ряди та чотири яруси.

Клітини епідерми обгортки кошика паренхімні або видовжено-паренхімні, з потовщеними оболон-ками (рис. 11.2) та поздовжньо-зморшкуватою кути-кулою (рис. 11.4). Продихів багато, тип продихового апарату – аномоцитний (рис. 11.1, 11.3).

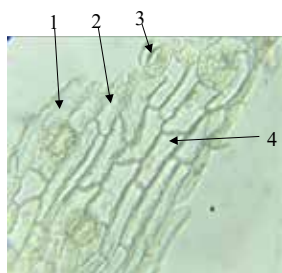


Рис. 11. Фрагмент епідерми листочка обгортки кошика: 1 – біляпродихова клітина, 2 – базисна клітина епідерми, 3 – продих, 4 – поздовжньо-зморшкувата кутикула

## Висновки:

1. За результатами досліджень встановлено характерні спільні анатомічні ознаки деревію пагорбового та деревію звичайного:

- продихи аномоцитного типу, залозисті трихоми наявні на всій поверхні рослини;
- паренхімно-прозенхімна епідерма стебла, для листової пластини характерний ізолате-ральний тип будови.

2. Відмінні анатомічні характеристики дере-вію пагорбового:

- верхня епідерма з потовщеними оболонка-ми, опушення павутинисте;
- у стеблі чітко виражена виповнена серцевина;
- наявність значної кількості у епідермі лист-ка, епідермі над жилкою листової пластинки, епідермі стебла і головної осі суцвіття простих ба-гатоклітинних волосків.

3. Отримані дані будуть використані при іден-тифікації рослин роду Деревій та при розробці проекту методів контролю якості (МКЯ) «Дере-вію пагорбового трава».

Таблиця 1

Порівняльна характеристика анатомічних діагностичних ознак деревію пагорбового та деревію звичайного

Мікроскопічні ознаки трави	Деревій пагорбовий <i>Achillea collina J. Becker ex Reichenb.</i>	Деревій звичайний <i>Achillea millefolium L.</i>
Листок	На верхній епідермі ефіроолійні залозки, продиховий апарат аномоцитного типу, клітини епідерми з потовщеними звивистими оболонками	Тонка смугаста кутикула, продиховий апарат аномоцитного типу, клітини епідерми зі звивистими нерівномірно потовщеними оболонками
Жилка	Трикутної форми, три провідні пучки	Вздовж жилок кристалічні включення кальцію оксалату
Ефіроолійні залозки	На верхній епідермі розташовані залозки, які утворені 8 клітинами, що розташовані у два ряди та чотири яруси	Рідкі залозки з короткою ніжкою та голівкою із 2 рядів по 3-5 клітин, оточені пухиреподібною кутикулою
Волоски	Прості 4-6 клітинні, у яких нижні клітини стискаються, а верхня – дуже видовжена та створює павутинисте опушення	Однорядні, цілі або фрагментовані із 4-6 дрібних, більш або менш ізодіаметричних клітин біля основи та товстостінної звивистої кінцевої клітини
Стебло	Округле з ледь виступаючими ребрами, опушення середнє, багатоклітинні прості волоски, пучки відкриті, колатеральні, добре виражена серцевина	Гладенька кутикула, продиховий апарат аномоцитного типу
Віночок несправжньоязичкової квіт-ки	Клітини епідерми паренхімні 4-5-кутні, з незначно потовщеними оболонками	Сосочкоподібні клітини епідерми

## ЛІТЕРАТУРА

- Duyun IF, Mazulin OV, Smoilovska GP, Oproshanska TV, Mazulin GV. The study of the polyphenolic compounds accumulation in *Achillea collina J. Becker ex Reichb.* *Herbs.* 2019. 1: 76-80.
- Grytsyk AR, Neiko OV, Melnyk MV. Morphological-anatomical study of *Achillea L.* species in western region of Ukraine. *Pharma Innovation.* 2016;5(1): 71-3. DOI: 10.21448/ijsm.240706
- Jokic N, Topalic-Trivunovic L, Rodic-Grabovac B. Flavonoidna jedinjenja biliaka roda *Achillea L.* i njihova bioloska aktivnost. *Glasnik hemicara, tehnologa Republike Srpske.* 2017;9(13): 21-9. DOI:10.7251/GHTE1713021J



Karabay-Yavasoglu NU, Karamenderes C, Baykan S, Apaydin S. Antinociceptive and anti-inflammatory activities and acute toxicity of *Achillea nobilis* subsp. *neilreichii* extract in mice and rats. *Pharmaceutical Biology*. 2007;45(2): 162-8.

Korniliev HV, Paliy AYe, Rabotiahov VD, Vynohradov BO. [Vmist letkykh rehovyn u vodno-etanolnykh ekstraktakh *Achillea millefolium* L. ta *Achillea collina* J. Becker ex Rchb] Content of volatile substances in aqueous-ethanolic extracts of *Achillea millefolium* L. And *Achillea collina* J. Becker ex Rchb. *Biologichni studii / Studia Biologica*. 2011;5(3): 103-8 (Ukr)

Kovalova AM, Komisarenko AM, Kyslychenko OA, Komisarenko SM. [Khromato-spektrychnne doslidzhennia terpenoidiv efirnoi olii *Achillea collina* Beck] Chromatographic-spectrometric study of terpenoids of the essential oil of *Achillea collina* Beck. *Fitoterapiia. Chasopys*. 2007;4: 69-71 (Ukr)

Prokudin YN. (Ed.). [Opredelitel vysshikh rastenyi Ukrainy] Identification key to higher plants of Ukraine. Kyiv: Naukova Dumka: 1987 (Ru).

Kyslychenko, V.S., Zhuravel, I.O., Marchyshyn, S.M., Minarchenko, V.M., & Khvorost, O.P. (2015). *Farmakohnoziia: bazovyi pidruchnyk dlia studentiv vyshchykh navchalnykh zakladiv (farnats. fakultetiv). IV rivnia akredytatsii [Pharmacognosy: basic textbook for students of high pharmacy schools (pharmaceutical faculties). IV level of accreditation*. Kyslychenko, V.S. (Ed.). Kharkiv: NPhU: Zoloti Storinky (Ukr)

Serbin AG., Kartmazova LS, Rudenko VP, Gontovaya TN. [Atlas po anatomii rastenyi (rastitel'naya kletka, tkani, organy)] Atlas of Plant Anatomy. Kharkov: Kolorit; 2006. (Ru).

The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 3. [Derzhavna Farmakopeia Ukrainy] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. 2nd ed.; 2014. (Ukr).

The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1. [Derzhavna Farmakopeia Ukrainy] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. 2nd ed.; 2015. (Ukr).

Надійшла до редакції 01.02.2023

Прийнято до друку 20.02.2023

**Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.**

**Внесок авторів:**

**Дююн І.Ф.** – збір та аналіз літератури, експеримент, участь у написанні статті;

**Марчишин С.М.** – ідея, дизайн дослідження, корекція статті;

**Дахим І.С.** – висновки, резюме.

**Електронна адреса для листування з авторами:** [svitlanafarm@ukr.net](mailto:svitlanafarm@ukr.net)



**Taurida National University named after V.I. Vernadsky, Kyiv**  
**National Scientific Medical Library of the Ministry of Health of Ukraine**  
**DVEI “Lviv National Medical University” named after Daniil Galitsky,**  
**Department of Rehabilitation and Alternative Methods of Treatment**  
**LLC “Dnipro Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine”, Dnipro**  
**Polytechnic University named after Igor Sikorsky,**  
**Faculty of Biomedical Engineering, Department of Biosafety and Human Health, Kyiv**  
**National Ecological and Naturalistic Center for Students of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv**  
**NGO “Association of Specialists in Traditional and Alternative Medicine of Ukraine”**  
**Department of Fundamental Problems of Medicine of the Academy of Sciences of the Higher School of Ukraine**  
**Klaipeda University, Lithuania**  
**Grand Hotel Sava\*\*\*\*Zagreb\*\*\*\*, Rogaška, Slatina, Slovenia**  
**Company “ROI SANITATEMAQUA” Ukraine – Slovenia**  
**European Medical Association, Belgium**  
**World Society of Medical Qigong, China, Beijing**  
**Emergencies Social Psychological Research Intervention, Italy**  
**LLC “Zolotaya Niva”, sanatorium “Zolotaya Niva” town Sergeevka,**  
**Belgorod-Dnistrovsky district, Odessa region**  
**“Lysova Pysnya” sanatorium, town Hayivka, Kovel district, Volin region**  
**LLC “Academy of Natural and Complementary Medicine”, Kyiv**  
**KYIV–2023**  
**INFORMATION LETTER**

**Scientific and practical conference with international participation, involving young scientists, students, dedicated to the 160th anniversary of the birth of Academician V.I. Vernadsky:**

**“THE PLACE AND ROLE OF MAN IN NATURE” ACCORDING TO V.I. VERNADSKY**  
**(here in after referred to as the – Conference)**

**Dear Colleagues!**

The Organizing Committee of the Scientific and Practical Conference, guided by the slogan “Healthy Motherland – Healthy Country”, has the honor to invite you to participate in the work of a scientific event dedicated to the 160th anniversary of the birth of Academician V.I. Vernadsky, namely: the problems of the present – “Health” I and a healthy lifestyle: from a plant to a person. The conference is included in the “Register of congresses, congresses, symposiums, scientific and practical conferences, scientific seminars and plenums that will be held in 2023 by the Ministry of Education and Science of Ukraine” (Certificate of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.02.2023, No. 137).

The conference will be held offline/online on May 30, 2023 from 10.00 to 18.00 at the National Scientific Medical Library of the Ministry of Health of Ukraine at the address Kiev, st. Leo Tolstoy, 7, (metro station Leo Tolstoy square), Conference hall.

The purpose of the Conference is the relevance of the teachings of Academician V.I. Vernadsky to Ukraine and the world, as a single holistic medical direction, as well as individual methods and practices in the context of human health, a healthy lifestyle in a period of socio-economic and environmental upheavals as the basis of the teachings according to V.I. Vernadsky about the noosphere that make up health.

## THEMATIC AREAS OF THE CONFERENCE – “MODERN DEVELOPMENT OF V.I. VERNADSKY’S IDEAS ON THE PLACE AND ROLE OF MAN IN NATURE”:

1. Topical issues of the teachings of Academician V.I. Vernadsky and a look at the current state of development of classical and complementary / alternative medicine in Ukraine and in the world in accordance with the main directions outlined in the WHO Strategy for Traditional Medicine for 2014–2023 lifestyle.
2. Conceptual issues of complementary/alternative medicine in Ukraine and the world in the context of state policy to ensure and implement a healthy lifestyle.
3. Academician V.I. Vernadsky about medical, biological and social aspects of health: The doctrine of the noosphere that makes up health:
  - 3.1. “Healthy Family – Healthy Country”.
  - 3.2. “Health and a healthy lifestyle: from plants to humans”.
4. Physical therapy, occupational therapy in Ukraine and in the world, legal and legal aspects.
  - 4.1. Standards for teaching bachelors and masters and standards for the provision of medical practice, medical services for physical and medical rehabilitation and physical therapy, occupational therapy.
  - 4.2 Biosafety and human health.
  - 4.3. Ecology and biosafety of the health of future generations in the context of socio-economic and biological shocks.
5. Scientific and methodological substantiation of the use of CMA methods in complex, preventive therapy and medical, physical therapy, occupational therapy and rehabilitation of patients of different ages against the background of comorbid diseases with the introduction of standards and principles of evidence-based medicine.
6. Problems of standards and criteria for the quality education of future specialists. Integration and educational and methodological support of CMA methods in the educational process.
7. NATO: a look at the application of complementary medicine methods in the rehabilitation and restoration of the health of combatants. Socio-economic feasibility of the effectiveness of the application of CMA methods in the context of global problems both in Ukraine and in the world.
8. Mental and physical health: problematic issues. Complementary/alternative screening methods for diagnosing and correcting health.
  - 8.1. Methods of psychological, social, professional rehabilitation and their impact on the restoration of human health.
9. Astropsychology.
10. Natural, natural ways of healing. Phytotherapy and pharmacognosy: teaching experience in the specialties “Medicine”, “Dentistry” and “Pharmacy”, “Physical therapy, occupational therapy”.
  - 10.1. Herbal health practices: from folk recipes to science-based, registered herbal remedies. Phyto – extempore.
  - 10.2. Nutraceuticals and parapharmaceuticals.
11. Homeopathy: experience in teaching and application in medicine and physical therapy, occupational therapy, medical rehabilitation.
  - 11.1. Homeopathy and pharmacology – two “sides of the same coin” of health and treatment.
12. Osteopathy, manual therapy: experience in teaching and application in medicine, physical therapy, occupational therapy, rehabilitation
13. Ayurveda and Tibetan medicine: features, realities and prospects in Ukraine and the world.
14. Chinese traditional medicine: realities and prospects in Ukraine and the world.
15. Iridology: express and screening diagnostics in doctor’s practice.
16. Aromatherapy and phytoergonomics.
17. Information medicine: experience in teaching and application in medicine, physical therapy, occupational therapy. Realities and prospects.
18. Information hygiene in the modern world. “Information diseases of today”.
19. Electropuncture and informational diagnostics: experience in teaching and implementing as a screening method for diagnosing and monitoring the effectiveness of treatment and physical health.
20. Healing: regulatory and legal aspects of settlement in Ukraine and the world.
21. Issues of deontology and drug ethics in the field of KMA. Culture of communication and healing: “The word heals, the word heals”.
22. Therapeutic physical culture as a therapeutic and prophylactic method of recovery.
23. SPA – procedures as a method of rehabilitation and recovery.

23. Topical issues and prospects of public organizations-associations.

23.1. NGO “Association of Specialists of Traditional and Alternative Medicine of Ukraine”: history of formation and prospects.

24. Present and future realities of young scientists. Formation of the future scientific elite.

25. Bioethics in scientific research, medical practice, physical and medical rehabilitation.

26. Phytotherapy. Journal” is a movement from the scientific and practical publication of Ukraine (category “B”) on biological, medical, pharmaceutical sciences and physical therapy, occupational therapy to the scientific and metric international publication included in the SCOPUS database.

**“THE PLACE AND ROLE OF MAN IN NATURE” ACCORDING TO ACADEMICIAN  
V.I. VERNADSKY – MODERN DEVELOPMENT AND CURRENT COMPONENTS.  
HEALTHY LIFESTYLES: COMPLEMENTARY/ALTERNATIVE MEDICINE METHODS  
TO BE DISCUSSED AT THE CONFERENCE:**

- Aromatherapy. Phytotherapy.
- Nutraceuticals, parapharmaceuticals.
- Apitherapy, hirudotherapy. Animal Therapy
- Ayurveda, traditional systems of detoxification and nutrition.
- Information medicine. bioresonance therapy.
- Homeopathy.
- Massage, manual therapy, osteopathy, cranio-sacral therapy, occupational therapy.
- Acupuncture, reflexology, su-jok therapy.
- Electropuncture diagnostics.
- Traditional Chinese medicine, qigong therapy.
- Psychological support and health adjustment.
- Economic social and environmental biological factors as a component of the basis of health.
- SPA procedures.

**Forms of participation in the Conference offline/online:**

- Oral presentation with the possibility of presentation in PowerPoint
- Press conference
- Round table
- Presentation of the company
- Participant
- Master Class
- Seminar
- Publication of abstracts, articles
- absentee participation
- Online participation of participants from near and far abroad countries, as well as participants from Ukrainian cities.

**Publication conditions:**

The materials of the Conference will be published in the professional scientific and practical journal “Phytotherapy. Journal” in accordance with the requirements and recommendations for scientific articles.

Abstracts (up to 1 page) and articles (up to 10 pages with references, abstracts and keywords in Ukrainian, English) are given according to the following structure: UDC, title of the work (in capital letters), initials and surnames of authors, scientific title, scientific degree (master, graduate student, doctoral student, practitioner, healer); full name of the institution (place of work, training); sections of abstracts and articles: relevance, purpose of the work, materials and research methods, research results and their discussion, conclusions about the feasibility of practical use of the experience gained, prospects for further research. References to literary sources for the article are required. Materials that violate the principles of ethics and do not meet the above requirements will not be published.

## Payment

1. The cost of publishing abstracts for participants (individuals) from Ukraine is 350 UAH, students – 150 UAH. for 1800 characters (one page).

2. Registration fee for participants from Ukraine – 550 UAH, students – 150 UAH.

3. An agreement is concluded with a legal entity for participation in a scientific event, which specifies the form of participation and payment.

3. Payment for participation in the Conference (registration fee) and publication of abstracts or articles should be made by money transfer to the current account until May 15, 2023:

<b>Payment receiver:</b>	NGO “Association of Specialists in Traditional and Alternative Medicine of Ukraine”
<b>Address:</b>	Kyiv tel.: +38(050) 353-03-26
<b>Requisites:</b>	p/p IBAN – UA 73380805000000026001591851 in JSC “RAIFFEISEN BANK AVAL”, Kiev, MFO 380805
<b>Identification code:</b>	33443640

## Timing

The participant’s questionnaire, abstracts, receipt of payment of the cost of publication must be sent before May 19, 2023 to the e-mail: phitotherapy.chasopys@gmail.com

### Conference Venue:

**Kiev, st. Leo Tolstoy, 7,  
National Scientific Medical Library of the Ministry of Health of Ukraine,  
metro station “Lva Tolstoy Square, 7”**

### Official languages of the Conference:

Ukrainian, English.

### Regulations:

report:

- oral – up to 15 minutes.
- poster presentation – 15 min.
- presentation of the company, discussion – up to 7 minutes.
- seminar – up to 25 min.
- master class – up to 25 min.
- problematic lecture – up to 20 min.

**MATERIALS OF THE CONFERENCE (abstracts) AND CERTIFICATES** with an indication of the number of points that will, after the end of the Conference, be sent by mail in the online participation form to the address stated in the participant’s questionnaire.

### Regulations for holding the Conference offline/online:

May 30, 2022:

09:45-09:55 – Registration of Conference participants offline/online.

10:00-10:25 – Press conference, round table.

10:30-12:55 – I Plenary session.

13:00-13:25 – Break, coffee.

13:30-15:00 – Breakout sessions.

15:05-15:15 – Break.

15:20-17:30 – Breakout sessions.

17:30-17:55 – discussions, adoption of a resolution, presentation of participant certificates, certificates and awards.

18:00 – Closing of the Conference.

Within the framework of the Conference on May 30, 2023, from 10:00-16:15, MASTER CLASSES and thematic SEMINARS will be held on various methods and areas of the KMA.

# Наукові зібрання

---

The topics of master classes, seminars for participation will be presented in the program, according to the application that you indicate in the questionnaire.

Contact phone numbers:

All-University Department of Physical Education, Sports and Human Health:

+380950524124 Kravchenko Anna Vitalievna.

+380976960071; +380634518485 Demidova Elena Akimovna (VOO).

+380933798182 Zelenyuk Oksana Vladimirovna.

+38 050 3530326; +380984287216 Garnik Tatyana Petrovna.

Accommodation and hotel booking:

+38(044) 430 02 60; +38 0964812183 Katsurak Maria Ivanovna.

## Questionnaire for the Conference participant May 30, 2023

Surname \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Surname \_\_\_\_\_

Science degree \_\_\_\_\_

Academic title \_\_\_\_\_

Job title \_\_\_\_\_

Name of organization/institution \_\_\_\_\_

(place of work, training) \_\_\_\_\_

Topic of the report, master class, seminar, theses, article (underline) \_\_\_\_\_

co-authors \_\_\_\_\_

Email \_\_\_\_\_

Postal address: city (with postal code) or New mail No. \_\_\_\_\_

Contact number: \_\_\_\_\_

Form of participation in the conference:

– oral report

– company stand presentation

– listener

– Master Class

– absentee participation

– publication

– seminar

– poster presentation

– online

Technical means of presentation

– multimedia projector

Date “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2023 \_\_\_\_\_ signature

Please send the completed questionnaire to e-mail: [phitotherapy.chasopys@gmail.com](mailto:phitotherapy.chasopys@gmail.com)

Information about events on the website [www.uanm.org.ua](http://www.uanm.org.ua)

<http://www.tnu.edu.ua/>

<http://medinstitut.dp.ua/>

**Organizing Committee**



Таврійський національний університет імені В.І. Вернадського, м. Київ  
Національна наукова медична бібліотека МОЗ України  
ДВНЗ «Львівський національний медичний університет» імені Данила Галицького,  
Кафедра реабілітації і нетрадиційних методів лікування  
ТОВ «Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини», м. Дніпро  
Київський політехнічний університет імені Ігоря Сікорського,  
Факультет біомедичної інженерії, Кафедра біобезпеки і здоров'я людини  
Національний еколого – натуралістичний центр учнівської молоді МОН України  
ВГО «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України»  
Відділення фундаментальних проблем медицини Академії наук вищої школи України  
Клайпедський університет, Литва  
Grand Hotel Sava\*\*\*\*Zagreb\*\*\*\*, Рогашка, Слатина, Словенія  
Компанія «ROI SANITATEM AQUA» Україна–Словенія  
Європейська Медична Асоціація, Бельгія  
Асоціація експертів з психології надзвичайних ситуацій в Італії і за кордоном, Італія  
Всесвітнє товариство Медичного Цигун, Китай, Пекін  
ТОВ «Золота Нива», санаторій «Золота Нива» смт. Сергіївка,  
Білгород-Дністровський район, Одеська область  
«Лісова пісня» Волинський обласний санаторій, Ковельський район  
ТОВ «Академія натуральної і комплементарної медицини», м. Київ

**КИЇВ-2023  
ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ**

**Науково-практична конференція з міжнародною участю, залученням молодих вчених, студентів,  
яка приурочена 160-річчю від дня народження академіка В.І. Вернадського:**

**«МІСЦЕ І РОЛЬ ЛЮДИНИ У ПРИРОДІ » ЗА В.І. ВЕРНАДСЬКИМ  
(далі – Конференція)**

**Шановні колеги!**

Оргкомітет науково-практичної Конференції, керуючись гаслом «Здорова Родина –Здорова Країна», має честь запросити Вас до участі у роботі наукового заходу, який присвячено 160-річчю від дня народження академіка В.І. Вернадського, а саме: проблемам сьогодення – «Здоров'я і здоровий спосіб життя: від рослини до людини». Конференцію внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів, які проводитимуться у 2023 році МОН України» (Посвідчення МОН України від 02.02.2023г., № 137).

Конференція буде проведена офлайн/онлайн 30 травня 2023 року з 10.00 до 18.00 год. у Національній науковій медичній бібліотеці України: м. Київ, вул. Л. Толстого, 7 (ст. метро «Площа Льва Толстого») Конференційна зала.

Мета Конференції – актуальність вчення академіка В.І. Вернадського про «Роль і місце людини у природі», обговорення сучасного стану навчально-методичного і клінічного забезпечення класичними методами і засобами комплементарної/альтернативної (народної і нетрадиційної) медицини (далі – КМА) в Україні і світі, як єдиного цілісного медичного спрямування, так і окремих методів і практик у контексті щодо здоров'я людства, здорового способу життя у періоді соціально-економічних і екологічних потрясінь як основа вчення за В.І. Вернадським про ноосферу, складові здоров'я.

## ТЕМАТИЧНІ НАПРЯМКИ КОНФЕРЕНЦІЇ – «СУЧАСНИЙ РОЗВИТОК ІДЕЙ В.І. ВЕРНАДСЬКОГО ПРО МІСЦЕ І РОЛЬ ЛЮДИНИ У ПРИРОДІ»:

1. Актуальні питання вчення академіка В.І. Вернадського і погляд на сучасний стан розвитку класичної і комплементарної/альтернативної медицини в Україні та світі у відповідності з основними напрямками, викладеними у «Стратегії ВООЗ з народної медицини на 2014-2023 роки» у контексті здорового способу життя.
2. Концептуальні питання комплементарної/альтернативної медицини в Україні і світі у контексті державної політики щодо забезпечення і впровадження здорового способу життя.
3. Академік В.І. Вернадський про медико-біологічні і соціальні аспекти здоров'я: Вчення про ноосферу, складові здоров'я:
  - 3.1. «Здорова Родина – Здорова Країна».
  - 3.2. «Здоров'я і здоровий спосіб життя: від рослини до людини».
4. Фізична терапія, ерготерапія в Україні і світі, правові та юридичні аспекти.
  - 4.1. Стандарти при навчанні бакалаврів і магістрів та стандарти надання медичної практики, медичних послуг у фізичній і медичній реабілітації та фізичній терапії, ерготерапії.
  - 4.2. Біобезпека і здоров'я людини.
  - 4.3. Екологія і біобезпека здоров'я майбутніх поколінь в контексті соціально-економічних, біологічних потрясінь.
5. Науково-методичне обґрунтування застосування методів КМА у комплексній, превентивній терапії та медичній, фізичній терапії, ерготерапії і реабілітації пацієнтів різних вікових груп на тлі коморбідних захворювань із впровадженням стандартів і принципів доказової медицини,.
6. Проблеми стандартів і критеріїв якісної освіти майбутніх фахівців. Інтегрування і навчально-методичне забезпечення методів КМА у навчальний процес.
7. НАТО: погляд на застосування методів комплементарної медицини у реабілітації і відновленні здоров'я учасників бойових дій. Соціально-економічна доцільність ефективності застосування методів КМА в умовах глобальних сьогоденних проблем як в Україні, так і у світі.
8. Психічне і фізичне здоров'я: проблемні питання. Комплементарні/альтернативні скринінг-методи діагностики і корекції здоров'я.
  - 8.1. Методи психологічної, соціальної, професійної реабілітації та їх вплив на відновлення здоров'я людини.
9. Астропсихологія.
10. Натуральні, природні методи оздоровлення. Фітотерапія і фармакогнозія: досвід викладання за спеціальностями «Лікувальна справа», «Стоматологія» та «Фармація», «Фізична терапія, ерготерапія».
  - 10.1. Фітооздоровчі практики: від народних рецептів до науково-обґрунтованих, зареєстрованих фітопрепаратів. Фіто – ex tempore.
  - 10.2. Нутрицевтики і парафармацевтики.
11. Гомеопатія: досвід викладання і застосування в медицині і фізичній терапії, ерготерапії, медичній реабілітації.
  - 11.1. Гомеопатія і фармакологія – дві «сторони однієї медалі» здоров'я і лікування.
12. Остеопатія, мануальна терапія: досвід викладання і застосування в медицині, фізичній терапії, ерготерапії, реабілітації
13. Аюрведа і тибетська медицина: особливості, реалії і перспективи в Україні і світі.
14. Китайська традиційна медицина: реалії і перспективи в Україні і світі.
15. Іридодіагностика: експрес і скринінг-діагностика у практиці лікаря.
16. Ароматерапія і фітоергономіка.
17. Інформаційна медицина: досвід викладання і застосування в медицині, фізичній терапії, ерготерапії. Реалії і перспективи.
18. Інформаційна гігієна у сучасному світі. «Інформаційні хвороби сьогодення».
19. Електропунктурна і інформаційна діагностика: досвід викладання і впровадження як скринінг-методу діагностики та контролю ефективності лікування і стану фізичного здоров'я.
20. Цілителство: нормативно-правові аспекти врегулювання в Україні і світі.
21. Питання деонтології і лікарської етики у сфері КМА. Культура спілкування і оздоровлення: «Слово лікує, слово зцілює».



22. Лікувальна фізична культура як лікувально-профілактичний метод оздоровлення.
23. SPA– процедури як метод реабілітації та оздоровлення.
23. Актуальні питання і перспективи громадських організацій-асоціацій.
- 23.1. ВГО «Асоціація фахівців народної і нетрадиційної медицини України» : історія становлення та перспективи.
24. Сьогодення і майбутні реалії молодих науковців. Формування майбутньої наукової еліти.
25. Біоетика в наукових дослідженнях, медичній практиці, фізичній і медичній реабілітації.
26. «Фітотерапія. Часопис» – рух від науково-практичного фахового видання України (категорія «Б») з біологічних, медичних, фармацевтичних наук та фізичної терапії, ерготерапії до наукометричного міжнародного видання та включення до бази SCOPUS.

**«МІСЦЕ І РОЛЬ ЛЮДИНИ У ПРИРОДІ» ЗА АКАДЕМІКОМ В.І.ВЕРНАДСЬКИМ –  
СУЧАСНИЙ РОЗВИТОК І АКТУАЛЬНІ СКЛАДОВІ.  
ЗДОРОВИЙ СПОСІБ ЖИТТЯ: МЕТОДИ КОМПЛЕМЕНТАРНОЇ/АЛЬТЕРНАТИВНОЇ  
МЕДИЦИНИ, ЯКІ БУДУТЬ РОЗГЛЯНУТІ НА КОНФЕРЕНЦІЇ:**

- Ароматерапія. Фітотерапія.
- Нутрицевтики, парафармацевтики.
- Апітерапія, гірудотерапія. Анімалотерапія
- Аюрведа, традиційні системи детоксикації та харчування.
- Інформаційна медицина. Біорезонансна терапія.
- Гомеопатія.
- Масаж, мануальна терапія, остеопатія, краніосакральна терапія, ерготерапія.
- Акупунктура, рефлексотерапія, су-джок терапія.
- Електропунктурна діагностика.
- Традиційна китайська медицина, цигун-терапія.
- Психологічна підтримка і корекція здоров'я.
- Економічно-соціальні і екологічно-біологічні чинники як складова основи здоров'я.
- SPA –процедури.

**Форми участі у Конференції офлайн/онлайн:**

- Усна доповідь з можливістю презентації в PowerPoint
- Прес-конференція
- Круглий стіл
- Презентація компанії
- Учасник
- Майстер-клас
- Семінар
- Публікація тез, статей
- Заочна участь
- Онлайн-участь учасників з країн близького і далекого зарубіжжя, а також учасників з українських міст.

**Умови публікації:**

Матеріали Конференції будуть опубліковані у фаховому науково-практичному журналі «Фітотерапія. Часопис» відповідно до вимог і рекомендацій до наукових статей.

Тези (до 1 сторінки) і статті (до 10 сторінок з літературою, резюме та ключовими словами українською, англійською мовами) подаються за такою структурою: УДК, назва роботи (великими літерами), ініціали та прізвища авторів, наукове звання, науковий ступінь (магістр, аспірант, докторант, практикуючий лікар, цілитель); повна назва установи (місце роботи, навчання); розділи тез і статті: актуальність, мета роботи, матеріали і методи дослідження, результати дослідження та їх обговорення, висновки про доцільність практичного використання набутого досвіду, перспективи подальших досліджень. Посилання на літературні джерела для статті обов'язкові. Матеріали, в яких порушуються принципи етики та які не відповідають зазначеним вище вимогам, публікуватися не будуть.

# Наукові зібрання

---

## Оплата

1. Вартість публікації тез для учасників (фізичних осіб) з України – 350 грн., студенти – 150 грн. за 1800 знаків (одна сторінка).
2. Організаційний внесок для учасників з України – 550 грн., студенти – 150 грн.
3. З юридичною особою на участь у науковому заході укладається угода, у якій указується форма участі та оплата.
3. Оплату за участь у Конференції (організаційний внесок) і публікацію тез або статті здійснювати шляхом грошового переказу на розрахунковий рахунок до 19 травня 2023 р.:

Одержувач платежу:	ВГО «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України»
Адреса:	м. Київ тел.: +38(050) 353-03-26
Реквізити:	р/р IBAN- UA 73380805000000026001591851 в АТ «РАЙФФАЙЗЕН БАНК АВАЛЬ», м. Київ, МФО 380805
Ідентифікаційний код:	33443640

## Терміни

Анкету учасника, тези, квитанцію про сплату вартості публікації необхідно надіслати до 19 травня 2023 року на e-mail: phitotherapy.chasopys@gmail.com

## Місце проведення Конференції:

м. Київ, вул Льва Толстого, 7,  
Національна наукова медична бібліотека України,  
станція метро «площа Льва Толстого, 7»

## Офіційні мови Конференції:

українська, англійська.

## Регламент:

- доповідь:
  - усна – до 20 хв.
  - стендова доповідь – 15 хв.
  - презентація компанії, дискусія – до 7 хв.
- семінар – до 25 хв.
- майстер-клас – до 25 хв.
- проблемна лекція – до 20 хв.

**МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ (тези) І СЕРТИФІКАТИ** із зазначенням кількості балів, які будуть, після завершення Конференції, надіслані поштою при онлайн формі участі за адресою, яка заявлена в анкеті учасника.

## Регламент проведення Конференції офлайн/онлайн:

- 30 травня 2022 р.:
- 09:45-09:55 – Реєстрація учасників Конференції офлайн/онлайн.
- 10:00-10:25 – Прес-конференція, круглий стіл.
- 10:30-12:55 – I Пленарне засідання.
- 13:00-13:25 – Перерва, кава.
- 13:30-15:00 – Секційні засідання.
- 15:05-15:15 – Перерва.
- 15:20-17:30 – Секційні засідання.
- 17:30-17:55 – дискусії, прийняття резолюції, вручення сертифікатів учасника, посвідчення і нагород.
- 18:00 – Закриття Конференції.

В межах Конференції 30.05.2023 р. з 10:00-16:15 будуть проведені МАЙСТЕР-КЛАСИ і тематичні СЕМІНАРИ з різних методик і напрямків КМА.

Тематика майстер-класів, семінарів для участі буде представлена у програмі, відповідно до заявки, яку Ви укажете в анкеті.

**Контактні телефони:**

Загальноуніверситетська кафедра фізичного виховання, спорту і здоров'я людини –

+38 095 056 70 42 Брикун Анастасія Андріївна.

+38 097 696 00 71; +38 063 451 84 85 Демидова Олена Якимівна (ВГО).

+38 093 379 81 82 Зеленюк Оксана Володимирівна.

+38 050 353 03 26; +38 098 428 72 16 Гарник Тетяна Петрівна.

+38 067 440 03 07; +38 066 354 14 75 Шусть Василь Володимирович.

**Поселення, бронювання готелю:**

+38(044) 430 02 60; +38 0964812183 Кацурак Марія Іванівна.

**Анкета учасника Конференції 30 травня 2023 р.**

Прізвище \_\_\_\_\_

Ім'я \_\_\_\_\_

По батькові \_\_\_\_\_

Науковий ступінь \_\_\_\_\_

Вчене звання \_\_\_\_\_

Посада \_\_\_\_\_

Назва організації / установи \_\_\_\_\_

(Місце роботи, навчання) \_\_\_\_\_

Тема доповіді, майстер-класу, семінару, тез, статті (підкреслити) \_\_\_\_\_

співавтори \_\_\_\_\_

Електронна пошта \_\_\_\_\_

Поштова адреса: місто (з індексом) або Нова пошта № \_\_\_\_\_

Контактний телефон: \_\_\_\_\_

Форма участі у конференції:

– усна доповідь

– презентація стенду компанії

– слухач

– майстер-клас

– заочна участь

– публікація

– семінар

– стендова доповідь

– онлайн

Технічні засоби презентації

– мультимедійний проектор

Дата « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 р. \_\_\_\_\_ підпис

Просимо надсилати заповнену анкету на e-mail: [phitotherapy.chasopys@gmail.com](mailto:phitotherapy.chasopys@gmail.com)

Інформація про заходи на сайті [www.uanm.org.ua](http://www.uanm.org.ua)

<http://www.tnu.edu.ua/>

<http://medinstitut.dp.ua/>

Оргкомітет

## ДО 80-РІЧЧЯ ВІД НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА ВОЛОШИНА



**Олександр Іванович Волошин** народився 2 січня 1943 року на Заставнівщині. Закінчив з відзнакою Чернівецький державний медичний інститут у 1965 році. Чотири роки працював лікарем-терапевтом у Киселівській дільничній, Вашківецькій номерній районній лікарнях. У 1968 році вступив до аспірантури рідного вишу на кафедру факультетської терапії, де виконував і в 1973 році успішно захистив кандидатську дисертацію під керівництвом заслуженого діяча науки, професора Олени Іларіонівни Самсон.

З 1972 по 1986 працював асистентом цієї кафедри. В 1983 році запланував докторську дисертацію, яку успішно захистив у 1988 році в Київському інституті вдосконалення лікарів. З 1989 року – доктор медичних наук, у 1991 році йому присвоєно вчене звання професора. З жовтня 1990 року по 2009 рік – завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Чернівецького державного медичного університету. В цей період рідний ВНЗ переживав бурхливий розвиток, а на кафедрі більшість викладачів були передпенсійного і пенсійного віку. Тому довелося створити належну наукову базу, підібрати перспективну наукову тематику та готувати молодших науково-педагогічних працівників. Кафедра першою в університеті придбала апарати для ультразвукодіагностики, мікрозондової інтрагастральної рН-метрії, підготовлено відповідних спеціалістів високого рівня та здійснено впровадження цих методів у клінічну і наукову практику.

Разом із завідувачем кафедри медичної хімії професором Іваном Федоровичем Мещишеним вибрано

перспективний науковий напрям з клініко-експериментального дослідження нових сторін механізму дії лікарських рослин Карпатського регіону та пилку бджолиного. Щодо останнього, то в цей науковий процес активно включилися співробітники кафедр фармакології, патофізіології, біології, мікробіології, гігієни і екології, інфекційних, дитячих хвороб, туберкульозу, внутрішніх хвороб, хірургії № 1 (разом 37 співробітників). За результатами цих досліджень захищено 18 дисертаційних робіт, із них як ключові фрагменти були в 3 докторських дисертаціях (Т.М. Бойчук, Ю.Є. Роговий, С.Є. Дейнека). За цим науковим напрямом кафедра пропедевтики надовго захопила лідируючі позиції у рідному ВНЗ. Поряд із цим Олександр Іванович налагоджував зв'язки і плідно співпрацював із практичними лікарями клінічної бази, Чернівецьким обласним діагностичним центром, науковцями Національного медичного університету, медичного інституту, Української асоціації народної медицини, НДІ фітотерапії Ужгородського національного університету та іншими науково-педагогічними установами.

Наукові здобутки школи Олександра Івановича широко публікувалися у вітчизняних журналах, матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій. До 2014 року наукова тематика кафедри та БДМУ з фітотерапії та апітерапії в Україні Комітетом МОЗ України з дослідження і впровадження в клінічну практику методів народної медицини стійко оцінювалася третім місцем (після медичного інституту Української асоціації народної медицини та Ужгородського НДІ фітотерапії).

Колектив кафедри був організатором популярних науково-практичних конференцій «Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів» (2000, 2005) та співорганізатором ще двох конференцій з гастроентерологічної тематики, присвячених пам'ятним датам професора О.І. Самсон.

Велику увагу Олександр Іванович приділяв розвитку гуманітарних зв'язків, зокрема, з Німеччиною. Так, завдяки общині «Рема Гемайнде» (Саксонія) кафедра отримала апарат УЗ-діагностики, фізіотерапевтичну, проєкційну апаратуру, а для БДМУ – стоматологічний кабінет у повній комплектації, мамограф. До 1998 року на цій основі отримано численні ліки, що дозволило покращити лікувальний процес у клінічній базі. Завдяки цим зв'язкам професору О.І. Волошину вдалося пройти два широкопланових (від

університетської клініки м. Дрезден – до приватної морфологічної лабораторії) (1999, 2004) етапи стажування, а також отримати цінні реактиви для наукових досліджень.

Створений на кафедрі творчий клімат сприяв успішній підготовці кадрів: під керівництвом Олександра Івановича захищено 20 кандидатських дисертацій та одна докторська (В.П. Присяжнюк).

Але ще 4 його учні згодом захистили докторські дисертації з іншим консультантами: О.В. Пішак (акад. В.М. Коваленко), Г.Я. Ступницька (проф. О.І. Федів), Л.О. Волошина (проф. С.І. Сміян), В.Л. Васюк (проф. А.І. Гоженко). Ним також підготовлено 7 магістрів медицини та 29 клінічних ординаторів, при тому 19 із них – іноземні лікарі, випускники БДМУ, Тернопільського, Луганського медичних вишів.

Нормальний мікроклімат на кафедрі також дозволив виконати докторські дисертації С.В. Білецькому (1994) та І.А. Плешу (2007). Сприятлива кадрова ситуація на кафедрі дала можливість ректору БДМУ сформулювати з її складу ядра нових кафедр – кардіології та функціональної діагностики (завідувач проф. В.К. Ташук) та догляду за хворими і вищої медсестринської освіти (завідувач проф. І.А. Плеш).

Коло наукових інтересів Олександра Івановича є досить широким: гастроентерологія, ревматологія, кардіологія, пульмонологія, імунологія, ендокринологія, клінічна біохімія, фітотерапія, апітерапія, екологія, коморбідні процеси, хрономедицина, природооздоровчі фактори Буковини, оздоровче харчування. В науковому доробку професора О.І. Волошина 810 наукових і науково-методичних праць, з них – 18 монографій, 9 навчальних посібників, 23 авторські свідоцтва чи патенти на винаходи, 59 раціоналізаторських пропозицій. Серед його наукових праць популярні монографії «Основи оздоровчого харчування» (п'ять видань: 2000, 2002, 2005, 2008, 2012), «Оздоровчі ресурси Буковини» (1999), «Радіола рожева в клінічній, експериментальній медицині» (2005), «Основи фітотерапії і гомеопатії» (2012, 2018), «Лікарські рослини Карпат і прилеглих територій» (2012), «Продукти бджільництва на службі здоров'я людини» (2020), де він є провідним співавтором.

Разом з професором С.В. Білецьким сприяв дослідженню благотворного впливу мікроклімату і мінеральної води «Попелюшка» з одноіменної печери, становленню санаторію «2000-річчя Різдва Христового» на Сторожинеччині, «Брусницької лікарні відновного лікування».

Професійне стажування проходив у клінічних центрах Москви, Києва, Дніпропетровська, за кордоном: у Канаді (м. Ванкувер), у ФРН (м. Дрезден),

у Польщі (м. Варшава), у Литві (м. Вільнюс), Латвії (м. Рига).

О.І. Волошин донедавна був членом редколегії шести фахових медичних журналів, головою асоціації терапевтів Буковини ім. акад. В.Х. Василенка, головою буковинського осередку інтерністів, багаторічним (з 1990 року) членом атестаційної комісії терапевтів Чернівецької обласної державної адміністрації, членом спеціалізованої вченої ради із захисту кандидатських і докторських дисертацій при Івано-Франківському національному університеті (з 1998 року).

Як авторитетний науковець брав участь в атестації наукових кадрів і десятки разів виступав опонентом під час захисту докторських і кандидатських дисертацій у різних наукових установах України, як член наукової комісії БДМУ – рецензентом численних дисертаційних робіт різного рівня.

Вагомим є послужний список його суспільних заклад: вчений секретар вченої ради Чернівецького державного медичного інституту (1986–1993), член Президії терапевтів України (1992–1996), депутат Ленінської районної ради м. Чернівці (1992–1996), член ради інноваційного фонду Чернівецької області (1997–2000).

Багатогранна плідна робота О.І. Волошина відзначена численними грамотами, нагородами та іншими урядовими відзнаками: «Відмінник охорони здоров'я» (1990), «Заслужений лікар України» (1995), «Відмінник народної освіти» (1999), «Почесний професор академії» (2004), «Почесна грамота МОЗ України» (2005), Подякою Міністра охорони здоров'я (2017), відзнакою і медаллю БДМУ «За бездоганну медичну службу» (2019). Він є лауреатом обласної премії ім. Ю. Федьковича, номінантом Загальнонаціонального проєкту «Флагмани сучасної медицини» (2012), Міжнародного Форуму «Флагмани народної і нетрадиційної медицини» (2016). У 2016 році був вибраний академіком Академії наук вищої школи України за відділенням «Фундаментальні проблеми медицини».

Після 20 років керівництва кафедрою у 2010 році Олександр Іванович передав естафету молодим.

Нині професор О.І. Волошин продовжує плідну роботу на посаді професора кафедри як у науковому, так і в навчальному аспектах, надає консультативну допомогу молодим викладачам, лікарям, пацієнтам краю. Він є прикладом для наслідування та вірного служіння справі.

Редакція журналу вітає ювіляра та бажає йому міцного здоров'я, творчого натхнення, успіхів та всіляких гараздів.

**Т.О. Глазук, О.П. Присяжнюк, Б.П. Сенюк**

## УСПІХ ПРИХОДИТЬ ДО ТИХ, ХТО ЛЮБИТЬ СВОЮ СПРАВУ



**Світлана Тернова, журналіст, м. Київ**

«Якщо ти заблукав чи втомився на життєвій дорозі, повернися в дитинство і згадай свою мрію – вона твій путівник», – так говорили мудреці. Тож той, хто слідує своїй заповітній мрії, ніколи не втратить орієнтирів і завжди вийде на шлях успіху. Це підтверджують біографії багатьох людей, які залишили вагомий слід у своєму житті й улюбленій професії, стали першопрохідцями у своїй справі.

Не виключенням стала і доля **Тетяни Петрівни Гарник**, доктора медичних наук, професора, академіка Академії наук вищої школи України, членкині Міжнародної європейської академії натуропатичної медицини, наукового експерта комісії фітопрепаратів та гомеопатичних лікарських засобів Державного експертного центру МОЗ України, президента ВГО «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», багаторічного очільника Комітету народної і нетрадиційної медицини МОЗ та экс-експерта з питань народної і нетрадиційної медицини ВООЗ.

Нещодавно Тетяна Петрівна відсвяткувала свій черговий і щедрий ювілей – 75 років (08 березня 1948 рік), він увінчався численними заслугами і здобутками у справі, якій вона присвятила своє життя.

А починалося все з дитячої мрії – стати лікарем, як батько. Він показав їй приклад служіння людям і відданості професії, постійної жаги до нових знань і пошуків. Донька не лише продовжила справу батька, а й примножила її, відкривши нові горизонти наукових пошуків, збагативши лікарську практику здобутками комплементарної медицини, доклавши максимум зусиль до того, аби лікувальний досвід рідного українського народу не втратився, а пережив свій ренесанс.

У 1973 році Т.П. Гарник закінчила Запорізький медичний інститут за фахом лікувальна справа, після проходження інтернатури працювала дільничним лікарем-терапевтом. Але творчий неспокій спонукав до нових горизонтів. І ось вона вже клінічний ординатор кафедри гастроентерології і дієтології Київського державного інституту удосконалення лікарів (нині – НУОЗ України імені П.Л. Шупика), а через кілька років працює на «рідній» кафедрі, успішно поєднуючи лікувальну, наукову та педагогічну роботу. Успішно, бо захищає кандидатську дисертацію, отримує наукове звання доцента, у 2004 році захищає дисертаційну роботу на ступінь доктора медичних наук, у 2005 році їй присвоєно наукове звання професора.

Водночас, занурившись у глибокий світ медицини й науки, вона відкриває для себе незвідану сторінку – народний досвід траволікування, який на той час був під табу. Цікавістю не обійшлося – з часом молодий лікар і науковець розуміє, що «вузьких», навіть найсучасніших знань для зцілення людини не досить. Починаючи із самоосвіти – вивчення рідкісних книг з фітотерапії (з роками у неї збиралася ціла бібліотека таких раритетів) – вона приходять до усвідомлення необхідності здобути ґрунтовні знання у цій сфері, тож коли з'являється нагода, проходить спеціалізацію за фахом «Народна і нетрадиційна медицина» в Київському медичному інституті УАНМ.

Її діяльність у цій сфері – яскравий приклад того, що справжнім переконанням тісно у рамках особистого досвіду. Тетяна Петрівна стала справжнім ентузіастом популяризації комплементарної медицини, виховала сотні учнів і послідовників, зробила чи не найбільше для утвердження й узаконення народної та нетрадиційної медицини в Україні. Послужний список Тетяни Петрівни відображає не лише особистісне зростання, а й розвиток напряму НіНМ, його становлення, набуття офіційного визнання й інтеграцію в медичну галузь України.

Впродовж 27 років вона очолювала кафедру «Фітотерапія, гомеопатія і біоенергоінформаційна медицина» ПВНЗ «Київський медичний університет», яку й організувала у 1993 році, впродовж 7 років була деканом медичного факультету цього закладу.

З 1996 року й донині Т.П. Гарник є головним експертом з фітотерапевтичних і гомеопатичних лікарських засобів Державного експертного центру МОЗ України.

У 1999–2013 рр. очолювала ДП «Комітет з питань народної і нетрадиційної медицини МОЗ України».

У 2002–2013 роках була експертом ВООЗ від України з питань народної і нетрадиційної медицини.

Тетяна Петрівна Гарник як відомий фахівець у галузі фітотерапії стала засновником науково-практичного журналу (фахового видання) «Фітотерапія. Часопис», а також очолила його редакційну раду. Разом з колегами та однодумцями у 2004 році заснувала й очолила ВГО «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», під егідою якої щорічно у квітні і жовтні проходять наукові заходи відповідно до рекомендацій ВООЗ, викладених у Стратегіях розвитку народної і нетрадиційної медицини цієї міжнародної інституції.

У 2012–2017 роках Т.П. Гарник була головним позаштатним спеціалістом МОЗ України за спеціальністю «Народна і нетрадиційна медицина».

Але організаційні й управлінські будні завжди були наповнені тим, що ближче до душі – наукою, практикою і викладацькою роботою. Зараз Т.П. Гарник працює професором кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського. За 40 років педагогічної та 50 років практичної медичної діяльності у сфері охорони здоров'я з-під її невтомного пера вийшло і було опубліковано 680 праць, із них – 295 наукових праць у провідних виданнях, 23 навчально-методичні рекомендації для студентів та лікарів, 20 навчальних посібників, 8 патентів, 3 національні підручники, 1 монографія

міжнародного рівня (ВООЗ), 2 томи енциклопедії, 1 книга, 18 збірників праць науково-практичних конференцій, у тому числі з міжнародною участю, 80 номерів журналу «Фітотерапія. Часопис».

У співпраці як завідувачки кафедри фітотерапії, гомеопатії і біоенергоінформаційної медицини із провідними кафедрами ВМНЗ і МОН України були широко впроваджені методи фітотерапії, гомеопатії тощо у навчальні плани та лікувальний процес.

До сьогодні Тетяна Петрівна активно організовує та бере участь у науково-практичних заходах за міжнародною участю – конференціях, симпозиумах, конгресах з актуальних питань народної і нетрадиційної медицини, які внесені до реєстру заходів МОН, МОЗ та НАМН України із залученням студентів, молодих учених під гаслом: «Здоров'я і здоровий спосіб життя – від рослини до людини. Здорова Родина – Здорова Країна».

А ще Тетяна Петрівна – завжди бажаний і частий гість у ЗМІ, лекційних аудиторіях серед студентів та лікарів. Чи вистачає часу і сил на стільки справ? Безперечно, бо улюблена робота – не тяжка ноша, а крила, які дарують натхнення, а особисті успіхи – скарб, який примножується, коли поділишся досвідом, знаннями і тим, чого прагне невтомна душа.

**Редакція вітає Тетяну Петрівну Гарник з ювілеєм і зичить здоров'я, натхнення, світла й тепла і ще багато-багато цікавих сторінок у славний літопис життя.**

## ДО 50-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



**Наталія Анатоліївна Добровольська**, доктор психологічних наук, доцент, завідувачка загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського.

Наталія Анатоліївна Добровольська народилася 26 березня 1973 року в м. Боярка Київської області. У 2011 р. закінчила Національну академію внутрішніх справ і отримала повну вищу освіту за спеціальністю «Правознавство», кваліфікація – магістр права.

У 2013 році закінчила Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова за спеціальністю «Фізичне виховання», кваліфікація – викладач фізичного виховання.

У Таврійському національному університеті імені В.І. Вернадського Наталія Анатоліївна Добровольська працює на посаді завідувачки загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини з 2018 року.

У 2018 р. отримувє свідоцтво про підвищення кваліфікації за програмою «Фізична терапія, ерготерапія» в ТНУ ім. В.І. Вернадського.

У грудні 2019 р. отримала вчене звання доцента кафедри психології, соціальної роботи та педагогіки Навчально-наукового гуманітарного інституту Таврійського національного університету імені В.І. Вернадського.

У 2020 р. у Східноукраїнському національному університеті імені Володимира Даля захистила дисертацію на тему «Соціально-психологічні основи становлення обдарованої особистості» та здобула науковий ступінь доктора психологічних наук за спеціальністю «Соціальна психологія; психологія соціальної роботи».

Автор 50 публікацій, з них 37 наукового та 13 навчально-методичного характеру, у тому числі науко-

вих праць, опублікованих у вітчизняних та міжнародних рецензованих фахових виданнях. Входить до редакційної ради науково-практичного фахового видання «Фітотерапія. Часопис» ISSN: 2522-9680 на посаді заступника головного редактора.

У своїх працях Н.А. Добровольська висвітлює широке коло питань, такі як: психологічна допомога обдарованим студентам, системний підхід до розвитку педагогічної обдарованості майбутнього вчителя фізичного виховання, формування професійного іміджу керівника соціального закладу, особливості підготовки вчителів фізичного виховання до роботи з обдарованими дітьми дошкільного віку та ін.

Має Почесну грамоту Української федерації вчених від 19 листопада 2021 р. № 281.

Учасник низки всеукраїнських та міжнародних конференцій: Всеукраїнської науково-практичної конференції «Проблема діагностики та проектування розвитку обдарованих дошкільників» (Одеса, 2012 р.); III Всеукраїнської науково-теоретичної конференції (Київ, 2015 р.); III науково-практичної інтернет-конференції «Особистісне зростання: теорія і практика» (Житомир, 2018 р.); III Всеукраїнської науково-практичної конференції «Психічне здоров'я особистості у кризовому суспільстві» (Львів, 2018) та ін.; XVII konferencji naukowej z cyklu «Nierówności społeczne a wzrost gospodarczy – teoria, polityka i praktyka wobec współczesnych kwestii społecznych» (Rzeszów, Polska, 20–21.09. 2018 р.), Konferencji «Gospodarka Polski 2018. Od niepodległości do odpowiedzialnego rozwoju» (Krakow, Polska, 5–6 czerwca 2018 р.), European Medical Association Best Medical Practice project III Online Assembly within the Achievements Forum (5.10.2021, нагороджена Дипломом ЕМА в рамках Форуму досягнень).

Під керівництвом Н.А. Добровольської в 2020 році колективом авторів з навчально-викладацького складу кафедри видано посібник «Практичні аспекти фізичної терапії та ерготерапії».

Міжнародна діяльність кафедри, очолюваної Н.А. Добровольською, конкретизувалась у підписанні меморандуму про співпрацю між ТНУ ім. В.І. Вернадського і «Гранд Готелем Сава і Загреб» (м. Рогашка-Слатіна, Словенія) щодо проведення на їхній базі навчально-наукової практики студентів кафедри.

Участь у професійних об'єднаннях за спеціальністю – членкиня «Української асоціації лікарів-психологів» та «Асоціації фахівців з народної і нетрадиційної медицини України».

**Вітаємо шановну Наталію Анатоліївну Добровольську з ювілеєм і зичимо міцного здоров'я, щастя, подальших успіхів у благородній справі розвитку і вдосконалення вітчизняного спорту!**



### ЛІЦЕНЗІЙНІ УМОВИ ВИКОРИСТАННЯ НАУКОВОЇ СТАТТІ У ЖУРНАЛІ «ФІТОТЕРАПІЯ. ЧАСОПИС»

Ліцензіар – Євгенія Володимирівна Залигіна – надає Ліцензіату, виданню журналу «Фітотерапія. Часопис», безоплатно невиключну ліцензію на використання наукової статті «Актуальність дослідження фармакологічних властивостей кропиви жалкої (*Urtica urens* L.) (огляд літератури)» згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті у журналі «Фітотерапія. Часопис»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково у мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) надає довідку про перевірку статті щодо плагіату;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар  
Є.В. Залигіна, к.фарм.н,  
викладач кафедри загальної та клінічної фармації  
Дніпровський державний медичний університет,  
м. Дніпро

---

(М.П. наукової установи,  
що засвідчує підпис Ліцензіара)





*Засновники журналу:*

**Таврійський національний університет  
імені В.І. Вернадського  
Дніпровський медичний інститут традиційної  
і нетрадиційної медицини  
Всеукраїнська громадська організація  
«Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної  
медицини України»**

Заснований у березні 2002 року. Виходить щоквартально.  
Журнал зареєстрований Міністерством юстиції  
України 23 грудня 2020 року: Свідоцтво про державну  
реєстрацію друкованого засобу масової інформації  
Серія КВ № 24626-14566ПР

УДК 615.322.61.57.014

**Мова видання:**

статті – українська, англійська; анотації,  
ключові слова – українська, англійська.

Передплатний індекс 06684.

Електронна сторінка журналу –  
[phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua](http://phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua)

Журнал є фаховим науково-практичним рецензованим  
виданням для публікацій основних результатів  
дисертаційних робіт у галузі медичних, фармацевтичних,  
біологічних наук, у тому числі: медична і фізична  
реабілітація, ерготерапія.  
Відповідальність за зміст, добір, достовірність наведених  
у науково-практичних публікаціях журналу фактів,  
статистичних даних, цитат, посилань несуть автори.  
Передрук опублікованих статей можливий за згоди  
редакції та з посиланням на джерело.

Рекомендовано до друку Вченою Радою Дніпровського  
медичного інституту традиційної і нетрадиційної  
медицини (Протокол № 7 від 23 лютого 2023 року).

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань  
України (категорія «Б») з біологічних, медичних  
та фармацевтичних наук.

*091. Біологія* відповідно до Наказу МОН України  
від 15.04.2021 № 420 (додаток 3), *222. Медицина,*  
*226. Фармація, промислова фармація* відповідно  
до Наказу МОН України від 27.09.2021 № 1017 (додаток 3)  
та *227. Фізична терапія, ерготерапія*  
відповідно до Наказу МОН України від 06.06.2022 № 530  
(додаток 2).

Підписано до друку: 29.05.2023 р.

Формат 60x84/8.

Ум. друк. арк. 15,35.

Зам. № 0723/449

Наклад – 100 прим.

Дизайн та верстка Кузнецова Н. С.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»  
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1  
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08  
E-mail: [mailbox@helvetica.ua](mailto:mailbox@helvetica.ua)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.

**Адреса редакції:**

**04123, Україна, місто Київ, вул. Червонопільська, буд. 2В**

**Телефони: +38 (068) 487 24 43, +38 (050) 353 03 26**

**Електронна пошта:**

**[editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua](mailto:editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua)**

**[phitotherapy.chasopys@gmail.com](mailto:phitotherapy.chasopys@gmail.com)**



*Founder:*

**V.I. Vernadsky Taurida National University  
Dnipropetrovsk Medical Institute of Traditional  
and Non-traditional Medicine  
NGO “Ukrainian Association for Non-traditional Medicine”**

Established in March, 2002. Published quarterly.  
The journal is registered by the Ministry of Justice of Ukraine  
as of December 23, 2020. Certificate of state registration  
of a print media: Series KB No. 24626-14566IP

UDC 615.322.61.57.014

***Languages:***

articles – Ukrainian and English;  
abstracts and keywords – Ukrainian and English.

Subscription code: 06684.

Journal's web-page: [phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua](http://phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua)

The journal is a professional peer-reviewed journal that  
publishes key findings of thesis research in medicine, pharmacy,  
and biology, incl. medical and physical rehabilitation  
and ergotherapy.

The authors are responsible for the content, selection and reliability  
of facts, statistical data, citations, and references presented in the  
journal. The reprinting of published articles is possible upon the  
consent of editors and with reference to a source.

Recommended for printing by the Academic Council of  
Dnipropetrovsk Medical Institute of Traditional and Non-  
traditional Medicine (Minutes No. 7 as of February 23, 2023).

The journal is included in the List of scientific professional  
medicine and pharmacy publications of Ukraine (“B” category).

091. *Biology* pursuant to the Order of the MES of Ukraine dated  
15.04.2021 No. 420 (annex 3), 222. *Medicine*. 226. *Pharmacy*,  
*Industrial Pharmacy* pursuant to the Order of the MES of Ukraine  
dated 27.09.2021 No. 1017 (annex 3), and 227. *Physical Therapy*,  
*Ergotherapy* pursuant to the Order of the MES of Ukraine dated  
06.06.2022 No. 530 (annex 2).

Passed for printing: 29.05.2023

Paper size 60x84/8.

Conventional printed sheet. 15,35.

Order No. 0723/449

Print run – 100 copies

Design and layout: Kuznietsova N. S.

Publisher and printing office – Publishing House “Helvetica”  
6/1 Inhlezi St, Odesa, 65101

Tel: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08

E-mail: [mailbox@helvetica.ua](mailto:mailbox@helvetica.ua)

Certificate of a publishing entity

ДК No. 7623 dated 22.06.2022

***Editorial office address:***

**Chervonopolska St., building 2B, Kyiv, Ukraine, 04123**

**Tel: +38 (068) 487 24 43, +38 (050) 353 03 26**

**E-mail:**

**[editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua](mailto:editor@phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua)**

**[phitotherapy.chasopys@gmail.com](mailto:phitotherapy.chasopys@gmail.com)**